

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

## 外用抗真菌剤

## ケトコナゾールクリーム 2%「イワキ」

## Ketoconazole Cream 2% "IWAKI"

(日本薬局方ケトコナゾールクリーム 2%)

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| 剤形                              | クリーム剤   |
| 規格・含量                           | ケトコナゾール<br>含量 1g 中 20mg (2%)  |
| 一般名                             | 和名：ケトコナゾール<br>洋名：Ketoconazole   |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載年月日<br>発売年月日 | 製造販売承認年月日 : 2019年1月16日<br>薬価基準収載年月日 : 2019年6月14日<br>発売年月日 : 2019年6月14日  |
| 開発・製造販売(輸入)<br>・提携・販売会社名        | 製造販売：岩城製薬株式会社   |
| 担当者の連絡先・<br>電話番号・FAX番号          |   |
| 問い合わせ窓口                         | 学術部 TEL 03-3668-1574 FAX 03-3668-5282<br>受付時間：土、日、祝日を除く 9:00～17:00<br>医療関係者向けホームページ <a href="https://www.iwakiseiyaku.co.jp/medical/index.php/search">https://www.iwakiseiyaku.co.jp/medical/index.php/search</a> |

本 I F は 2019 年 6 月 作成 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 作成 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。

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>

## IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォームの作成の経緯

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の提供や追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す) 学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す) の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供する事(e-IF)が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供される事となった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催して指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書などの情報を補完し、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薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置づけられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、1 色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内服剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果または再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師自らが整備するとともに、IFの利用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保から記載されている「臨床成績」や「おもな外国での発売状況」に関する事項は承認条項にもかかわることがあり、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を薬剤師等の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。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開などもふまえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して、情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| 目次                          |    |
| I. 概要に関する項目                 | 1  |
| 1. 開発の経緯                    | 1  |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性           | 1  |
| II. 名称に関する項目                | 2  |
| 1. 販売名                      | 2  |
| 2. 一般名                      | 2  |
| 3. 構造式又は示性式                 | 2  |
| 4. 分子式及び分子量                 | 2  |
| 5. 化学名(命名法)                 | 2  |
| 6. 慣用名,別名,略号,記号番号           | 2  |
| 7. CAS登録番号                  | 2  |
| III. 有効成分に関する項目             | 3  |
| 1. 物理化学的性質                  | 3  |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性        | 3  |
| 3. 有効成分の確認試験法               | 3  |
| 4. 有効成分の定量法                 | 3  |
| IV. 製剤に関する項目                | 4  |
| 1. 剤形                       | 4  |
| 2. 製剤の組成                    | 4  |
| 3. 用時溶解して使用する製剤の調製法         | 4  |
| 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意         | 4  |
| 5. 製剤の各種条件下における安定性          | 5  |
| 6. 溶解後の安定性                  | 5  |
| 7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)        | 5  |
| 8. 溶出性                      | 5  |
| 9. 生物学的試験法                  | 5  |
| 10. 製剤中の有効成分の確認試験法          | 5  |
| 11. 製剤中の有効成分の定量法            | 5  |
| 12. 力価                      | 5  |
| 13. 混入する可能性のある夾雑物           | 5  |
| 14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 5  |
| 15. 刺激性                     | 5  |
| 16. その他                     | 5  |
| V. 治療に関する項目                 | 6  |
| 1. 効能又は効果                   | 6  |
| 2. 用法及び用量                   | 6  |
| 3. 臨床成績                     | 6  |
| VI. 薬効薬理に関する項目              | 7  |
| 1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群      | 7  |
| 2. 薬理作用                     | 7  |
| VII. 薬物動態に関する項目             | 14 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法              | 14 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ              | 14 |
| 3. 吸収                       | 14 |
| 4. 分布                       | 14 |
| 5. 代謝                       | 14 |
| 6. 排泄                       | 14 |

