


## 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 2013 に準拠して作成

抗真菌剤  
イソコナゾール硝酸塩錠

**アデスタン<sup>®</sup> 錠 300mg**  
**Adestan<sup>®</sup> 300mg**

剤 形	白色の錠
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品以外の医薬品
規 格 ・ 含 量	1 錠中，イソコナゾール硝酸塩 300mg 含有
一 般 名	和 名：イソコナゾール硝酸塩（JAN） 洋 名：Isoconazole Nitrate（JAN）
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	製 造 販 売 承 認 年 月 日：2009 年 5 月 8 日（販売名変更による） 薬 価 基 準 収 載 年 月 日：2009 年 9 月 25 日（販売名変更による） 製 造 販 売 一 部 変 更 承 認 年 月 日：2011 年 6 月 6 日 発 売 年 月 日：1985 年 7 月 29 日
開 発 ・ 製 造 販 売（輸 入）・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製 造 販 売 元（輸 入）：バイエル薬品株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	バイエル薬品株式会社・くすり相談  0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日，弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://pharma-navi.bayer.jp/">https://pharma-navi.bayer.jp/</a>

本 IF は 2011 年 6 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新添付文書情報は，PMDA ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## 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こと（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、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 が提供されることとなった。

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.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。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、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「添付文書等の情報を補完し、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」と位置付けられる。

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、一色刷りとする。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 利用の手引きの概要」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（内用剤，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製薬企業の機密等に関するもの、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。
- ⑤「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、再審査結果又は再評価結果（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等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の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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頂きたい。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、インターネットでの公開等も踏まえ、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. 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

1. 販売名
  - (1) 和名 ..... 2
  - (2) 洋名 ..... 2
  - (3) 名称の由来 ..... 2
2. 一般名
  - (1) 和名(命名法) ..... 2
  - (2) 洋名(命名法) ..... 2
  - (3) ステム ..... 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

1. 物理化学的性質
  - (1) 外観・性状 ..... 3
  - (2) 溶解性 ..... 3
  - (3) 吸湿性 ..... 3
  - (4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点 ..... 3
  - (5) 酸塩基解離定数 ..... 3
  - (6) 分配係数 ..... 3
  - (7) その他の主な示性値 ..... 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

1. 剤形
  - (1) 投与経路 ..... 4
  - (2) 剤形の区別, 外観及び性状 ..... 4
  - (3) 製剤の物性 ..... 4
  - (4) 識別コード ..... 4
  - (5) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等 ..... 4
  - (6) 無菌の有無 ..... 4
2. 製剤の組成
  - (1) 有効成分(活性成分)の含量 ..... 4
  - (2) 添加物 ..... 4
  - (3) 添付溶解液の組成及び容量 ..... 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 ..... 4
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 ..... 6

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 7
2. 用法及び用量 ..... 7
3. 臨床成績
  - (1) 臨床データパッケージ ..... 7
  - (2) 臨床効果 ..... 7
  - (3) 臨床薬理試験 ..... 7
  - (4) 探索的試験 ..... 7
  - (5) 検証的試験 ..... 7
  - (6) 治療の使用 ..... 8

## 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 ..... 9
2. 薬理作用
  - (1) 作用部位・作用機序 ..... 9
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績 ..... 9
  - (3) 作用発現時間・持続時間 ..... 10

## 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 ..... 11
  - (2) 最高血中濃度到達時間 ..... 11
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 ..... 11
  - (4) 中毒域 ..... 11
  - (5) 食事・併用薬の影響 ..... 11
  - (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 ..... 11
2. 薬物速度論的パラメータ
  - (1) 解析方法 ..... 11
  - (2) 吸収速度定数 ..... 11
  - (3) バイオアベイラビリティ ..... 11
  - (4) 消失速度定数 ..... 11
  - (5) クリアランス ..... 11
  - (6) 分布容積 ..... 11
  - (7) 血漿蛋白結合率 ..... 11
3. 吸収 ..... 11
4. 分布
  - (1) 血液-脳関門通過性 ..... 12

