

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

外用抗真菌剤

ビホナゾール製剤

ビホナゾールクリーム 1%「イワキ」 ビホナゾール外用液 1%「イワキ」

Bifonazole Cream・Solution 1% "IWAKI"
(ビホナゾール製剤)

剤形	ビホナゾールクリーム 1%「イワキ」:クリーム ビホナゾール外用液 1%「イワキ」:液剤		
製剤の規制区分	該当しない		
規格・含量	日局ビホナゾール ビホナゾールクリーム 1%「イワキ」:1g 中 10mg(1%) ビホナゾール外用液 1%「イワキ」:1mL 中 10mg(1%)		
一般名	和名:ビホナゾール 洋名:Bifonazole		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		クリーム	外用液
	製造販売承認年月日	2019年1月16日	
	薬価基準収載年月日	2019年6月14日	
	販売開始年月日	2019年6月14日	
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元:岩城製薬株式会社		
医薬情報担当者の 連絡先			
問い合わせ窓口	学術グループ TEL:03-6626-6251 FAX:03-6626-6261 受付時間:9:00~17:00 (12:00~13:00 休憩) 土、日、祝日、当社休日を除く 医療機関向けホームページ https://www.iwakiseiyaku.co.jp/medical.html		

本IFは2023年12月改訂の電子化された添付文書(電子添文)の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)又は本質	4
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	9

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 薬理作用	11

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	19
2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 母集団(ポピュレーション)解析	20
4. 吸収	20
5. 分布	20
6. 代謝	21
7. 排泄	22
8. トランスポーターに関する情報	22
9. 透析等による除去率	22
10. 特定の背景を有する患者	22
11. その他	22

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	23
2. 禁忌内容とその理由	23
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23
5. 重要な基本的注意とその理由	23
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
7. 相互作用	24
8. 副作用	24
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
10. 過量投与	25
11. 適用上の注意	25
12. その他の注意	25

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験26
2. 毒性試験26

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分27
2. 有効期間27
3. 包装状態での貯法27
4. 取扱い上の注意27
5. 患者向け資材27
6. 同一成分・同効薬27
7. 国際誕生年月日27
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準
収載年月日, 販売開始年月日27
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等
の年月日及びその内容28
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容28
11. 再審査期間28
12. 投薬期間制限に関する情報28
13. 各種コード28
14. 保険給付上の注意28

XI. 文献

1. 引用文献29
2. その他の参考文献29

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況30
2. 海外における臨床支援情報30

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって
の参考情報31
2. その他の関連資料31

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤はドイツ・バイエル社が開発した bifonazole を主成分とする、imidazole 系抗真菌外用剤である。imidazole 系抗真菌外用剤は 1969 年バイエル社が clotrimazole を、ヤンセン社が miconazole を開発して以来、類似の構造式を有する新しい外用剤が相次いで登場した。

bifonazole は広範囲な抗真菌スペクトルを有し皮膚糸状菌、酵母菌、二形成真菌及びその糸状菌に対し優れた抗真菌作用を示すことが認められている。また、白癬菌に対する感染防御効果の検討から bifonazole の皮膚滞留時間が長いことが示され、臨床的にも1日1回塗布で十分な効果が認められた最初の抗真菌剤である。

当社では本剤の開発前に clotrimazole 製剤の抗真菌剤「クロトリマゾールクリーム 1%「イワキ」(1日 2～3 回塗布)を発売しているが、患者への利便性を考慮した時、1日1回塗布の本剤の有用性は高いと考え、開発に至った。1996 年にビクロノールクリーム、ビクロノール液として販売を開始している。2007 年 12 月に医薬品に係わる医療事故防止対策としての販売名称変更を行い、ビクロノールクリーム 1%、ビクロノール外用液 1%として販売を継続している。2019 年 6 月に「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17 年 9 月 22 日付薬食審査発第 0922001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)に倣い、ブランド名を一般的名称に変更して販売を継続している。なお、本剤は診療報酬上の後発医薬品に該当する。

2. 製品の治療学的特性

- (1)イミダゾール系抗真菌薬であるビホナゾールの抗真菌作用により、白癬、カンジダ症、癬風などの皮膚真菌症に対して治療効果を期待する。[V.治療に関する項目][VI.薬効薬理に関する項目]
- (2)次の患者には投与しない。本剤の成分に過敏症の既往歴がある患者。[VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目]
- (3)副作用として、前述の過敏症、皮膚症状として皮膚炎、発赤、紅斑、そう痒、びらん、水疱、局所の刺激感、皮膚炎、亀裂、鱗屑、皮膚軟化、乾燥、浮腫、じん麻疹について注意が促されている。[VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目 その他の副作用]
- (4)眼科用として角膜、結膜に使用しないこと。クリームは著しいびらん面には使用しないこと、外用液は亀裂、びらん面には注意して使用することについて注意が促されている。[VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目 適用上の注意]

