

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

日本薬局方 ケトコナゾールクリーム

ケトコナゾールクリーム 2%「イワキ」

Ketoconazole Cream 2% "IWAKI"

剤形	クリーム剤	
製剤の規制区分	該当しない	
規格・含量	1g 中日局ケトコナゾール 20mg (2%)	
一般名	和名: ケトコナゾール 洋名: Ketoconazole	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	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 2024 年 1 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、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	3
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	6
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	7
10. 容器・包装	7
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	20
7. 排泄	21
8. トランスポーターに関する情報	21
9. 透析等による除去率	21
10. 特定の背景を有する患者	21
11. その他	21

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	22
2. 禁忌内容とその理由	22
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	22
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	22
5. 重要な基本的注意とその理由	22
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	22
7. 相互作用	23
8. 副作用	23
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
10. 過量投与	24
11. 適用上の注意	24
12. その他の注意	24

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験..... 25
- 2. 毒性試験..... 25

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分..... 26
- 2. 有効期間..... 26
- 3. 包装状態での貯法..... 26
- 4. 取扱い上の注意..... 26
- 5. 患者向け資材..... 26
- 6. 同一成分・同効薬..... 26
- 7. 国際誕生年月日..... 26
- 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..... 26
- 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..... 27
- 10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容..... 27
- 11. 再審査期間..... 27
- 12. 投薬期間制限に関する情報..... 27
- 13. 各種コード..... 27
- 14. 保険給付上の注意..... 27

XI. 文献

- 1. 引用文献..... 28
- 2. その他の参考文献..... 28

XII. 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況..... 29
- 2. 海外における臨床支援情報..... 29

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..... 30
- 2. その他の関連資料..... 30

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、臨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。
[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、皮膚症状として刺激感、そう痒、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。[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)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]

3. 製品の製剤学的特性

本剤は水中油型の乳剤性基剤である。

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

該当しない

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

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)

ケトコナゾール (JAN)

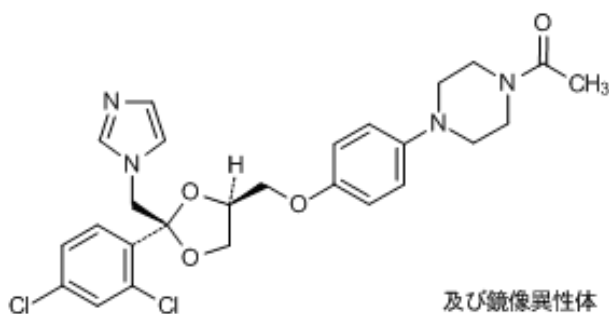
(2) 洋名(命名法)

Ketoconazole (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



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$

分子量: 531.43

5. 化学名(命名法)又は本質

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)

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⁾

白色～微黄白色の粉末である。

(2) 溶解性¹⁾

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¹⁾

融点: 148～152℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(参考情報) pKa: pKa₁ = 3.03 (ピペラジン部分) pKa₂ = 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¹⁾

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, 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

(3) 炎色反応 (2)

定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

クリーム剤

(2) 製剤の外観及び性状

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) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料無し

(参考 実測値) pH 7.4～8.4

(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
ケトコナゾールクリーム 2%「イワキ」	1g 中 日局 ケトコナゾール 20mg (2%)	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、モノステアリン酸ソルビタン、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、エデト酸ナトリウム水和物、乾燥亜硫酸ナトリウム、pH 調整剤、その他1成分

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 力価

該当しない

5. 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。

6. 製剤の各種条件下における安定性

室温における長期安定性²⁾

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 (外側:アルミニウム 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

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(物理化学的变化)

該当資料なし

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

10 本[10g(チューブ)×10]

50 本[10g(チューブ)×50]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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：足白癬、体部白癬、股部白癬

○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）

○癬風

○脂漏性皮膚炎

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

〈白癬、皮膚カンジダ症、癬風〉

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〉

脂漏性皮膚炎に対しては、1日2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

該当しない

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

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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