(2) 血液-胎盤関門通過性	12
(3) 乳汁への移行性	12
(4) 髄液への移行性	12
(5) その他の組織への移行性	12
5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	12
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	12
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	12
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	12
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	12
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	12
(2) 排泄率	12
(3) 排泄速度	12
7. トランスポーターに関する情報	12
8. 透析等による除去率	12
<b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b>	
1. 警告内容とその理由	13
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	13
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	13
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	13
5. 慎重投与内容とその理由	13
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13
7. 相互作用	
(1) 併用禁忌とその理由	13
(2) 併用注意とその理由	13
8. 副作用	
(1) 副作用の概要	13
(2) 重大な副作用と初期症状	13
(3) その他の副作用	13
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	14
(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	14
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	14
9. 高齢者への投与	14
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	14
11. 小児等への投与	14
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	14
13. 過量投与	14
14. 適用上の注意	14
15. その他の注意	14
16. その他	15

## 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」参照)	16
(2) 副次的薬理試験	16
(3) 安全性薬理試験	16
(4) その他の薬理試験	16
2. 毒性試験	
(1) 単回投与毒性試験	16
(2) 反復投与毒性試験	16
(3) 生殖発生毒性試験	16
(4) その他の特殊毒性	16

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	18
2. 有効期間又は使用期限	18
3. 貯法・保存条件	18
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	18
(2) 薬剤交付時の取り扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	18
(3) 調剤時の留意点について	18
5. 承認条件等	18
6. 包装	18
7. 容器の材質	18
8. 同一成分・同効薬	18
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	19
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	19
14. 再審査期間	19
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	19
16. 各種コード	19
17. 保険給付上の注意	19

## XI. 文献

1. 引用文献	20
2. その他の参考文献	20

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	21
2. 海外における臨床支援情報	21

## XIII. 備考

その他の関連資料	22
----------	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

イミダゾール誘導体抗真菌剤の歴史は、1958年 Seelinger によるクロルミダゾールに始まり、その後 Büchel ら（1969年）によりクロトリマゾール、Godefroi ら（1969年）によりミコナゾール硝酸塩、エコナゾール硝酸塩、更にイソコナゾール硝酸塩が開発され、今日、イミダゾール誘導体が世界における抗真菌剤の主流となすに至った。

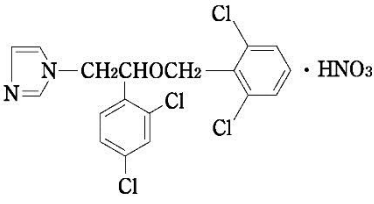
イソコナゾール硝酸塩を1%含有する外用剤アデスタンクリームは、本邦にて1982年に承認発売されている。また、1979年、カンジダに起因する膣炎及び外陰膣炎の治療を適応とした膣錠アデスタン G100、アデスタン G300の開発が開始され、1985年承認された<sup>\*2)</sup>。アデスタン Gは1979年西ドイツ（現ドイツ連邦共和国）で発売されて以来、1982年5月までに68カ国で販売されている。2009年5月アデスタン<sup>®</sup>膣錠 300mg に名称変更を行った。

※アデスタン G100は、2007年3月31日販売中止となった。  
（2007年4月1日～2008年3月31日まで経過措置期間）

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ・アデスタン<sup>®</sup>膣錠 300mg は、速効性と持続効果により、1日療法（1週1回投与）を可能にした日本で最初の製剤である。
- ・アデスタン<sup>®</sup>膣錠 1週1回 600mg 投与は、同剤 100mg1日1回6日間又は本剤又はクロトリマゾール膣錠 100mg1日1回6日間投与と同等の有用性を示した。「V. 治療に関する項目、(5) 検証的試験、2) 比較試験」(P. 6) 参照
- ・1日療法は、頻回通院の困難な患者に最適である。
- ・副作用発現率は以下のとおりである。  
承認時までの調査症例 368 例中 1 例 (0.3%) に副作用が認められ、その副作用は局所の刺激感であった。(承認時)  
市販後使用成績調査での調査症例 2,995 例中 15 例 (0.5%) に副作用が認められ、主な副作用は疼痛 7 件 (0.2%)、腫脹感 6 件 (0.2%) 等であった。(再審査終了時)

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和 名	アデスタン <sup>®</sup> 錠 300mg
(2) 洋 名	Adestan <sup>®</sup> 300mg
(3) 名称の由来	特になし
2. 一般名	
(1) 和 名 (命名法)	イソコナゾール硝酸塩 (JAN)
(2) 洋 名 (命名法)	Isoconazole Nitrate (JAN)
(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 : $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O \cdot HNO_3$ 分子量 : 479.14
5. 化学名 (命名法)	1-{2-[ (2, 6-Dichlorobenzyl) oxy]-2- (2, 4-dichlorophenyl) ethyl} imidazole nitrate (IUPAC)
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	治験番号 : SHK265CE
7. CAS 登録番号	24168-96-5

