

• 上市新药 •

新型外用抗真菌药卢立康唑

刘永贵, 田红, 沈雪砚*, 陈常青

天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

摘要: 足癣、股癣和体癣的发病率较高, 又极易复发, 严重影响到患者的生活质量。2013年11月, 美国FDA批准1%卢立康唑乳膏上市, 外用治疗趾间足癣、股癣和体癣。该药是一种新型咪唑类外用抗真菌药, 具有抗菌谱广、抑菌作用强的特点。研究显示1%卢立康唑乳膏外用治疗足癣、股癣和体癣安全有效, 尤其是治疗股癣和体癣时, 仅需每日1次, 治疗1周, 与目前其他治疗药物(需要治疗2周)相比, 疗程更短。

关键词: 卢立康唑; 抗真菌药; 足癣; 股癣; 体癣

中图分类号: R978.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2014)06-0576-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.06.025

New topical antifungal drug—Luliconazole for external use

LIU Yong-gui, TIAN Hong, SHEN Xue-yan, CHEN Chang-qing

Pharmaceutical Information Center, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: The tinea pedis, tinea cruris, and tinea corporis can seriously affect the quality of life of patients due to high incidences and high recurrence rate. Luliconazole cream 1% was approved by the United States Food and Drug Administration (FDA) for the topical treatment of tinea pedis, tinea cruris and tinea corporis for external use in November 2013. Luliconazole is a novel broad-spectrum topical imidazole antifungal agent with potent antifungal effect. The studies have shown that luliconazole cream 1% is safe and effective in the treatment of tinea pedis, tinea cruris, and tinea corporis, especially for the two latter. The course of the treatment with luliconazole, once-daily for one week, is shorter than other existing drugs (usually for two weeks of treatment). This article reviews the pharmacodynamic studies and clinical evaluation for the treatment of fungal infections of luliconazole cream 1% and its development.

Key words: Luliconazole; antifungal agent; tinea pedis; tinea cruris; tinea corporis

卢立康唑是一种新型的咪唑类外用抗真菌药物, 为拉诺康唑类似物, 由日本农药株式会社(Nihon Nohyaku Co., Ltd.)开发。2013年11月, 美国FDA批准1%卢立康唑乳膏上市, 外用治疗趾间足癣、股癣和体癣, 商品名Luzu[®], 首次在北美地区上市。早在2005年4月, 卢立康唑就在日本获批上市, 商品名为Lulicon[®]。2010年1月和2012年6月又分别在印度和中国上市。除了用于治疗足癣、股癣和体癣外, 卢立康唑还被开发用于甲癣(灰指甲)治疗, 目前也已进入III期临床。

1 药物概况^[1-3]

通用名: Luliconazole (卢立康唑)

商品名: Luzu[®]、Lulicon[®]、Lulifin[®]、路利特[®]