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

真菌の細胞膜の構成成分であるエルゴステロールの生合成阻害作用を介して抗真菌作用を示す³⁾。

(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

ケトコナゾールは皮膚糸状菌 (*Trichophyton* 属、*Microsporum* 属、*Epidermophyton* 属)、*Candida* 属、癬菌 (*Malassezia furfur*) に対して強い抗真菌作用を示した^{4,5)}。

2) 実験的治療効果

18.3 実験的治療効果

モルモット実験的白癬 (*Microsporum canis* 及び *Trichophyton mentagrophytes* 感染) モデルに対し、感染後 3 日目から 2% ケトコナゾールクリームを 1 日 1 回塗布した実験では、2 週間の塗布で高い治療効果を示した。また、同様にモルモット実験的カンジダ症 (*Candida albicans* 感染) モデルに対しても優れた治療効果を示した⁶⁾。

3) 生物学的同等性試験⁷⁾

① 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、治療効果をとっ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		・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。 ・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。 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。

VI. 薬効薬理に関する項目

〈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」 ・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。

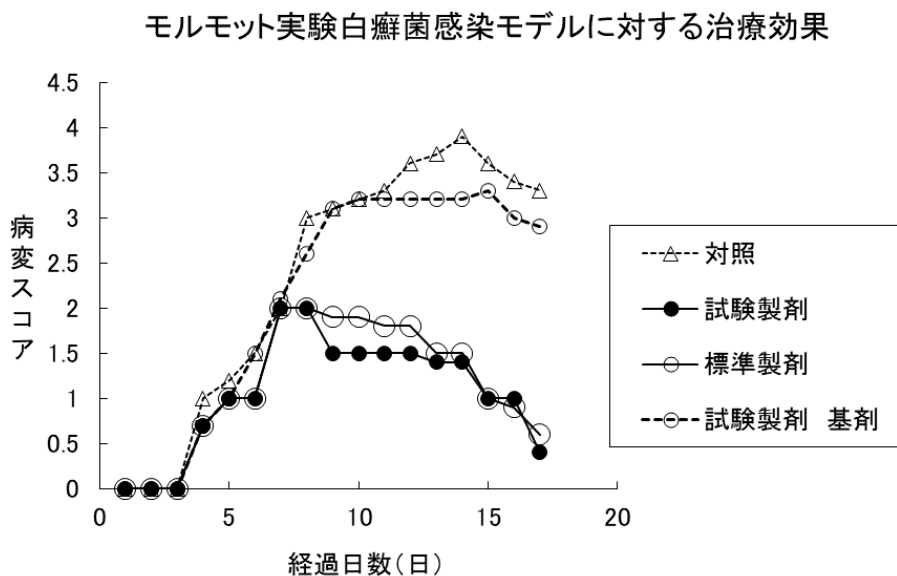
ケトコナゾールクリーム 2%「イワキ」塗布群及び標準製剤塗布群は、ともに塗布後 7 日目まではスコア値の増加が見られた。

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。

VI. 薬効薬理に関する項目

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)



[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 μ g/mL)、カナマイシン(50 μ g/mL)およびシソマイシン(50 μ g/mL)添加サブロー寒天培地上に置き、27℃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。

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

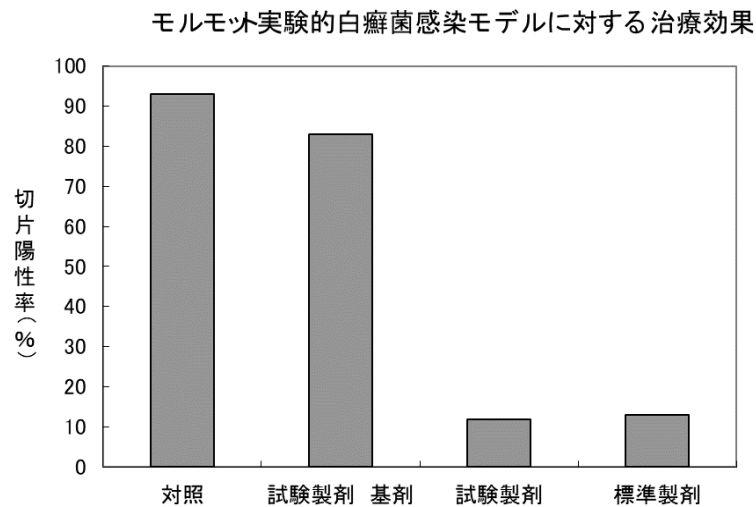
[結果(2)逆培養試験]