3. 製品の製剤学的特性

クリームは水中油型の乳剤性基剤、外用液はアルコールベースの液剤である。

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当資料なし

Ⅱ.名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビホナゾールクリーム 1%「イワキ」・ビホナゾール外用液 1%「イワキ」

(2) 洋名

Bifonazole Cream 1%"IWAKI"・Bifonazole Solution 1%"IWAKI"

(3) 名称の由来

一般的名称＋剤形＋規格＋製造販売業者略称

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ビホナゾール (JAN)

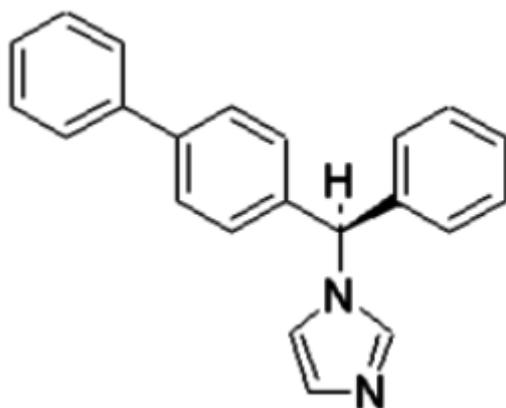
(2) 洋名(命名法)

Bifonazole (JAN、INN)

(3) ステム(stem)

ミコナゾール誘導体 抗真菌薬: -conazole

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式: C₂₂H₁₈N₂ 分子量: 310.39

5. 化学名(命名法)又は本質

1-[(*RS*)-(Biphenyl-4-yl)(phenyl)methyl]-1*H*-imidazole

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状¹⁾

本品は白色～微黄色の粉末で、におい及び味はない。

(2) 溶解性¹⁾

本品はジクロロメタンに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点: 147～151°C¹⁾

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

本品のメタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない¹⁾。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

定量法

滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

ビホナゾールクリーム 1%「イワキ」:クリーム

ビホナゾール外用液 1%「イワキ」:液剤

(2) 製剤の外観及び性状

製剤	性状
ビホナゾールクリーム 1%「イワキ」	白色のクリーム剤で、わずかに特異なおいがある
ビホナゾール外用液 1%「イワキ」	無色～淡黄色澄明の液で、わずかに特異なおいがある

(3) 識別コード

該当資料なし

(4) 製剤の物性

製剤	pH	比重
ビホナゾールクリーム 1%「イワキ」	5.6~7.6	
ビホナゾール外用液 1%「イワキ」	4.5~6.5	d_{20}^{20} 0.842~0.852

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

製品	含量	添加物
ビホナゾールクリーム 1% 「イワキ」	1g(1mL)中 日局ビホナゾ ール	モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート 60、セタノール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、pH 調節剤、その他 1 成分
ビホナゾール外用液 1% 「イワキ」	10mg(1%)	エタノール、ミリスチン酸イソプロピル、オクチルドデカノール

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ビホナゾールクリーム 1%「イワキ」及びビホナゾール外用液 1%「イワキ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された²⁾。

剤形	容器	項目	試験 開始時	1ヶ月	2ヶ月	4ヶ月	6ヶ月
クリーム 1%	チューブ 外側:アルミニウム 内側:樹脂コー ティング	含量(%)	99.9	100.1	100.5	99.1	98.5
		残存率(%)	100.0	100.2	100.6	99.2	98.6
		外観	白色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	7.4	6.9	6.8	6.5	6.4
	ポリエチレン 容器	含量(%)	100.7	100.3	99.7	99.5	99.8
		残存率(%)	100.0	99.7	99.1	98.9	99.1
		外観	白色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	7.4	6.9	6.8	6.6	6.4
外用液 1%	ポリエチレン 容器	含量(%)	99.8	100.6	101.3	103.2	103.9
		残存率(%)	100.0	100.8	101.5	103.4	104.1
		外観	異常なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

ビホナゾールクリーム 1%「イワキ」	10本[10g(チューブ)×10] 600g[ボトル]
ビホナゾール外用液 1%「イワキ」	10本[10mL(ボトル)×10] 50本[10mL(ボトル)×50]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