别名: PR-2699、JA-004、JA-005、NND-502、

BAY-38-9502

化学名: 4-(2, 4-二氯苯基)-1, 3-二硫戊环-2-叉-1-咪唑基乙腈

结构式: 见图1

合成路线: 见图2

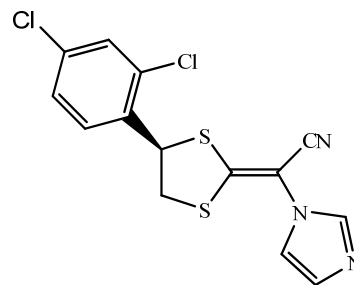


图1 卢立康唑的结构

Fig. 1 Structure of luliconazole

收稿日期: 2014-09-15

作者简介: 刘永贵, 男, 本科, 主要从事医药信息研究工作。Tel: (022)23006868 E-mail: liuyg@tjpr.com

*通信作者 沈雪砚, 女, 高级编审, 从事医药信息研究工作。E-mail: shenxy@tjpr.com

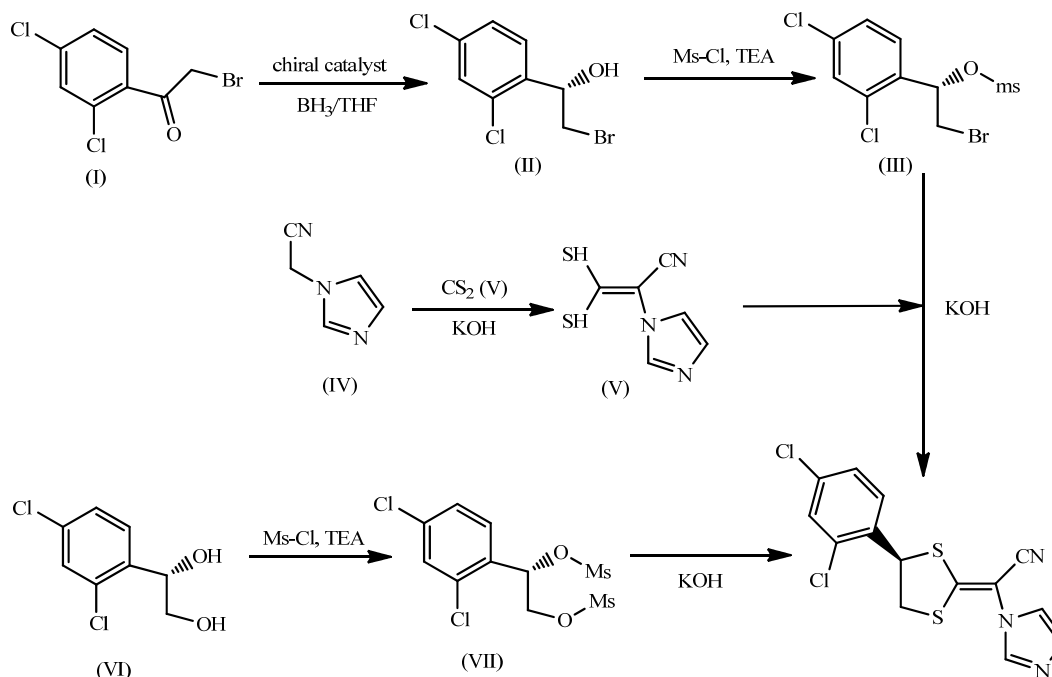


图2 卢立康唑合成路线

Fig. 2 Synthesis route of luliconazole

分子式: $C_{14}H_9Cl_2N_3S_2$

CAS 号: 187164-19-8

相对分子质量: 354.2774

原研公司: 日本农药株式会社

适应症: 趾间足癣、股癣、体癣

2 相关背景

癣病是一种难治性皮肤疾病,包括足癣、体癣、股癣等,病程缓慢,预后复发率较高,发病时炎症较为明显,并有水疱、鳞屑及结痂等皮损现象,常伴有不同程度的瘙痒,严重影响人们的生活质量。主要致病菌有红色毛癣菌、须癣毛癣菌、絮状表皮癣菌等。足癣俗称“脚气”,是皮肤癣菌病中发病率最高的一种,红色毛癣菌是其最常见的致病菌。体癣、股癣合称体股癣,发病率仅低于足癣,主要由红色毛癣菌、须癣毛癣菌和絮状表皮癣菌所致。足癣还具有传染性,是手癣、体癣、股癣和甲癣患病重要根源^[4]。

目前,癣病治疗药物主要有两大类:第一类丙烯胺类药物,如特比萘芬、布替萘芬和萘替芬等。它们是通过抑制角鲨烯环化酶,造成麦角固醇的缺乏和角鲨烯的蓄积,从而起到杀菌作用的抗真菌药物。第二类咪唑类(imidazoles)药物,如咪康唑、益康唑、克霉唑、酮康唑和联苯苄唑。它们是一类合成的抗真菌药物,能选择性抑制真菌细胞羊毛甾醇14 α -去甲基酶活性,阻止细胞膜麦角固醇合成,使细胞膜通透性改变,导致胞内重要物质丢失而使

真菌死亡。咪唑类抗真菌药物是目前临床上最常用的一类治疗癣病药品,临床应用非常广泛。

目前这两类药物的用法均需每日1~2次,疗程超过2周。而卢立康唑治疗股癣、体癣仅需每日1次,疗程1周。

3 药效学

体外及体内研究显示,卢立康唑具有广谱抗真菌活性,它对毛癣菌属(红色毛癣菌、须癣毛癣菌和断发毛癣菌)的最小抑菌浓度(MIC)为0.12~2 mg/mL,抑菌作用要强于特比萘芬、酮康唑、咪康唑、联苯苄唑等常用药,其中红色毛癣菌对卢立康唑最为敏感。卢立康唑对白色念珠菌的MIC为0.031~0.130 μ g/mL,抑菌作用高于特比萘芬、利拉萘酯、布替萘芬、阿莫罗芬和联苯苄唑,但低于酮康唑、克霉唑、奈康唑和咪康唑。卢立康唑对脂溢性皮炎重要致病菌限制性马拉色菌的MIC也非常低,是0.004~0.016 μ g/mL,抑菌作用不低于酮康唑,甚至更强^[5-6]。