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。
(2) 溶解性	本品はメタノールにやや溶けやすく、酢酸（100）にやや溶けにくく、エタノール（95）に溶けにくく、水に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにはほとんど溶けない。
(3) 吸湿性	37±1℃で相対湿度 96%における吸湿性を検討した結果、本品は吸湿をほとんど認めなかった。
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	融点：178℃（分解）
(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	吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (273nm) 15.0～16.0（乾燥後，0.03g，メタノール，100mL） 旋光性：本品は不斉炭素 1 個を有するが、旋光性を示さず、光学的には不活性なラセミ体である。
2. 有効成分の 各種条件下における安定性	本品を無色硬質ガラスびんを用いて、室温（室内散乱光 1000 ルクス）にて 24 ヶ月間、加温（40℃，50℃）、加湿 85%（25℃，40℃）、太陽光線下に 6 ヶ月間保存した試料は、いずれの条件下においても経時的変化を認めず、安定であった。
3. 有効成分の確認試験法	局外規「イソコナゾール硝酸塩」による
4. 有効成分の定量法	局外規「イソコナゾール硝酸塩」による



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形


(1) 投与経路

膣

(2) 剤形の区別, 外観及び性状

区別：膣錠

外観及び性状：白色の膣錠

販売名	アダスタン膣錠 300mg
成分・含量	1錠中, イソコナゾール硝酸塩 300mg 含有
添加物	乳糖水和物, 結晶セルロース, ステアリン酸マグネシウム
色・剤形	白色の膣錠
外形 (識別コード)	
長径 (mm)	26
短径 (mm)	14
厚さ (mm)	6.2
重さ (g)	1.6

(3) 製剤の物性

日局「崩壊試験法 (1) 錠剤」により試験を行うとき, これに適合する.

(4) 識別コード

CT

(5) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重,  
安定な pH 域等

該当資料なし

(6) 無菌の有無

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

上記表参照

(2) 添加物

上記表参照

(3) 添付溶解液の組成及び容量

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

室温 (室内散乱光, 約 1000 ルクス)

PTP 包装したものと及び PTP 包装を紙箱に入れたもので, 36 ヶ月間安定であった.

	<p><u>加温 (40℃及び 50℃)</u></p> <p>PTP 包装したものを加温 (50℃) で 6 ヶ月間保存した場合、錠錠が白色から微黄白色に着色したが、その他の試験項目では、経時的に変化を認めなかった。</p> <p><u>加湿 (85%/25℃及び 85%/40℃)</u></p> <p>PTP 包装したものを加湿 (85%/40℃, 無色硬質ガラスビン・開栓) 下で 6 ヶ月間保存した場合、崩壊時間がわずかに長くなったが、その他の試験項目では経時的に変化を認めなかった。</p> <p><u>光 (太陽光線)</u></p> <p>PTP 包装したものと及び PTP 包装を紙箱に入れたもので、6 ヶ月間安定であった。</p>
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)	該当しない
8. 溶出性	該当資料なし
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・沈殿反応</li> <li>・融点</li> <li>・炎色反応</li> <li>・定性反応</li> <li>・薄層クロマトグラフィー</li> </ul>
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. カ 価	該当しない
13. 混入する可能性のある夾雑物	なし
14. 注意が必要な容器・外観が 特殊な容器に関する情報	該当しない
15. 刺激性	該当資料なし

16. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

カンジダに起因する膣炎及び外陰膣炎

2. 用法及び用量

イソコナゾール硝酸塩として、1週1回600mgを膣深部に挿入する。  
 なお、真菌学的効果（一次効果）が得られない場合は、600mgをさらに1回使用する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

有効率

イソコナゾール硝酸塩膣錠によるパイロット試験<sup>1)</sup>、二重盲検試験<sup>2)</sup>及び一般臨床試験の成績は、次のとおりであった。

(承認時)

	臨床症状改善率	菌陰転率	有効率
1日療法	95.5% (338/354)	84.1% (280/333)	83.2% (277/333)