|  |    |
|--|----|
| 7. トランスポーターに関する情報 .....                | 15 |
| 8. 透析等による除去率 .....                     | 15 |
| VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 .....         | 15 |
| 1. 警告内容とその理由 .....                     | 15 |
| 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む) .....           | 15 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....        | 15 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....        | 15 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 .....                   | 15 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....           | 15 |
| 7. 相互作用 .....                          | 15 |
| 8. 副作用 .....                           | 15 |
| 9. 高齢者への使用 .....                       | 16 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用 .....               | 16 |
| 11. 小児等への使用 .....                      | 16 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....                 | 16 |
| 13. 過量投与 .....                         | 16 |
| 14. 適用上の注意 .....                       | 16 |
| 15. その他の注意 .....                       | 16 |
| 16. その他 .....                          | 16 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 .....                  | 16 |
| 1. 薬理試験 .....                          | 16 |
| 2. 毒性試験 .....                          | 17 |
| X. 管理的事項に関する項目 .....                   | 17 |
| 1. 規制区分 .....                          | 17 |
| 2. 有効期間又は使用期限 .....                    | 17 |
| 3. 貯法・保存条件 .....                       | 17 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 .....                    | 17 |
| 5. 承認条件等 .....                         | 17 |
| 6. 包装 .....                            | 17 |
| 7. 容器の材質 .....                         | 17 |
| 8. 同一成分・同効薬 .....                      | 17 |
| 9. 国際誕生年月日 .....                       | 18 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....              | 18 |
| 11. 薬価基準収載年月日 .....                    | 18 |
| 12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容 ..... | 18 |
| 13. 再審査結果,再評価結果公表年月日及びその内容 .....       | 18 |
| 14. 再審査期間 .....                        | 18 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....              | 18 |
| 16. 各種コード .....                        | 18 |
| 17. 保険給付上の注意 .....                     | 18 |
| X I. 文献 .....                          | 18 |
| 1. 引用文献 .....                          | 18 |
| 2. その他の参考文献 .....                      | 18 |
| X II. 参考資料 .....                       | 18 |
| 1. 主な外国での発売状況 .....                    | 18 |
| 2. 海外における臨床支援情報 .....                  | 19 |
| X III. 備考 .....                        | 19 |
| その他の関連資料 .....                         | 19 |

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ケトコナゾールは、1976年にベルギーのヤンセン社により開発されたイミダゾール系抗真菌剤である。ケトコナゾールは高い抗真菌活性を有し、本邦においても1993年に発売されている。

さらに脂漏性皮膚炎の原因菌と考えられている *Malassezia furfur* に対する臨床試験の結果、1997年に脂漏性皮膚炎に対する効能効果が追加承認され、外用抗真菌剤として唯一脂漏性皮膚炎の適応を有している薬剤となった。

当社はこれまでクロトリマゾールクリーム1%、ビホナゾールクリーム1%及び外用液1%を発売してきたが、ケトコナゾール製剤の効力及び適応を考えた時、临床上の有用性が非常に高い薬剤であると判断し、2003年7月に「ニトラゼンクリーム2%」を発売した。

2019年6月に「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ケトコナゾールクリーム2%「イワキ」と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・製剤学的特性

(1) イミダゾール系抗真菌薬であるケトコナゾールの抗真菌作用により、白癬、皮膚カンジダ症、癬風の皮膚真菌症に対して治療効果を期待する。また、脂漏性皮膚炎について初めての適応を持つ皮膚真菌外用剤である。

[V. 治療に関する項目] [VI. 薬効薬理に関する項目]

(2) 次の患者には使用しない。本剤の成分に過敏症の既往歴がある。

【禁忌】、VII. 安全性（使用上の注意等）に関する報告]

(3) 副作用として、前述の過敏症、皮膚症状として刺激感、瘙痒、接触皮膚炎、紅斑、皮膚灼熱感、発疹、水疱、皮膚剥脱、皮膚のべとつき感、蕁麻疹、糜爛、亀裂、疼痛について、投与局所様態として適用部位の出血、不快感、乾燥、炎症、錯感覚、浮腫について注意が促されている。

[VII. 安全性（使用上の注意等）に関する報告 その他の副作用]

(4) 通常白癬、皮膚カンジダ症、癬風に対して1日1回、患部に塗布する。脂漏性皮膚炎に対して1日2回、患部に塗布する。 [V. 治療に関する項目]

(5) 本剤は水中油型の乳剤性基剤である。

## II. 名称に関する項目

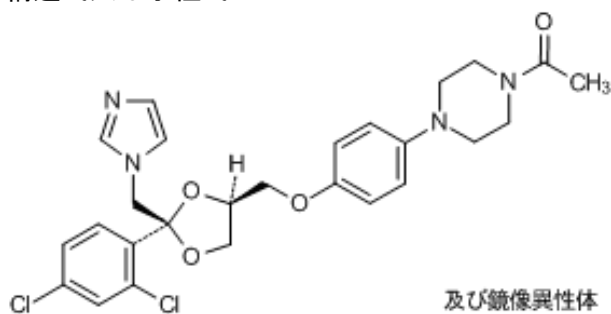
### 1. 販売名

- (1) 和名：ケトコナゾールクリーム 2%「イワキ」
- (2) 洋名：Ketoconazole Cream 2% "IWAKI"
- (3) 名称の由来：特になし