此外,卢立康唑对丝状真菌和酵母样真菌亦有抑菌活性,强度与拉诺康唑相似,高于联苯苄唑和特比萘芬,但对接合菌几乎无效^[7]。

4 药动学

本品所含卢立康唑为R-光学异构体,而R-与S-光学异构之间是否会在人体内相互转化尚未明确。卢立康唑在血浆中与蛋白结合率>99%。

一项药动学试验^[8]纳入12例足癣患者和8例股癣患者,1次/d应用1%卢立康唑乳膏,每次平均剂量为3.5 g,连续用药15 d。在首次和末次给药后,足癣患者血药达峰浓度($C_{\max}$)分别为(0.40 ± 0.76)、(0.93 ± 1.23) ng/mL,达峰平均时间($t_{\max}$)分别为(16.9 ± 9.39)、(5.8 ± 7.61) h,浓度时间曲线下面积(AUC_{0-24})分别为(6.88 ± 14.50)、(18.74 ± 27.05) ng·h/mL;股癣患者 $C_{\max}$ 分别为(4.91 ± 2.51)、(7.36 ± 2.66) ng/mL,达峰 $t_{\max}$ 分别为(21.0 ± 5.55)、(6.5 ± 8.25) h, AUC_{0-24} 分别为(85.1 ± 43.69)、(121.74 ± 53.36) ng·h/mL。

5 临床评价

5.1 足癣

表1 趾间足癣治疗结束4周后结果

Table 1 Efficacy on interdigital tinea pedis in 4 weeks after treatment

研究	组别	n/例	完全清除/例	有效治疗/例	临床治愈/例	真菌学治愈/例	完全清除率/%
研究1	卢立康唑乳膏	106	28	51	31	66	26
	赋形剂乳膏	103	2	10	8	18	2
研究2	卢立康唑乳膏	107	15	35	16	60	14
	赋形剂乳膏	107	3	16	4	29	3

一项随机、双盲、赋形剂对照的II期临床试验评估了卢立康唑乳膏治疗趾间足癣的有效性^[9]。入选的147例趾间足癣患者(年龄 ≥ 12 岁)随机给予卢立康唑或赋形剂治疗2或4周,其中卢立康唑治疗2周组41例,4周组35例;赋形剂治疗2周组22例,4周组20例。治疗结束2周后,卢立康唑2周组与赋形剂2周组完全清除率分别为26.8%(11/41)和9.1%(2/22);卢立康唑4周组与赋形剂4周组完全清除率分别为45.7%(16/35)和10.0%(2/20)。研究显示,患者对1%卢立康唑乳膏治疗的早期反应率较低,但随着时间而增加。如,治疗结束时,卢立康唑2周组真菌学治愈率为58.5%(24/41),治疗结束2周后增至78.0%(32/41),而治疗结束后4周又增至82.9%(34/41)。同样,治疗结束时,卢立康唑4周组真菌学治愈率为77.1%(27/35),治疗结束后2周增至88.6%(31/35),而治疗结束后4周又增至91.4%(32/35)。详见表2。

另一项多中心、随机、单盲、平行组对照的III期临床研究评估了卢立康唑与联苯苄唑治疗足癣的有效性^[10]。入选的489例患者随机给予1%卢立康唑乳膏(治疗2周后更换为安慰剂再治疗2周; $n=247$)或1%联苯苄唑乳膏($n=242$)。治疗4周后,卢立康唑组和联苯苄唑组临床治愈率分别为91.5%

和91.7%,KOH检测的真菌学治愈率(真菌学1)和培养的真菌学(真菌学2)治愈率分别为76.1%和75.9%,详见表3。研究结果表明卢立康唑治疗足癣的疗效与联苯苄唑相似。

5.2 体股癣

一项多中心、随机、双盲、赋形剂对照的III期临床试验评估了1%卢立康唑乳膏用于治疗股癣的有效性^[11]。入选的256例股癣患者(平均年龄40.4岁,82.8%为男性)随机给予卢立康唑($n=165$)或赋形剂($n=91$),1次/d,连续用药7 d。治疗结束3周后,卢立康唑组完全清除率为21.2%(35/165),而赋形剂组为4.4%(4/91), $P<0.001$ 。卢立康唑组真菌学治愈率达78.2%(129/165),而赋形剂组为45.1%(41/91), $P<0.001$ 。显示1%卢立康唑乳膏治疗股癣疗效显著,详见表4。