社内集計 (1984)

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 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

外陰膣真菌症を対象としたアデスタン膣錠の実薬対照二重盲検比較試験<sup>2)</sup>。

試験デザイン	多施設無作為化二重盲検比較試験 (国内 10 施設)
対象	外陰膣真菌症 358 例 (解析対象例 311 例: A-1 群 104 例, A-6 群 107 例, C-6 群 100 例)
主な登録基準	臨床症状および菌培養で外陰膣真菌症と診断された症例
主な除外基準	1) 最近 6 ヶ月以内に外陰膣真菌症で治療を受けたもの 2) 外陰膣真菌症を反復するもの 3) トリコモナス膣炎を合併しているもの 4) 糖尿病を合併しているもの 5) 妊娠 3 ヶ月未満の妊婦 6) 妊娠 9～10 ヶ月の妊婦
試験方法	A-1 群: アデスタン膣錠 600mg を 1 日目に 1 回のみ, A-6 群: アデスタン膣錠 100mg を 1 日 1 回 6 日間, C-6 群: クロトリマゾール膣錠 100mg を 1 日 1 回 6 日間, それぞれ後陰円蓋部に挿入し, 投与前, 8 日目, 22 日目に評価を行った。
評価項目・評価方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・臨床症状 (自覚症状 [外陰搔痒感, 帯下感], 他覚症状 [外陰腫脹, 外陰発赤, 膣発赤, 帯下症状]): 重症度を「高度」「中等度」「軽度」「無」の 4 段階で評価し, 改善度を「消失」「改善」「不変」「悪化」の 4 段階で評価。</li> <li>・真菌学的検査: コロニー数 10 個以上を「陽性」, 10 個未満を「陰性」と判定。</li> <li>・全般改善度: 臨床症状・菌培養成績を総合して, 「著効」「有効」「やや有効」「無効」「悪化」の 5 段階で評価。</li> <li>・副作用: 「高度 (投薬中止)」「中等度」「軽度」「無」の 4 段階で評</li> </ul>

	価。 ・有用性：全般改善度，副作用，臨床検査成績を総合して，「きわめて有用」「有用」「やや有用」「無用」「有害」の5段階で評価。
結果	臨床効果：22日目の総合臨床症状改善率（改善以上）は，A-1群96.7%，A-6群96.9%，C-6群97.8%，22日目の菌陰転率はA-1群77.2%，A-6群87.6%，C-6群86.0%，22日目の全般改善度（有効以上）はA-1群77.2%，A-6群85.6%，C-6群86.0%で，いずれも3群間に有意差はみられなかった。 副作用：副作用はA-6群の0.9%（1/107例）に外陰刺激感が発現した他，副作用は認められなかった。 有用性：有用率（有用以上）はA-1群75.0%，A-6群85.6%，C-6群87.1%で3群間に有意差はみられなかった。

### 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

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

1985年4月～1991年4月までの6年にわたり再審査のための使用成績調査を実施した。

### 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. 薬理的に関連ある  
化合物又は化合物群

クロトリマゾール, ミコナゾール硝酸塩, エコナゾール硝酸塩, ケトコナゾール

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

抗真菌作用機序

イソコナゾール硝酸塩は真菌類の細胞膜の透過性を迅速かつ強力に変化させることによって、抗真菌作用を発揮する。この結果、細胞呼吸が抑制され、細胞膜構造が破壊される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