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%、及び標準製剤の切片陽性率は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」及びその標準製剤の間に有意な差はなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

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

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
・ケトナゾールクリーム 2%「イワキ」 ・基剤	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]

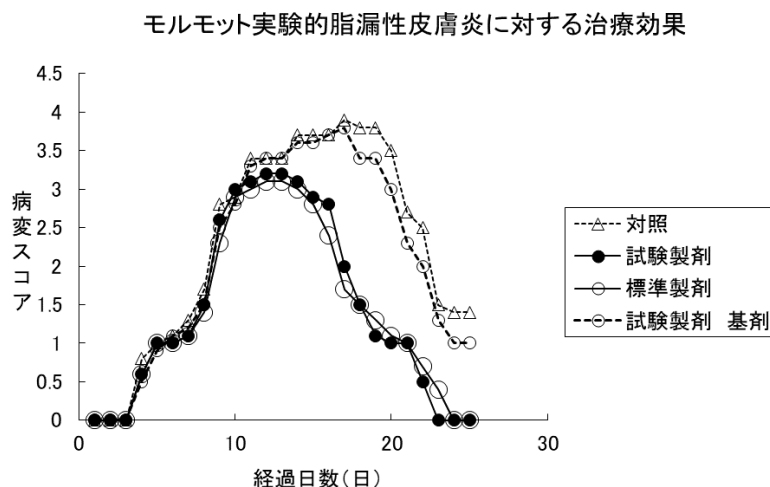
結果を図 3 に示す。

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。

VI. 薬効薬理に関する項目

図 3 モルモットの実験脂漏性皮膚炎モデルに対する治療効果(n=10)



[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 μ g/mL)、カナマイシン (50 μ g/mL) およびシソマイシン (50 μ g/mL) 添加サブロー寒天培地上に置き、27℃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]

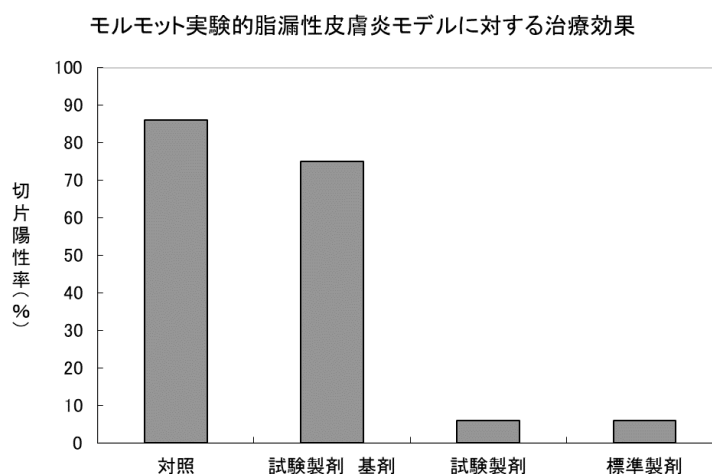
ケトコナゾールクリーム 2%「イワキ」の結果を図 4 に示す。

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

VI. 薬効薬理に関する項目

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抗真菌作用(*in vitro*)

[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、癬風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 0.15mL ずつを接種し、混和後 30℃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 2mL の生理食塩液に懸濁後、30℃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	癬風菌
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> <i>Microsporum canis</i> <i>Epidermophyton floccosum</i> <i>Trichophyton rubrum</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Malassezia furfur</i>