製品	包装	容器	材質
ビホナゾールクリーム 1%「イワキ」	10g	アルミニウムチューブ	チューブ:アルミニウム チューブ内部:樹脂コーティング キャップ:ポリエチレン
	600g	ポリエチレン容器	容器:ポリエチレン キャップ:ポリプロピレン
ビホナゾール外用液 1%「イワキ」	10mL	ポリエチレン容器	ボトル:ポリエチレン 中栓:ポリエチレン キャップ:ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

下記の皮膚真菌症の治療

- 白癬：足部白癬、体部白癬、股部白癬
- カンジダ症：指間びらん症、間擦疹、皮膚カンジダ症
- 癬風

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

1日1回患部に塗布する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) **使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容**

該当資料なし

- 2) **承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要**

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

イミダゾール系抗真菌外用剤

注意: 関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

ビホナゾールは、真菌細胞に対して二元的な作用機序を有する。低濃度域では細胞膜の必須構成脂質成分であるエルゴステロールの合成を阻害し、高濃度域ではそれに加えて細胞膜のリン脂質と特異的に結合することにより膜の物性を変化させる。いずれの効果も最終的に細胞膜の構造・機能を障害し、その結果、抗真菌作用が発現される^{3,4)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗真菌作用

18.2 抗真菌作用

18.2.1 ビホナゾールは、Kimmig 培地上で各種ヒト病原真菌の 90%以上の菌株において 4 μ g/mL 以下の最小発育阻止濃度 (MIC) を示す⁵⁾。

18.2.2 ビホナゾールは、発育期にある皮膚糸状菌に対して極めて低い濃度 (ナノグラム単位) より菌糸の発育を抑制し、5 μ g/mL 以上の濃度で殺真菌作用を示す。また、*Candida albicans* に対しては、0.125 μ g/mL 以上の濃度で寄生形態である仮性菌糸の形成を抑制する^{5,6)}。

18.2.3 *Trichophyton mentagrophytes* によるモルモット実験的白癬モデルにビホナゾール 1%クリームまたはビホナゾール 1%液を感染後 3 日目に 1 回局所適用した場合、無処置対照群では症状の増悪が認められるが、処置群では数日以内に治癒する⁵⁾。

2) 感染防御効果

18.3 感染防御効果

モルモットの背部皮膚面に 1%クリーム 0.5g を塗布し、12、24、48、72 時間後に *Trichophyton mentagrophytes* の分生子浮遊液を接種した実験では、48~72 時間にわたり感染防御効果が認められている⁵⁾。

また、モルモットの背部皮膚面に 1%液 0.5mL を塗布し、12、24、48、72 時間後に *Trichophyton mentagrophytes* の分生子浮遊液を接種した実験では、36~48 時間にわたり感染防御効果が認められている⁵⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

3) 生物学的同等性試験 ⁷⁾

①動物における治療効果

[試験の概要]

試験概要	実施時期	1994 年
	ガイドライン等	・「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱い等について(昭和 55 年 5 月 30 日薬審第 718 号)」に基づいて実施した。
	試験方法	・動物における治療効果(病変スコア) ・感染防御効果(逆培養試験)
同等性の要約	<p>(1)治療効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ・<i>Trichophyton mentagrophytes</i> によるモルモット実験的白癬モデルに、ビホナゾールクリーム 1%「イワキ」と標準製剤(クリーム剤、1%)をそれぞれ感染後 3 日目より 14 日間連続塗布(ビホナゾールとして 3mg/日)し、塗布 8 日目以降、有意な症状の改善を認め、切片陽性率も有意な陰性化を示した。その結果、両剤の治療効果に有意な差は認められず、両剤の生物学的同等性が確認された。 ・ビホナゾール外用液 1%「イワキ」と標準製剤(液剤、1%)において同様の試験を行った結果、両剤の治療効果に有意な差は認められず、両剤の生物学的同等性が確認された。 <p>(2)感染防御効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ・モルモット背部にビホナゾールクリーム 1%「イワキ」と標準製剤(クリーム剤、1%)を 1 回塗布し(ビホナゾールとして 3mg)、2～3 日後に <i>Trichophyton mentagrophytes</i> を接種したが、3 日間にわたり病変スコア及び切片陽性率の有意な低下が認められ、明らかな感染防御効果を示した。その結果、両剤の感染防御効果に有意差は認められなかったことから、両剤の生物学的同等性が確認された。 ・ビホナゾール外用液 1%「イワキ」と標準製剤(液剤、1%)において同様の試験を行った結果、両剤の感染防御効果に有意な差は認められず、両剤の生物学的同等性が確認された。 	