イミダゾール系抗真菌剤の最小発育阻止濃度<sup>3)</sup>

SPECIES	MICROORGANISMS	CollectionNo.	MIC ( $\mu$ g/mL)			
			ICN	MCN	ECN	CTZ
Dermatophytes	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	140-9	0.4	0.4	0.05	0.2
	<i>T. mentagrophytes</i>	-11	-	0.2	-	0.2
	<i>T. mentagrophytes</i>	-12	0.2	0.4	0.05	0.1
	<i>T. mentagrophytes</i>	-13	0.05	<0.05	0.1	0.1
	<i>T. mentagrophytes</i>	-47	0.1	<0.05	0.05	0.1
	<i>T. mentagrophytes</i>	-48	0.4	1.6	0.05	0.1
	<i>T. mentagrophytes</i>	-49	0.8	0.4	0.05	0.05
	<i>T. mentagrophytes</i>	-52	1.6	3.1	0.8	0.8
	<i>Trichophyton rubrum</i>	-20	0.2	0.4	1.6	0.1
	<i>T. rubrum</i>	-50	0.4	0.4	0.1	0.2
	<i>Trichophyton equinum</i>	-33	0.8	0.4	<0.05	0.05
	<i>T. concentricum</i>	-51	3.1	3.1	0.8	0.4
	<i>Trichophyton ajelloi</i>	143-1	6.3	6.3	0.2	0.8
	<i>Microsporum gypseum</i>	141-6	1.6	1.6	0.2	0.8
	<i>M. gypseum</i>	-8	3.1	1.6	0.8	0.4
	<i>M. gypseum</i>	-18	1.6	1.6	0.4	0.8
<i>Microsporum canis</i>	-19	0.8	0.4	0.05	-	
<i>Epidermophyton floccosum</i>	142-2	1.6	3.1	0.4	0.2	
Yeasts & yeastlike fungi	<i>Candida albicans</i>	110-2	6.3	6.3	6.3	1.6
	<i>C. albicans</i>	-3	6.3	6.3	6.3	1.6
	<i>C. albicans</i>	-4	25.0	6.3	25.0	1.6
	<i>C. albicans</i>	-5	6.3	12.5	25.0	3.1
	<i>C. albicans</i>	-6	6.3	6.3	6.3	3.1
	<i>C. albicans</i>	-8	12.5	12.5	6.3	3.1
	<i>C. albicans</i>	-9	6.3	6.3	12.5	1.6
	<i>C. albicans</i>	-10	6.3	6.3	6.3	3.1
	<i>C. albicans</i>	-11	12.5	6.3	6.3	3.1
	<i>C. albicans</i>	-15	6.3	12.5	25.0	1.6
	<i>C. albicans</i>	-24	3.1	3.1	0.4	3.1
	<i>C. albicans</i>	-17	25.0	3.1	12.5	0.4
	<i>C. albicans</i>	-19	12.5	12.5	12.5	3.1
	<i>Candida tropicalis</i>	110-34	6.3	12.5	6.3	3.1
	<i>C. tropicalis</i>	-70	6.3	12.5	12.5	3.1
<i>Candida parapsilosis</i>	110-59	1.6	1.6	6.3	0.4	
<i>C. parapsilosis</i>	-69	0.8	0.8	0.8	<0.025	
<i>Candida guilliermondii</i>	110-67	0.8	3.1	3.1	0.8	

SPECIES	MICROORGANISMS	CollectionNo.	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			
			ICN	MCN	ECN	CTZ
Yeasts & yeastlike fungi	<i>Candida krusei</i>	110-68	3.1	1.6	1.6	0.05
	<i>Candida stellatoidea</i>	110-71	3.1	3.1	1.6	>100.0
	<i>Torulopsis dattila</i>	115-3	0.8	0.8	0.1	0.025
	<i>Toruplosis glabrata</i>	115-4	6.3	3.1	3.	6.3
	<i>Rhodotorula glutinis</i>	119-1/2	0.8	1.6	0.4	1.6
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	114-3	6.3	12.5	6.31	0.8
	Moulds	<i>Aspergillus fumigatus</i>	170-1	0.8	3.1	0.2
<i>Aspergillus flavus</i>		170-5	6.3	6.3	1.6	3.1
<i>Aspergillus niger</i>		170-11	0.4	1.6	0.2	3.1
<i>Penicillium notatum</i>		171-7	6.3	6.3	0.4	6.3
<i>Fusarium spec</i>		175-1	100	>100	25	>100
<i>Paecilomyces spec</i>		184-1	3.1	12.5	6.3	6.3
<i>Chaetomium globosum</i>		187-1	0.4	0.4	0.8	12.5
<i>Geotrichum candidum</i>		116-2	1.6	0.8	0.8	1.2
<i>G. candidum</i>		-3	0.8	0.8	0.4	2.4
<i>Mucor spec</i>		172-2	1.6	0.8	0.4	0.05
Bacteria gr (+)	<i>Staphylococcus aureus</i>	30-8	6.3	3.1	6.3	6.3
	<i>Streptococcus faecalis</i>	32-2	50	25	>100	>100
gr (-)	<i>Escherichia coli</i>	1-19	}>200	>200	>200	>200
	<i>Proteus vulgaris</i>	2-2				
	<i>Proteus milabilis</i>	2-3				
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4-4				
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3-2				