### 2. 一般名

- (1) 和名（命名法）：ケトコナゾール（JAN）
- (2) 洋名（命名法）：Ketoconazole（JAN、INN）
- (3) ステム：ミコナゾール誘導体 抗真菌薬：-conazole

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>  
分子量：531.43

### 5. 化学名(命名法)

1-Acetyl-4-(4-[(2*RS*, 4*SR*)-2-(2, 4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-1, 3-dioxolan-4-yl]methoxy}phenyl)piperazine (IUPAC)

### 6. 慣用名,別名,略号,記号番号

KCZ-C (同等性試験コード)

### 7. CAS 登録番号

65277-42-1

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状<sup>1)</sup>

白色～微黄白色の粉末である。

(2) 溶解性<sup>1)</sup>

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)沸点, 凝固点<sup>1)</sup>

融点：148～152℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(参考情報) pKa：pKa<sub>1</sub>=3.03 (ピペラジン部分) pKa<sub>2</sub>=6.19 (イミダゾール環)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値<sup>1)</sup>

メタノール溶液(1→20)は旋光性を示さない

#### 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

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

(3) 炎色反応 (2)

#### 4. 有効成分の定量法

電位差滴定法



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

- (1) 投与経路  
経皮
- (2) 剤形の区別、規格及び性状
  - 1) 剤型の区別：クリーム剤
  - 2) 規格：1g 中 日本薬局方 ケトコナゾール 20mg 含有(2%)
  - 3) 性状：白色のクリーム剤で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。
- (3) 製剤の物性  
該当資料無し  
(参考 実測値) pH 7.4~8.4
- (4) 識別コード  
該当しない
- (5) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 領域等  
該当資料なし
- (6) 無菌の有無  
無菌製剤ではない。

### 2. 製剤の組成

- (1) 有効成分(活性成分)の含量  
1g 中 日本薬局方 ケトコナゾール 20mg 含有(2%)
- (2) 添加物  
セタノール、プロピレングリコール、中鎖脂肪酸トリグリセリド  
ポリソルベート 80、ポリソルベート 60、ステアリン酸ソルビタン  
エチルパラベン、ブチルパラベン、エデト酸 Na、亜硫酸 Na  
リン酸水素 Na 水和物、その他 1 成分
- (3) 添付溶解液の組成及び用量  
該当しない

### 3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 5. 製剤の各種条件下における安定性

### (1) 室温における長期安定性<sup>2)</sup>

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3 年間）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ケトコナゾールクリーム 2%「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確認された。

結果

| 容器                                 | 項目     | 試験開始時   | 6ヶ月    | 1年      | 2年     | 3年     |
|------------------------------------|--------|---------|--------|---------|--------|--------|
| チューブ<br>(外側：アルミニウム<br>内側：樹脂コーティング) | 含量(%)  | 101.5   | 100.9  | 101.5   | 99.6   | 99.7   |
|                                    | 残存率(%) | (100.0) | (99.4) | (100.0) | (98.1) | (98.2) |
|                                    | 外観     | 白色      | 変化なし   | 変化なし    | 変化なし   | 変化なし   |
|                                    | pH     | 8.17    | 8.10   | 8.03    | 8.00   | 7.94   |

## 6. 溶解後の安定性

該当しない

## 7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

## 8. 溶出性

該当しない

## 9. 生物学的試験法

該当しない

## 10. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

## 11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## 12. 力価

該当しない

## 13. 混入する可能性のある夾雑物

日本薬局方 ケトコナゾール及びケトコナゾールクリームの規格に準ずる。

## 14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

## 15. 刺激性

健常者 12 名において皮膚刺激試験を実施した結果、特に問題は見られなかった。<sup>3)</sup>

## 16. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

下記の皮膚真菌症の治療

1. 白癬：足白癬、体部白癬、股部白癬
2. 皮膚カンジダ症：指間糜爛症、間擦疹（乳児寄生菌性紅斑を含む）
3. 癬風
4. 脂漏性皮膚炎

### 2. 用法及び用量

白癬、皮膚カンジダ症、癬風に対しては、1日1回患部に塗布する。  
脂漏性皮膚炎に対しては、1日2回患部に塗布する。

### 3. 臨床成績

- (1) 臨床データパッケージ  
該当資料なし
- (2) 臨床効果  
該当資料なし
- (2) 臨床薬理試験  
該当資料なし
- (3) 探索的試験  
該当資料なし
- (4) 検証的試験
  - 1) 無作為化並行用量反応試験  
該当資料なし
  - 2) 比較試験  
該当資料なし
  - 3) 安全性試験  
該当資料なし
  - 4) 患者・病態別試験  
該当資料なし
- (5) 治療的使用
  - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験  
該当しない
  - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要  
該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群