一项前瞻性、随机、多中心、非盲平行组对照研究评估了1%卢立康唑乳膏、2%舍他康唑乳膏和1%特比萘芬乳膏用于治疗体股癣的疗效^[12]。入选患者83例(63例完成研究),年龄18~70岁,患有股癣或体癣(临床诊断+KOH检查阳性),按1:1:1比例随机接受卢立康唑(1次/d,疗程2周)、舍他康唑(2次/d,疗程4周)和特比萘芬(1次/d,疗程2周)。治疗结束后,进行2周随访。

表 2 治疗结束后不同时间 4 组临床疗效对比

Table 3 Comparison on clinical efficacy of four groups in different time after treatment

组 别		治疗结束/例			结束后 2 周/例				结束后 4 周/例			
		临床治愈	真菌学治愈	有效治疗	临床治愈	真菌学治愈	有效治疗	完全清除	临床治愈	真菌学治愈	有效治疗	完全清除
卢立康唑	2 周	4	24	13	12	32	21	11	23	3	26	22
	4 周	8	27	22	16	31	25	16	24	32	29	22
赋形剂	2 周	1	10	3	2	10	6	2	2	6	4	1
	4 周	1	8	4	3	7	4	2	5	8	7	5

表 3 卢立康唑与联苯苄唑治疗足癣的疗效

Table 2 Efficacy on tinea pedis between Luliconazole and Bifonazole treatments

组 别	n/例	临床治愈/例	真菌学 1 治愈率/%	临床治愈+真菌学 1 治愈率/%	真菌学 2 治愈率/%
卢立康唑	247	226	76.1(188/247)	74.1(183/247)	73.2(82/112)
联苯苄唑	242	222	75.9(183/241)	73.4(177/241)	49.6(57/115)

表 4 股癣治疗结束 3 周后结果

Table 4 Efficacy on tinea cruris in 3 weeks after treatment

组 别	n/例	完全清除/例	有效治疗/例	临床治愈/例	真菌学治愈/例	完全清除率/%
卢立康唑	165	35	71	40	129	21.2
赋形剂	91	4	17	6	41	4.4

治疗结束后, 卢立康唑组瘙痒消退优于特比萘芬组, 但弱于舍他康唑组, 分别为 70%、54.6%和 85%; 卢立康唑组红斑消退则弱于舍他康唑组和特比萘芬组, 分别为 85%、95%和 90.9%; 卢立康唑组无脱屑率优于特比萘芬, 但弱于舍他康唑; 3 组患者的水泡均消失。而在随访期末, 3 组患者脱屑均已消失, 卢立康唑组和舍他康唑组瘙痒完全消失(100%), 而特比萘芬组为 95%。在治疗结束及随访期内 3 组患者均达到真菌学治愈(KOH 检测阴性)。

在基线时, 卢立康唑组、舍他康唑组和特比萘芬组癣菌感染的所有临床体征(瘙痒、红斑、水泡和脱屑以严重度分级 0~3)的综合评分(最高 10 分)分别为 7.05、6.80 和 6.73。治疗结束后 3 组的综合评分的降幅, 卢立康唑组(92.9%)高于特比萘芬组(91.2%), 但弱于舍他康唑组(97.1%)。但在随访期末, 卢立康唑组与舍他康唑组的综合评分均为 0, 而特比萘芬组为 0.05。

6 安全性

卢立康唑不良反应以用药部位反应为主, 但大部分较为轻微, 一般无需停药。

基于两项体外遗传毒性试验^[8](Ames 试验和中国仓鼠肺细胞染色体畸变试验)和一项体内遗传毒性试验(小鼠骨髓微核试验)的结果, 没有证据显

示卢立康唑可能引发突变或染色体断裂。以大鼠进行的生育研究中, 从交配期前至怀孕早期, 每日 sc 1、5、25 mg/kg 卢立康唑。5、25 mg/kg 组的雌大鼠生育功能出现治疗相关影响(胚胎存活下降和黄体减少), 25 mg/kg 组雄性生育功能受到影响(精子数量下降), 而 1 mg/kg 组雌雄大鼠生育功能均未受到影响。

在一项治疗足癣的 II 期临床试验中评估了 1% 卢立康唑乳膏的安全性。试验中没有患者因不良事件而退出研究^[10]。所有 4 组($n=146$)受试者中所报告的 23 个不良事件, 大部分程度轻微 56.5%, (13/23); 某些为中度 26.1% (6/23) 或重度 17.4% (4/23)。所报告的不良反应中 78.3% (18/23) 与药物治疗不相关, 21.7% (5/23) 的相关度不大。卢立康唑 4 周组中有 1 例患者出现谷氨酸氨基转氨酶、天冬氨酸氨基转移酶、血磷酸肌酸酶和血乳酸脱氢酶升高; 还有 1 例患者出现乏力及胸痛, 但程度为中度, 且与药物治疗不相关。研究显示, 1% 卢立康唑乳膏外用治疗安全有效, 耐受性较好。