ICN : isoconazole nitrate, MCN : miconazole nitrate, ECN : econazolenitrate, CTZ : clotrimazole

(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

<p>1. 血中濃度の推移・測定法</p> <p>(1) 治療上有効な血中濃度</p> <p>(2) 最高血中濃度到達時間</p> <p>(3) 臨床試験で確認された血中濃度</p> <p>(4) 中毒域</p> <p>(5) 食事・併用薬の影響</p> <p>(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</p>	<p>該当資料なし</p> <p>〈外国人データ〉 健康被験者 2 例に <math>^3\text{H}</math>-イソコナゾール硝酸塩 100mg を腔内に単回投与した場合の血漿中 <math>^3\text{H}</math>-放射活性は、試験期間中（投与開始から 7 日目まで）のいずれの時点においても検出されなかった<sup>4)</sup>。健康被験者 3 例に <math>^3\text{H}</math>-イソコナゾール硝酸塩 600mg を腔内に単回投与した場合の血漿中 <math>^3\text{H}</math>-放射活性濃度は試験期間中（投与開始から 7 日目まで）のいずれの時点においても検出限界の 0.24 <math>\mu\text{g/mL}</math> 以下であった<sup>5)</sup>。 〈参考〉動物データ ラットに <math>^3\text{H}</math>-イソコナゾール硝酸塩 1mg/kg（1%液剤）を腔内に投与したところ、2 時間後には 50ng/mL の最高血中濃度を示し、その後 21 時間（投与後 3 日目まで）の半減期で、血中より排泄された<sup>6)</sup>。</p> <p>上記 (2) 「最高血中濃度到達時間」の項参照</p>
<p>2. 薬物速度論的パラメータ</p> <p>(1) 解析方法</p> <p>(2) 吸収速度定数</p> <p>(3) バイオアベイラビリティ</p> <p>(4) 消失速度定数</p> <p>(5) クリアランス</p> <p>(6) 分布容積</p> <p>(7) 血漿蛋白結合率</p>	<p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p>
<p>3. 吸 収 (海外データ)</p>	<p>健康女性 2 名に <math>^3\text{H}</math>-イソコナゾール硝酸塩 100mg を、また健康女性 3 名に <math>^3\text{H}</math>-イソコナゾール硝酸塩 600mg をそれぞれ腔内投与したところ、腔粘膜からの吸収は、投与量の約 5%及び 10%以下と推定された<sup>4~5)</sup>。</p>



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	妊娠ラット（1群3匹）に <sup>3</sup> H-イソコナゾール硝酸塩 1mg/kg を静注した場合、胎盤、羊水および胎仔中の放射活性濃度は母獣血中濃度より低い値を示し、母獣血中濃度よりも速く排泄された <sup>7)</sup> 。
(3) 乳汁への移行性	約 0.3 μg/mL（ラット）
(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	ラット（1群3匹）に <sup>3</sup> H-イソコナゾール硝酸塩 1%クリーム 1mg/kg/日を腔内投与したところ、投与部位である腔、排泄臓器である肝・腎の他に、肺・副腎・脂肪組織及び子宮に高い放射活性濃度が認められた <sup>8)</sup> 。
5. 代 謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	健康女性（2名）に <sup>3</sup> H-イソコナゾール硝酸塩 0.5mg を静注したところ、尿中に5個の代謝産物が認められたが、未変化有効成分は認められなかった。尿中主要代謝物は、2,4-dichloromandelic acid, 2-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophenyl)-acetic acidであった。
(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	肝・腎
(2) 排泄率 （海外データ）	健康女性（3名）に <sup>3</sup> H-イソコナゾール硝酸塩 600mg を腔内投与したところ、投与後7日までの尿中排泄量は、投与量の平均 3.73±0.27%、糞中排泄量は 4.81±3.35%で総排泄量は 8.54±3.52%であった <sup>5)</sup> 。
(3) 排泄速度	上記(2)「排泄率」の項参照
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	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

該当項目なし

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

(解説)

一般に薬剤による過敏症を起こした患者に再度投与すると重篤な過敏症を起こす可能性がある。

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

**副作用**

承認時までの調査症例 368 例中 1 例 (0.3%) に副作用が認められ、その副作用は局所の刺激感であった。(承認時)