イミダゾール系抗真菌外用剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 1) 作用部位

皮膚

##### 2) 作用機序

真菌細胞膜構成成分であるエルゴステロールの合成抑制により抗真菌作用を示す。合成抑制の機序は、前駆物質のラノステロールの酸化的脱メチル化反応を触媒するチトクロムP450の阻害である。<sup>1)</sup>

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 生物学的同等性試験：動物における実験的感染症治療効果

[試験の概要]

|        |  |  |
|--------|--|--|
| 試験概要   | 実施時期   | 2001年  |
|        | ガイドライン等  | ・後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成9年12月22日医薬審第487号）に基づいて実施した。           |
|        | 試験方法   | ・感染モデル動物（白癬菌及びマラセチア属菌）に対し製品を外用し、治療効果をととして病変スコアと皮膚切片の真菌培養を検討した。 |
| 同等性の要約 | <p>・モルモット白癬菌感染モデルに対し、試験製剤及び標準製剤を塗布した試験において、病変の進行を抑制し感染部位の菌を死滅させるなど高い治療効果が示された。</p> <p>・同様に <i>Malassezia furfur</i> を感染させたモルモット脂漏性皮膚炎病態モデルにおいて、試験製剤及び標準製剤を塗布した試験において、同様に高い治療効果を示した。</p> <p>いずれの試験においても試験製剤と標準製剤の効果に有意差は認められず、両剤の生物学的同等性が確認された。</p> |  |

##### ①モルモットの実験白癬菌感染モデルに対する治療効果

モルモットの *Trichophyton mentagrophytes* による実験的感染モデル（背部を一部除毛し、テープストリッピングにより角質層を2cm四方除去して真菌を接種）に、後述する被験物質（500mg/body）を1日1回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。別に、いずれの被験物質も塗布しないグループを対照群として設けた。（各群10匹）

#### 被験物質

| 試験製剤                       | 標準製剤     |
|----------------------------|----------|
| ・ケトコナゾールクリーム2%「イワキ」<br>・基剤 | クリーム剤、2% |

[試験方法〈1〉病変スコア]

次の基準に従い、菌接種部位を肉眼的に観察して病変スコアをつけた。

病変度の評価基準

| スコア | 状態  |
|-----|---|
| 0   | 局所病変が全く認められない                                     |
| 1   | 数個の小紅斑又は紅斑性状皮疹が島状に散在するか、又は病変が改善に向かって新しい体毛の発育がみられる |
| 2   | 紅斑性病変が局所前面に広がり、表皮の剥離を伴う                           |
| 3   | 局所の一部に強い発赤、腫脹等の炎症症状が見られ鱗屑が豊富に形成される                |
| 4   | 肥厚した痂皮の形成により、局所全面が覆われる                            |

[結果〈1〉病変スコア]

結果を図1に示す。

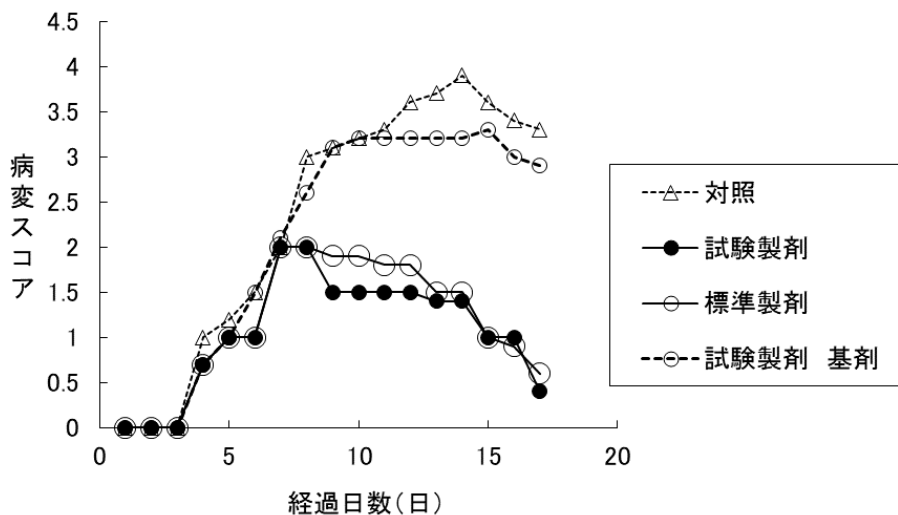
ケトコナゾールクリーム 2%「イワキ」塗布群及び標準製剤塗布群は、ともに塗布後7日目まではスコア値の増加が見られた。