(1)モルモットの実験的白癬菌感染モデルに対する治療効果の検討

10 匹のモルモットの *Trichophyton mentagrophytes* による実験的感染モデル背部に、後述する被験物質を下記の塗布条件で 14 日間塗布した。なお、被験物質の塗布は実験的感染後 3 日目より開始した。

なお、いずれの被験物質も塗布しない箇所を 1 匹あたり1つ対照として設けた。

VI. 薬効薬理に関する項目

[被験物質]

クリームの試験	液剤の試験
試験製剤:ビホナゾールクリーム 1%「イワキ」 試験製剤基剤 標準製剤:クリーム剤 1%	試験製剤:ビホナゾール外用液 1%「イワキ」 試験製剤基剤 標準製剤:液剤 1%

[塗布条件]

試験	被験物質量	頻度
クリームの試験	300mg/body	1日1回
液剤の試験	150 μ L/body	1日2回

《1》病変スコア

薬剤塗布終了日まで菌接種箇所を肉眼的に観察し、スコア化した。

[病変スコア]

スコア	病変度判定基準
0	局所病変が全く認められない状態
1	数個の小紅斑または紅斑性小丘疹が島状に散在するかまたは病変が改善に向かって新しい体毛の発育が見られる状態
2	紅斑性病変が局所全面に広がり表皮の剥離を伴う状態
3	局所の一部に強い発赤、腫張等の炎症症状が見られ鱗屑が豊富に形成される状態
4	肥厚した痂皮の形成により局所全面が覆われている状態

[病変スコアの結果]

[クリームの試験]

試験製剤塗布群、標準製剤塗布群は9日目まではスコア値の増加が見られたが10日目以降はいずれの観察日においても薬剤無塗布、及び試験製剤基剤塗布群と比較し有意な低下を示した。また試験製剤塗布群と標準製剤塗布群の間に有意な差はなかった。

[外用液の試験]

試験製剤塗布群、標準製剤塗布群は、10日目まではスコア値の増加が見られたが、11日目以降はいずれの観察日においても薬剤無塗布、及び試験製剤基剤塗布群と比較し有意な低下を示した。また試験製剤塗布群と標準製剤塗布群の間に有意な差はなかった。

結果を図1、図2に示す。

VI. 薬効薬理に関する項目

図1[クリーム]モルモットの実験白癬菌感染モデルに対する治療効果(n=10)

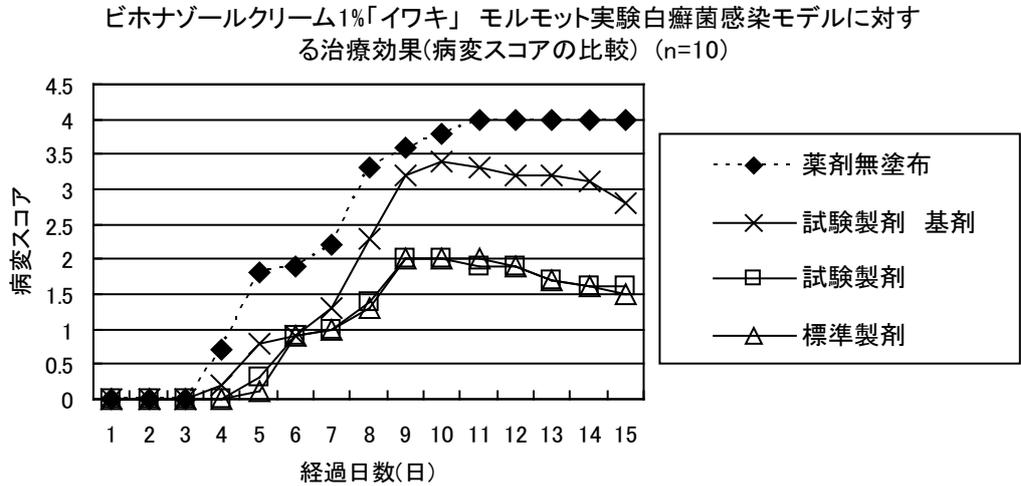
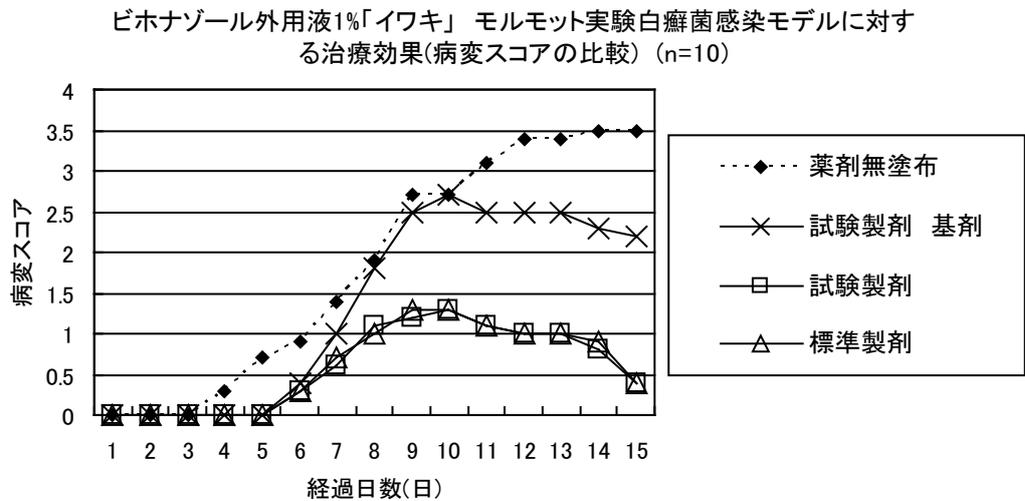