VI. 薬効薬理に関する項目

被験物質

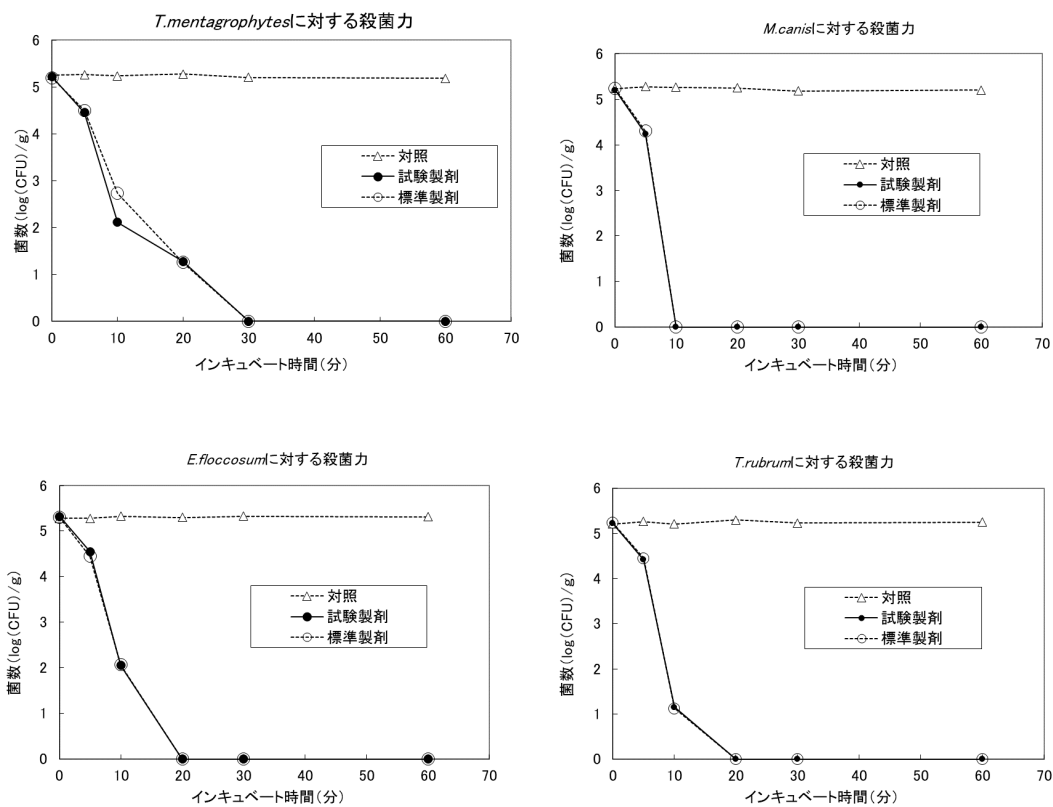
試験製剤	標準製剤
・ケトナゾールクリーム2%「イワキ」 ・基剤	クリーム剤、2%

〔結果〕

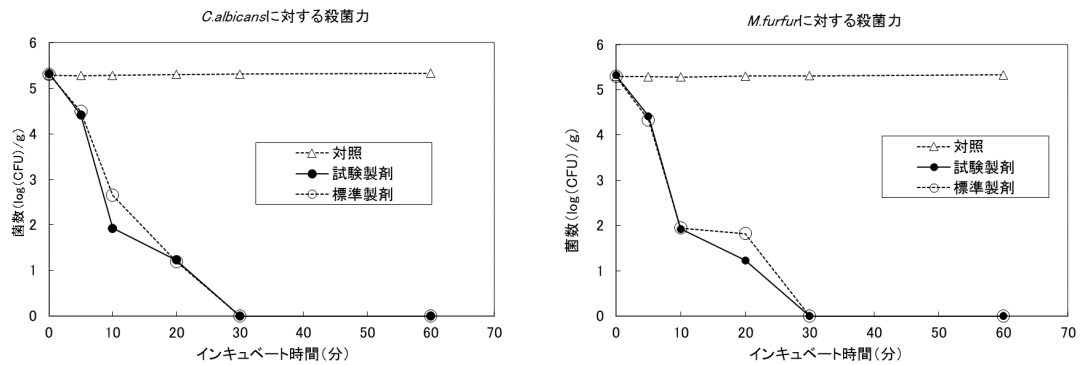
クリーム及びその標準製剤ともに5分で生菌数の減少が認められ、その後20分～30分の間には生菌数を認めなかった。