クリームとその標準製剤は8日目以降の観察日において対照群、基剤投与群と比較し有意な低下を示した。

また、ケトコナゾールクリーム 2%「イワキ」塗布群と、標準製剤塗布群の間に有意な差はなかった。

図1 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)

モルモット実験白癬菌感染モデルに対する治療効果



[試験方法〈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)およびシゾマイシン(50 μg/mL)添加サブロー寒天培地上に置き、27°Cで10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。

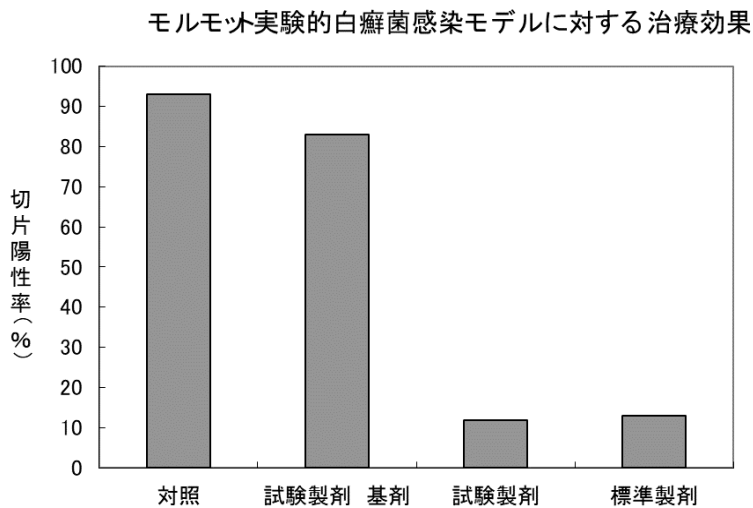
$$\text{切片陽性率 (\%)} = \text{陽性切片数} / \text{皮膚切片数} \times 100$$

[結果〈2〉逆培養試験]

ケトコナゾールクリーム2%「イワキ」の結果を図2に示す。

対照群の切片陽性率は93.0%、ケトコナゾールクリーム2%「イワキ」基剤の切片陽性率は83.0%であった。ケトコナゾールクリーム2%「イワキ」の切片陽性率は12.0%、及び標準剤の切片陽性率は13.0%であり、対照群及びケトコナゾールクリーム2%「イワキ」基剤投与群と比較して有意な低値を示した。また、ケトコナゾールクリーム2%「イワキ」及びその標準剤の間に有意な差はなかった。

図2 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



②モルモットの実験的脂漏性皮膚炎モデルに対する治療効果<sup>4)</sup>

モルモットの *Malassezia furfur* による実験的感染モデル（方法は白癬菌モデルと同様）背部に、後述する被験物質（500mg/body）を、1日1回14日間塗布した。なお、被験物質の塗布は実験的感染後11日目より開始した。また別に、いずれの被験物質も塗布しないグループを対照群として設けた。（各群10匹）

被験物質

| 試験製剤   | 標準製剤     |
|--|----------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・ケトコナゾールクリーム2%「イワキ」</li> <li>・基剤</li> </ul> | クリーム剤、2% |

[試験方法〈1〉病変スコア]

白癬菌モデルと同様に病変スコアをつけた。

[結果〈1〉病変スコア]

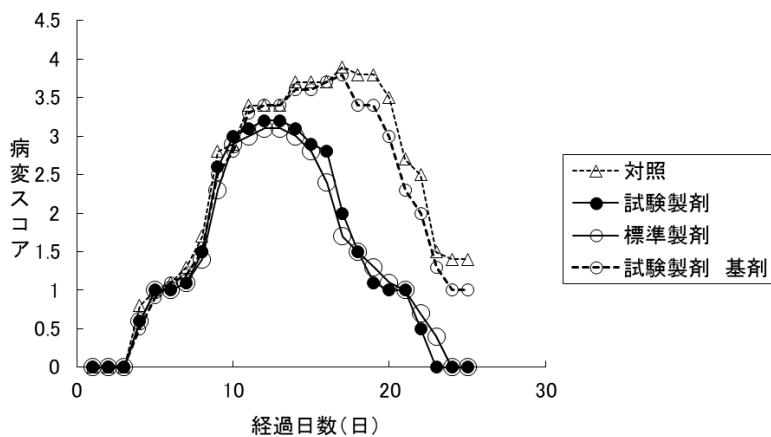
結果を図3に示す。

ケトコナゾールクリーム2%「イワキ」投与群及びその標準製剤塗布群のスコア値は14日目以降25日目まで減少し、対照群と比較し有意な低値を示した。また、15日目以降はケトコナゾールクリーム2%「イワキ」基剤群に対しても有意な低値を示した。