図2[液剤]モルモットの実験白癬菌感染モデルに対する治療効果(n=10)



《2》逆培養試験

被験物質塗布終了翌日、モルモット全例をエーテル麻酔下屠殺し、感染部位の表皮を切り取り、ほぼ同じ大きさの10個の小片を得た。

これらをシクロヘキサミド(500 μg/mL)、カナマイシン(50 μg/mL)およびシソマイシン(50 μg/mL)添加サブロー寒天培地上に置き、27°Cで14日間培養し、菌集落の有無を調べ、次式に従い切片陽性率を算出した。

$$\text{切片陽性率(\%)} = \frac{\text{陽性切片数}}{\text{皮膚切片数}} \times 100$$

VI. 薬効薬理に関する項目

[逆培養試験結果]

[クリーム]の試験

試験製剤塗布群、標準製剤塗布群ともに、基剤及び薬剤無塗布群と比較して切片陽性率に有意差があり、感染局所の有意な陰性化が認められた。なお、試験製剤1%塗布群と標準製剤塗布群の間に有意差が認められなかった。

[外用液]の試験

試験製剤塗布群、標準製剤塗布群についても同様に、基剤及び薬剤無塗布群と比較して切片陽性率に有意差があり、感染局所の有意な陰性化が認められた。なお、試験製剤塗布群と標準製剤塗布群の間に有意差が認められなかった。

結果を図3、図4に示す。

図3[クリーム]モルモットの実験的白癬菌感染モデルにおける逆培養試験結果

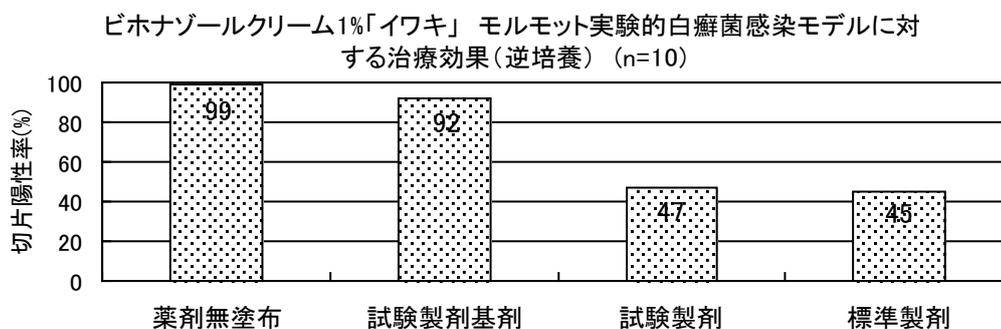
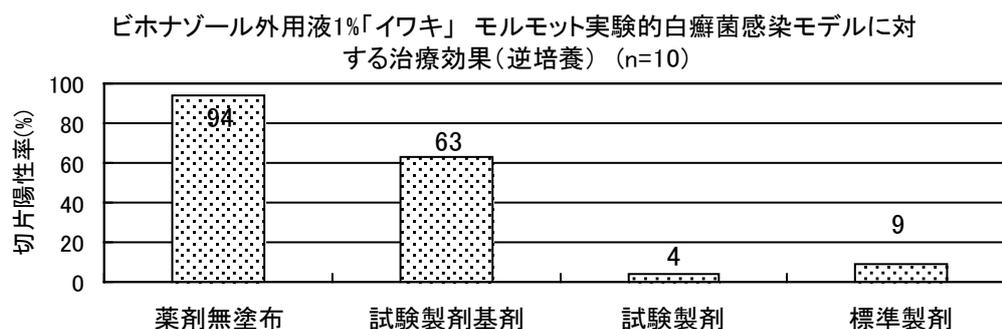