在一项治疗股癣的 III 期临床试验中也评估了 1% 卢立康唑乳膏的安全性^[11]。总体上来说, 1% 卢立康唑组不良事件 11.3% (35/311) 少于赋形剂对照组 16.9% (27/160)。大多数不良事件较为轻微,

且大部分与药物治疗不相关。这些不良事件均不影响继续治疗。而且, 卢立康唑组与赋形剂组出现的用药部位反应无临床意义上的差异。研究结果显示, 1%卢立康唑乳膏外用治疗安全性较好。

7 结语

足癣、股癣和体癣都是常见的皮肤真菌病, 极易复发, 严重影响患者的生活质量。卢立康唑作为新一代咪唑类抗真菌药, 通过阻碍真菌细胞膜麦角甾醇的合成, 进而达到抑菌效果。它对毛癣菌属、白色念珠菌、马拉色菌等具有较强的抑菌作用, 加之卢立康唑在角质层中贮存率高, 释药速度更快, 所以每天仅需使用1次, 患者的依从性更好。

卢立康唑于2013年11月获得美国FDA批准上市, 用于治疗趾间足癣、股癣和体癣, 成为美国治疗股癣和体癣疾病的首个仅需每日1次, 疗程1周的治疗药, 其他药物均需要治疗2周, 这使得1%卢立康唑乳膏有希望在未来替代同类品种。

此外, 卢立康唑用于甲癣治疗的研究也已进入III期临床, 2013年9月, TOPICA制药公司发布的IIb/III期SOLUTION研究的中期结果显示10%卢立康唑溶液治疗甲癣安全有效, 抑菌作用强于特比萘芬、阿莫罗芬和环吡酮^[2], 凸显卢立康唑有望成为皮肤抗真菌的潜力品种。

参考文献

- [1] ProQuest LLC, Dialog [DB/OL]. [2014-03-22] (2014-08-02). <http://search.proquest.com>.
- [2] Thomson Reuter, Cortellis [DB/OL]. [2014-03-22] (2014-08-02). <https://cortellis.thomsonreuterslifesciences.com>.
- [3] Kodama H, Niwano Y, Kanai K, *et al*. Antifungal agent, compound therefor, process for producing the same [P]. WO9702821. 1997-01-30.
- [4] 周立奉, 茆建国, 路 荣, 等. 体股癣的治疗进展 [J]. 中外医学研究, 2010, 8(22): 18-19.
- [5] Koga H, Nanjoh Y, Makimura K, *et al*. *In vitro* antifungal activities of luliconazole, a new topical imidazole [J]. *Med Mycol*, 2009, 47(6): 640-647.
- [6] Uchida K, Nishiyama Y, Tanaka T, *et al*. *In vitro* activity of novel imidazole antifungal agent NND-502 against *Malassezia* species [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2003, 21(3): 234-238.
- [7] Uchida K, Nishiyama Y, Yamaguchi H. *In vitro* antifungal activity of luliconazole(NND-502), a novel imidazole antifungal agent [J]. *J Infect Chemother*, 2004, 10(4): 216-219.
- [8] FDA. Luzu Prescribing Information [OL]. [2014-01-11](2014-08-02). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204153s000lbl.pdf.
- [9] Jarratt M, Jones T, Kempers S, *et al*. Luliconazole for the treatment of interdigital tinea pedis: A double-blind, vehicle-controlled study [J]. *Cutis*, 2013, 91(4): 203-210.
- [10] Watanabe S, Takahashi H, Nishikawa T, *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 [J]. *Mycoses*, 2006, 49(3): 236-241.
- [11] Jones T M, Jarratt M T, Mendez-Moguel I, *et al*. A randomized, multicenter, double-blind, vehicle-controlled study evaluating the efficacy and safety of luliconazole cream 1% once daily for 7 days in patients aged ≥ 12 years with tinea cruris [J]. *J Drugs Dermatol*, 2014, 13(1): 32-38.
- [12] Jerajani H, Janaki C, Kumar S, *et al*. Comparative assessment of the efficacy and safety of Sertaconazole (2%) Cream Versus Terbinafine Cream (1%) Versus Luliconazole (1%) Cream in patients with dermatophytoses: a pilot study [J]. *Indian J Dermatol*, 2013, 58(1): 34-38.