ケトコナゾールクリーム2%「イワキ」投与群及びその標準製剤塗布群の間に有意な差はなかった。

図3 モルモットの実験的脂漏性皮膚炎モデルに対する治療効果 (n=10)

モルモット実験的脂漏性皮膚炎に対する治療効果



[試験方法〈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 $\mu$ g/mL)、カナマイシン(50 $\mu$ g/mL)およびシソマイシン(50 $\mu$ g/mL)添加サブロー寒天培地上に置き、27°C10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。

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

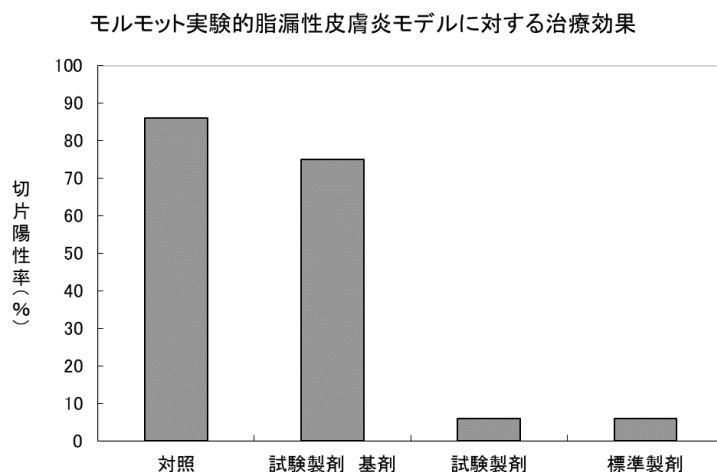
[結果〈2〉逆培養試験]

ケトコナゾールクリーム2%「イワキ」の結果を図4に示す。

対照群の切片陽性率は86.0%、ケトコナゾールクリーム2%「イワキ」基剤の切片陽性率は75.0%であった。これに対しケトコナゾールクリーム2%「イワキ」の切片陽性率は6.0%及び標準製剤の切片陽性率は6.0%であり、対照群及びケトコナゾールクリーム2%「イワキ」基剤投与群と比較して有意な低値を示した。

また、ケトコナゾールクリーム2%「イワキ」及びその標準製剤の間に有意な差はなかった

図4 モルモットの実験的脂漏性皮膚炎モデルにおける逆培養試験結果





2) 生物学的同等性試験：抗真菌作用 (*in vitro*)<sup>4)</sup>

[試験の概要]

|        |   |  |
|--------|---|--|
| 試験概要   | 実施時期  | 2001年  |
|        | ガイドライン等   | ・後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成9年12月22日医薬審第487号）に基づいて実施した。 |
|        | 試験方法  | ・各種真菌と <i>in vitro</i> にて接触させ生菌数を計測した。               |
| 同等性の要約 | 皮膚糸状菌、酵母糸状菌、癬菌を用いて抗菌作用を検討した結果、顕著な抗真菌効果を示した。また、ケトコナゾールクリーム2%「イワキ」と標準製剤（クリーム剤、2%）の抗真菌作用に有意差は認められず、両剤の生物学的同等性が確認された。 |  |

[試験方法]

被験物質 15 g を滅菌チューブに入れ、各菌液 0.15 mL ずつを接種し、混和後 30°C でインキュベートし、菌接種 5、10、20、30、及び 60 分後にそれぞれ試料 2 g を採取した。採取液を 2 mL の生理食塩液に懸濁後、30°C で 1 週間培養し、生菌数を計測した。（n=6）

使用菌種

| 皮膚糸状真菌  | 酵母糸状菌                   | 癬菌                       |
|---|-------------------------|--------------------------|
| <i>Trichophyton mentagrophytes</i><br><i>Microsporum canis</i><br><i>Epidermophyton floccosum</i><br><i>Trichophyton rubrum</i> | <i>Candida albicans</i> | <i>Malassezia furfur</i> |