図4[液剤]モルモットの実験的白癬菌感染モデルにおける逆培養試験結果



VI. 薬効薬理に関する項目

②抗真菌作用(*in vitro*)

[試験の概要]

試験概要	実施時期	1994 年
	ガイドライン等	・「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱い等について(昭和 55 年 5 月 30 日薬審第 718 号)」に基づいて実施した。
	試験方法	<i>in vitro</i> の抗菌力試験を実施し、抗菌活性を確認した。
同等性の要約	<p>In vitro 抗菌力</p> <p>・ビホナゾールクリーム 1%「イワキ」と標準製剤(クリーム剤、1%)の各真菌に対する MIC 値は(ビホナゾール濃度として)皮膚糸状菌に対し 0.39～6.25µg/mL、酵母類に対し 31.25µg/mL、癬風菌に対し 25µg/mL であり、優れた抗菌活性を示し、すべての真菌に対して同じ MIC 値を示したことから、両剤の生物学的同等性が確認された。</p> <p>・ビホナゾール外用液 1%「イワキ」と標準製剤(液剤、1%)の各真菌に対する MIC 値は(ビホナゾール濃度として)皮膚糸状菌に対し 0.39～6.25µg/mL、酵母類に対し 31.25µg/mL、癬風菌に対し 50µg/mL であり、優れた抗菌活性を示し、すべての真菌に対して同じ MIC 値を示したことから、両剤の生物学的同等性が確認された。</p>	

被験物質を添加した平板培地の希釈系列を作成し、これらに下記の菌液を接種し、各条件で培養し、MIC(最小発育阻止濃度)の判定を行った。なお、ブランクとして薬剤無添加で同様の操作を行った。

[被験物質]

クリームの試験	液剤の試験
試験製剤:ビホナゾールクリーム 1%「イワキ」 標準製剤:クリーム剤 1%	試験製剤:ビホナゾール外用液 1%「イワキ」 標準製剤:液剤 1%

[菌液]

菌は前培養を経て 10^6 cells/mL の菌液を調製した。培地はサブロー培地を用いた。

作成した平板培地に各 0.1mL を接種した。

[平板培地の希釈系列]

薬剤の希釈は 5%ジメチルスルホキシド(原薬を溶かす溶媒)であらかじめ希釈したものをサブロー寒天培地で更に 10 倍希釈した。これらで平板培地を作成した。

なお、酵母類の試験の場合、各試験薬剤を直接サブロー寒天培地で希釈し、平板培地を作成した。最終希釈倍率は全ての条件で 0～51200 倍。

VI. 薬効薬理に関する項目

[培養条件]

次の条件で、薬剤無添加条件においてに十分な菌の発育が認められるまで培養した。

- ・皮膚糸状菌類:27℃、4～7日間、好気培養
- ・酵母類:30℃、48時間、好気培養

[抗真菌作用結果]

ビクロノールクリーム1%とビクロノール外用液1%は以下の表のように抗真菌作用を示した。なお、それぞれの標準製品とも同様の抗菌作用であった。

MIC[ビホナゾールクリーム1%「イワキ」]

試験菌 属性	薬剤名	試験製剤	標準製剤
	試験菌種		
皮膚糸 状菌	<i>Trichophyton mentagrophytes</i> TIMM1189	×12800(0.78)	×12800(0.78)
	<i>Trichophyton mentagrophytes</i> TIMM1812	×12800(0.78)	×12800(0.78)
	<i>Trichophyton rubrum</i> IFO5467	×12800(0.78)	×12800(0.78)
	<i>Trichophyton rubrum</i> IFO5807	×25600(0.39)	×25600(0.39)
	<i>Microsporum canis</i> TIMM1502	×1600(6.25)	×1600(0.39)
	<i>Epidermophyton floccosum</i> TIMM0434	×25600(0.39)	×25600(0.39)
酵母	<i>Candida albicans</i> TIMM0144	×320 (31.25)	×320 (31.25)
	<i>Candida albicans</i> TIMM1529	×320 (31.25)	×320 (31.25)
	<i>Candida albicans</i> TIMM1623	×320 (31.25)	×320 (31.25)
	<i>Candida krusei</i> TIMM0271	×320 (31.25)	×320 (31.25)
癬風菌	<i>Malassezia furfur</i> TIMM2782	×400 (25)	×400 (25)
表示 ×数値 :薬剤の希釈倍率 ()内数値:ビホナゾール濃度(μ g/mL)			

VI. 薬効薬理に関する項目

MIC[ビホナゾール外用液 1%「イワキ」]