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。結果をグラフで示す。

グラフ 抗真菌作用 (*in vitro*)



VI. 薬効薬理に関する項目



(3) 作用発現時間・持続時間

18.4 抗真菌作用の持続性

モルモットの背部に、2%ケトコナゾールクリーム 0.3g を塗布し、24、48、72 時間後に *Microsporum canis* 又は *Trichophyton mentagrophytes* を接種した実験では、塗布 72 時間後でも感染防御効果があり、抗真菌作用の持続性が認められ、皮膚貯留性が高いことが考えられた⁶⁾。

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

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1 血中濃度

2%ケトコナゾールクリーム 5g を健康成人の背部に単純塗布した時、ケトコナゾールの血中濃度は検出限界（1ng/mL）以下であった⁸⁾。

(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

(4) クリアランス

該当資料なし

(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

該当資料なし

5. 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

(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

VII. 薬物動態に関する項目

(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

7. 排泄

16.5 排泄

2%ケトコナゾールクリーム 5g を健康成人の背部に単純塗布した時、尿中への未変化体の排泄は検出限界（1ng/mL）以下であった⁸⁾。

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

設定されていない

(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投与すること。

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⁹⁾。

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。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

(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

種類\頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚	接触皮膚炎、そう痒、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
全身障害及び投与局所状態		適用部位反応(乾燥、浮腫)	適用部位反応(出血、不快感、炎症、錯感覚)
免疫系障害			過敏症

注) 発現頻度は使用成績調査を含む

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 薬剤投与時の注意

14.1.1 眼科用として角膜、結膜に使用しないこと。

14.1.2 著しい糜爛面には使用しないこと。

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

IX. 非臨床試験に関する項目

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

「VIII.安全性(使用上の注意等)」に関する項目 6.特定の背景を有する患者に関する注意 (5)妊婦」
の項参照

(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: ケトコナゾールクリーム 2%「イワキ」 該当しない

有効成分: ケトコナゾール 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

小児の手の届かない所に保管すること。

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: ニゾラルクリーム 2%、ニゾラルローション 2%、他

同効薬: 抗真菌外用剤

7. 国際誕生年月日

1980 年 12 月 1 日

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
ケトコナゾールクリーム 2%「イワキ」	2019 年 1 月 16 日	23100AMX00046000	2019 年 6 月 14 日	2019 年 6 月 14 日
(ニトラゼンクリーム 2%)	(2003 年 3 月 14 日)	(21500AMZ00262000)	(2003 年 7 月 4 日)	(2003 年 7 月 4 日)

X. 管理的事項に関する項目

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
ケトコナゾールクリ ーム 2%「イワキ」	2655709N1010	2655709N1096	115568601	621556801

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。

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(安定性試験)
- 3) Vanden Bossche H, et al. :Br J Clin Pract. 1990;44(Suppl.71):41-46
- 4) Van Cutsem J, et al. :Am J Med. 1983;74(1B):9-15
- 5) Van Gerven, F. et al. :Mycoses. 1995;38:389-393
- 6) 藤原豊博:薬局. 1994;45(9):1907-1917
- 7) 岩城製薬株式会社 社内資料(生物学的同等性試験)
- 8) 小林孝志 他:薬理と治療. 1991;19:1857-1861
- 9) 西川智 他:基礎と臨床. 1984;18:1433-1448

2. その他の参考文献

XII. 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

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) 粉砕

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