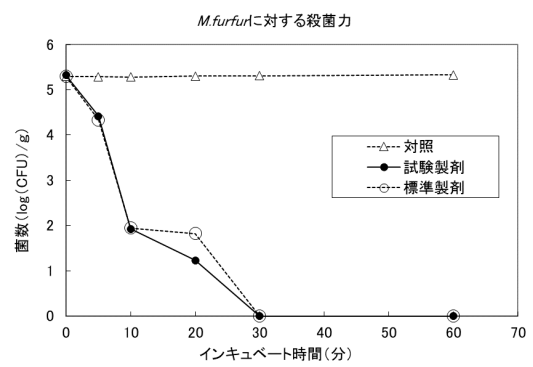
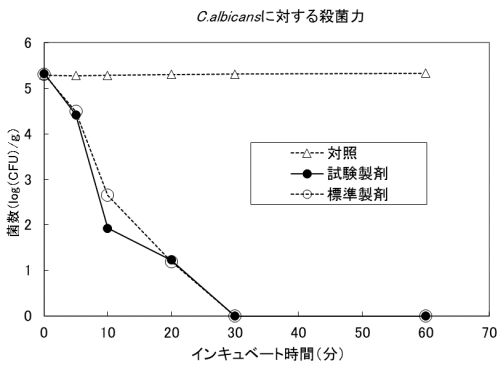
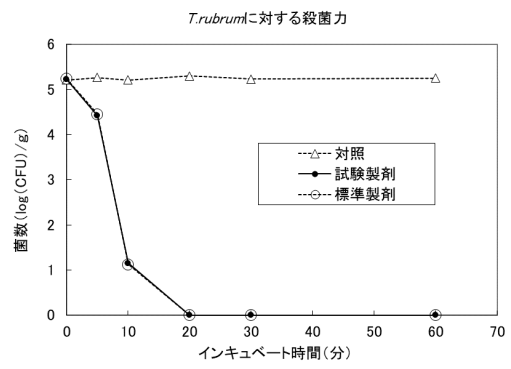
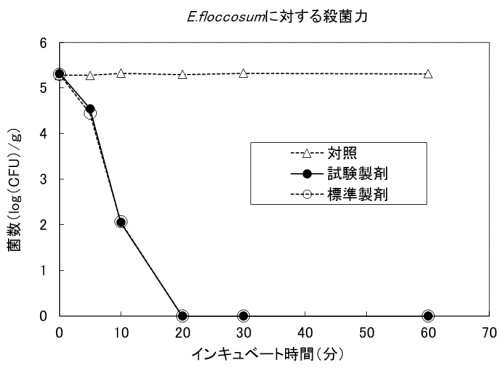
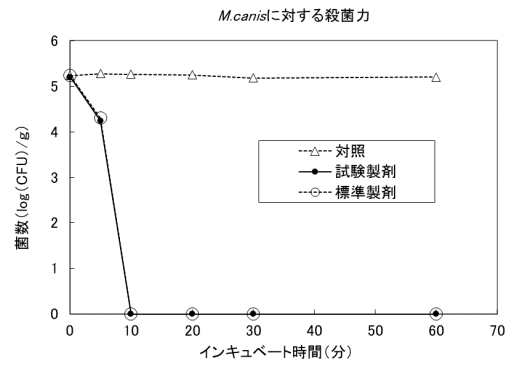
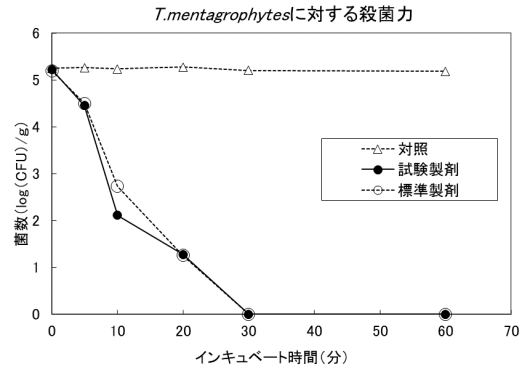
被験物質

| 試験製剤                       | 標準製剤     |
|----------------------------|----------|
| ・ケトコナゾールクリーム2%「イワキ」<br>・基剤 | クリーム剤、2% |

[結果]

クリーム及びその標準製剤ともに 5 分で生菌数の減少が認められ、その後 20 分～30 分の間には生菌数を認めなかった。対象群と比較し、有意な生菌数の減少が認められた。また、クリームとその標準製剤の間に有意な差を認めなかった。次ページに結果をグラフで示す。

グラフ 抗真菌作用 (in vitro)



## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

- |  |        |
|--|--------|
| (1) 治療上有効な血中濃度   | 該当資料なし |
| (2) 最高血中濃度到達時間   | 該当資料なし |
| (3) 臨床試験で確認された血中濃度   | 該当資料なし |
| (4) 中毒域  | 該当資料なし |
| (5) 食事・併用薬の影響  | 該当資料なし |
| (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因<br>(参考) <sup>1)</sup> | 該当資料なし |

ケトコナゾールクリーム(1g中ケトコナゾール20mg含有)5gを健康成人の背部に単純塗布したとき、ケトコナゾールの血中濃度及び尿中への未変化体の排泄はいずれも検出限界以下(1ng/mL)であった。

### 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) バイオアベイラビリティ | 該当資料なし |
| (4) 消失速度定数      | 該当資料なし |
| (5) クリアランス      | 該当資料なし |
| (6) 分布容積        | 該当資料なし |
| (7) 血漿蛋白結合率     | 該当資料なし |

### 3. 吸収

該当資料なし

### 4. 分布

- |                 |        |
|-----------------|--------|
| (1) 血液—脳関門通過性   | 該当資料なし |
| (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 |

### 5. 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(CYP450等)の分子種 | 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比率          | 該当資料なし |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ        | 該当資料なし |

### 6. 排泄

- |              |        |
|--------------|--------|
| (1) 排泄部位及び経路 | 該当資料なし |
| (2) 排泄率      | 該当資料なし |
| (3) 排泄速度     | 該当資料なし |

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【禁忌 (次の患者には使用しないこと)】  
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使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

### 7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

### 8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

| 種類 | 頻度 | 頻度不明  |
|----|----|---|
| 皮膚 |    | 接触皮膚炎、瘙痒、発赤、刺激感、紅斑、糜爛、皮膚剥脱、水疱、亀裂、疼痛、皮膚灼熱感、発疹、皮膚のべとつき感、蕁麻疹 |

|                   |                             |
|-------------------|-----------------------------|
| 全身障害および<br>投与局所様態 | 適用部位反応（乾燥、浮腫、出血、不快感、炎症、錯感覚） |
| 免疫系障害             | 過敏症                         |

このような症状があらわれた場合には、本剤の使用を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等、背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への使用

該当資料なし

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、2%ケトコナゾールクリームは、皮膚からはほとんど吸収されないが、経口投与における動物実験で催奇形作用が報告されている。]

11. 小児等への使用

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

投与時：

- (1) 眼科用として角膜、結膜に使用しないこと。
- (2) 著しい糜爛面には使用しないこと。
- (3) 誤って経口摂取した場合は、適切な処置を行うこと。

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

特になし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- |             |        |
|-------------|--------|
| (1) 薬効薬理試験  | 該当資料なし |
| (2) 副次的薬理試験 | 該当資料なし |
| (3) 安全性薬理試験 | 該当資料なし |

(4) 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) 生殖毒性試験 該当資料なし  
(4) 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

該当しない

## 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(容器及び外箱に記載)

## 3. 貯法・保存条件

室温保存、遮光した気密容器

## 4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取扱いについて  
廃棄方法について特に指定はなく、医療用医薬品として取り扱う。
- (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）  
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 1 4. 「適用上の注意」を参照すること。
- (3) 調剤時の留意点について  
特になし

## 5. 承認条件等

該当しない

## 6. 包装

10g×10, 10g×50

## 7. 容器の材質

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

## 8. 同一成分・同効薬

- (1) 同一有効成分  
ニゾラール®クリーム 2%, ニゾラール®ローション 2% 他 スプレー剤等
- (2) 同効薬  
抗真菌外皮用薬

9. 国際誕生年月日

1980年12月1日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

|            |                  |
|------------|------------------|
| 製造販売承認年月日  | 承認番号             |
| 2019年1月16日 | 23100AMX00046000 |

旧販売名： ニトラゼンクリーム 2% 2003年3月14日承認

11. 薬価基準収載年月日

2019年6月14日

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

|            |                   |           |
|------------|-------------------|-----------|
| HOT 番号(9桁) | 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード | レセプト電算コード |
| 115568601  | 2655709N1096      | 621556801 |

17. 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。

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) 第18改正日本薬局方解説書
- 2) 岩城製薬株式会社社内資料
- 3) 岩城製薬株式会社社内資料
- 4) 岩城製薬株式会社社内資料

### 2. その他の参考文献

参考1) グッドマンギルマン薬理書 第12版 (廣川書店)

## X II . 参考資料

### 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**

その他の関連資料

なし