試験菌 属性	薬剤名	試験製剤	標準製剤
	試験菌種		
皮膚糸 状菌	<i>Trichophyton mentagrophytes</i> TIMM1189	×12800(0.78)	×12800(0.78)
	<i>Trichophyton mentagrophytes</i> TIMM1812	×3200(3.13)	×3200(3.13)
	<i>Trichophyton rubrum</i> IFO5467	×12800(0.78)	×12800(0.78)
	<i>Trichophyton rubrum</i> IFO5807	×1600(6.25)	×1600(6.25)
	<i>Microsporum canis</i> TIMM1502	×3200(3.13)	×3200(3.13)
	<i>Epidermophyton floccosum</i> TIMM0434	×25600(0.39)	×25600(0.39)
酵母	<i>Candida albicans</i> TIMM0144	×320 (31.25)	×320 (31.25)
	<i>Candida albicans</i> TIMM1529	×320 (31.25)	×320 (31.25)
	<i>Candida albicans</i> TIMM1623	×320 (31.25)	×320 (31.25)
	<i>Candida krusei</i> TIMM0271	×320 (31.25)	×320 (31.25)
癬風菌	<i>Malassezia furfur</i> TIMM2782	×200 (50)	×200 (50)
表示 ×数値 :薬剤の希釈倍率 ()内数値:ビホナゾール濃度(μ g/mL)			

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1 血中濃度

健康成人の無傷皮膚（臍上部）及び炎症皮膚（大腿部の慢性湿疹）表面 200cm²に ¹⁴C-ビホナゾールの 1%含有クリーム 1.52g を塗布、6 時間密封包帯した後洗浄し、118 時間にわたって血中濃度を測定した場合、無傷皮膚では約 9.5 時間後、炎症皮膚では約 8 時間後、それぞれ約 1.0ng/mL、3.4ng/mL の最高血中濃度に達する⁸⁾ (外国人データ)。

また、健康成人の無傷皮膚（臍上部）及び炎症皮膚（背部の急性湿疹）表面 200cm²に ¹⁴C-ビホナゾールの 1%含有液 1.56mL を塗布、6 時間密封包帯した後洗浄し、118 時間にわたって血中濃度を測定した場合、無傷皮膚では約 10 時間後、炎症皮膚では約 5 時間後、それぞれ約 1.6ng/mL、約 8.0ng/mL の最高血中濃度に達する⁸⁾ (外国人データ)。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(参考)¹⁾

健康成人に ¹⁴C 標識体を静脈注射したとき、血中の放射活性は消失半減期 7 時間であるが、代謝が速く未変化体の消失半減期は 20 分程度である。

(4) クリアランス

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

16.2 吸収

16.2.1 吸収率

健康成人の無傷皮膚（臍上部）及び炎症皮膚（大腿部の慢性湿疹）表面 200cm²に ¹⁴C-ビホナゾールの 1%含有クリーム 1.52g を塗布、6 時間密封包帯した後洗浄したところ、皮膚からの吸収率は無傷皮膚では約 0.6%、炎症皮膚では 2.4%である⁸⁾（外国人データ）。

また、健康成人の無傷皮膚（臍上部）及び炎症皮膚（背部の急性湿疹）表面 200cm²に ¹⁴C-ビホナゾールの 1%含有液 1.56mL を塗布、6 時間密封包帯した後洗浄したところ、皮膚からの吸収率は無傷皮膚では約 0.8%、炎症皮膚では 3.6%である⁸⁾（外国人データ）。

16.2.2 皮膚浸透性

健康成人の背部無傷皮膚表面 100cm²に ¹⁴C-ビホナゾールの 1%含有クリーム 500mg を塗布、その後 24～168 時間にわたり各時点でテープはく離法（15 回はく離）を施行し、皮膚（角質層）を採取した（はく離 1～5 回目：層 1、6～10 回目：層 2、11～15 回目：層 3）。これら標本の経時的放射能推移曲線下の面積を指標とした場合、それぞれ 7066（層 1）、1237（層 2）、626（層 3） $\mu\text{Ci}\cdot\text{h}$ と良好な浸透性を示している⁹⁾（外国人データ）。

また、健康成人の無傷皮膚表面 20cm²に ¹⁴C-ビホナゾールの 1% 含有液 0.15mL を塗布、12 時間密封包帯した後、皮膚の各層の濃度を測定した場合、次のとおりである⁸⁾（外国人データ）。

角質層	有棘層	乳頭層	網状層
200-1000 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$	約 20 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$	5-10 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$	約 2 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種,寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比,存在比率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

16.5 排泄

健康成人の無傷皮膚（臍上部）及び炎症皮膚（大腿部の慢性湿疹）表面 200cm²に ¹⁴C-ビホナゾールの 1%含有クリーム 1.52g を塗布、6 時間密封包帯した後洗浄したところ、5 日目までの排泄は無傷皮膚では約 0.3%が尿中、約 0.25%が糞便中、炎症皮膚では約 1%が尿中、約 1.2%が糞便中に排泄される⁸⁾（外国人データ）。

また、健康成人の無傷皮膚（臍上部）及び炎症皮膚（背部の急性湿疹）表面 200cm²に ¹⁴C-ビホナゾールの 1%含有液 1.56mL を塗布、6 時間密封包帯した後洗浄したところ、5 日目までの排泄は無傷皮膚では約 0.4%が尿中、約 0.3%が糞便中、炎症皮膚では約 1.7%が尿中に排泄される。炎症皮膚での糞便中への排泄についてのデータは得られていない⁸⁾（外国人データ）。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 他のイミダゾール系抗真菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦(3ヵ月以内)又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット静脈内投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

〈クリーム〉

種類\頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚	皮膚炎、発赤	紅斑、そう痒、びらん、水疱	局所の刺激感、鱗屑、亀裂、皮膚軟化、乾燥、浮腫、じん麻疹

〈外用液〉

種類\頻度	0.1～5%未満	頻度不明
皮膚	亀裂、皮膚炎、そう痒、発赤、びらん、乾燥	局所の刺激感、紅斑、鱗屑、水疱、皮膚軟化、浮腫、じん麻疹

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

基剤として使用されている油脂性成分は、コンドーム、ペッサリー等の避妊用ラテックスゴム製品の品質を劣化・破損する可能性があるため、これらとの接触を避けさせること。

14.2 薬剤投与時の注意

〈製剤共通〉

14.2.1 眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。

14.2.2 著しいびらん面には使用しないこと。

〈外用液〉

14.2.3 亀裂、びらん面には注意して使用すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤:該当しない

有効成分:該当しない

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

〈外用液〉

20.1 火気を避けて保存すること。

20.2 低温（約3℃以下）で凝固するので注意すること。

20.3 合成樹脂を軟化したり、塗料を溶かすことがあるので注意すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:なし

くすりのしおり:あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分:マイコスポール(クリーム1%・外用液1%) 他

同効薬:抗真菌外用薬

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

販 売 名	製造販売承認年月日	承 認 番 号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ビホナゾールクリーム1%「イワキ」	2019年1月16日	23100AMX00049000	2019年6月14日	2019年6月14日
(ビクロノールクリーム1%)	(2007年7月24日)	(21900AMX01070000)	(2007年12月21日)	(2007年12月21日)
(ビクロノールクリーム)	(1996年3月7日)	(20800AMZ00184000)	(1996年7月5日)	(1996年7月5日)

X. 管理的事項に関する項目

販 売 名	製造販売承認年月日	承 認 番 号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ビホナゾール外用液1%「イワキ」	2019年1月16日	23100AMX00048000	2019年6月14日	2019年6月14日
(ビクロノール外用液1%)	(2007年8月16日)	(21900AMX01154000)	(2007年12月21日)	(2007年12月21日)
(ビクロノール液)	(1996年3月7日)	(20800AMZ00185000)	(1996年7月5日)	(1996年7月5日)

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT 番号(9桁)	レセプト電算処理 システム用コード
ビホナゾールクリ ーム1%「イワキ」	2655708N1318	2655708N1318	113734701	621373401
ビホナゾール外用 液1%「イワキ」	2655708Q1012	2655708Q1195	113735401	621373501

14. 保険給付上の注意

該当しない

なお、本剤は診療報酬上の後発医薬品に該当する。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方 解説書
- 2) 岩城製薬株式会社 社内資料(安定性試験)
- 3) 山口英世他: Chemotherapy. 1984; 32: 829-841
- 4) Barug D, et al.: Arzneimittel-Forsch. 1983; 33: 528-537
- 5) Plempel M, et al.: Arzneimittel-Forsch. 1983; 33: 517-525
- 6) Osumi M, et al.: Dermatologica. 1984; 169(Suppl.1): 19-31
- 7) 岩城製薬株式会社 社内資料(生物学的同等性試験)
- 8) Patzschke K, et al.: Arzneimittel-Forsch. 1983; 33: 745-750
- 9) Lücker PW, et al.: Dermatologica. 1984; 169(Suppl.1): 51-56

2. その他の参考文献

該当資料なし

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意:本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