市販後使用成績調査での調査症例 2,995 例中 15 例 (0.5%) に副作用が認められ、主な副作用は疼痛 7 件 (0.2%)、腫脹感 6 件 (0.2%) 等であった。

(再審査終了時)

(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

下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
腫	疼痛, 腫脹感	痒痒感, 発赤, 刺激感	熱感

(4) 項目別副作用発現頻度  
及び臨床検査値異常一覧

項目別副作用発現率

副作用発現状況一覧表

	承認時迄の調査	使用成績調査*1	合計
調査例数	368	2995	3363
副作用発現例数	1	15	16
副作用発現件数	1	22	23
副作用の種類別件数			
刺激感	1	0	1
疼痛	0	7	7
腫脹感	0	6	6
発赤	0	2	2
痒痒感	0	2	2
湿疹*2	0	1	1
帯下増加*2	0	3	3
異物感*2	0	1	1

\*1 調査期間：1985年4月～1991年4月

\*2 添付文書に未記載

(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

前述「8. 副作用 (3) その他の副作用 (P. 12)」のような症状が現れることがあるので，このような症状があらわれた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に使用すること。

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

本剤の妊娠初期の使用に関する安全性はまだ確立されていないので，妊娠3ヵ月までの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使用すること。

11. 小児等への投与

該当しない

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

該当項目なし

15. その他の注意

該当項目なし

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

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(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

イソコナゾール硝酸塩の LD<sub>50</sub> (mg/kg) <sup>9)</sup>

使用動物		投与方法		
		経口	皮下	腹腔内
ラット	♂	6,000	>10,000	860
	♀	5,600	>10,000	720
マウス	♂	2,170	>10,000	610
	♀	2,000	>10,000	560

(2) 反復投与毒性試験

#### 1) 亜急性毒性試験

ラット (1 群 15 匹) にイソコナゾール硝酸塩 (135, 45, 15 及び 5mg/kg/日) を 5 週間連続腹腔内投与したところ, 認められた主な所見は, 体重増加の抑制, 腔粘膜上皮の増殖と錯角化及び肝重量の軽度増加などであり, 特に著変は認められなかった.

##### 最大無作用量

15mg/kg

#### 2) 慢性毒性試験

ラット (1 群 25 匹) にイソコナゾール硝酸塩 (50, 10, 2 及び 0.4mg/kg/日) を 6 ヶ月連続皮下投与したところ, 認められた主な所見は貧血, 血中総脂質の減少などであり, 特に著変は認められなかった <sup>10)</sup>.

##### 最大無作用量

2mg/kg

(3) 生殖発生毒性試験

イソコナゾール硝酸塩を交配前及び妊娠初期 (ラット), 器官形成期 (ラット, ウサギ) 及び周産期・授乳期 (ラット) に皮下投与及び腹腔内投与したところ, 胎児毒性, 催奇形性は認められなかった <sup>11)</sup>.

(4) その他の特殊毒性

##### 局所刺激性

イソコナゾール硝酸塩 20, 100mg 含有腔錠をイヌ (4 匹及び 6 匹) の腔内に 28 日間連続投与したところ, 肉眼的, 組織学的に著明な変化は認められなかった.

##### 抗原性

isoconazole nitrate を用いた第一次誘発, 二次誘発, ゲル内沈降反応, PCA 反応では, 何れも陰性であり抗原性は認められなかった.

## 変異原性

### i) Ames 試験

Salmonella typhimurium TA1535, TA1537, TA1538, TA100, TA98 を用い isoconazole nitrate の変異原性について試験した結果, isoconazole nitrate は 0.2~500  $\mu$ g/プレートでは全く変異原性を示さなかった.

### ii) 優性致死試験

isoconazole nitrate 50, 100, 200mg/kg (腹腔内投与) では対照との間に優性致死率に関して差はなく, isoconazole nitrate の変異原性は認められなかった.

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	処方箋医薬品以外の医薬品
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：5年（外箱に使用期限を表示）
3. 貯法・保存条件	室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	特になし
(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	小児の手のとどかない所に保管するよう指導すること。 本剤はPTPシートから取り出して腔内にもみ使用するよう指導すること。 くすりのしおり：有り
(3) 調剤時の留意点について	該当しない
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	腔錠 300mg 40錠（2錠×20）
7. 容器の材質	PTPシート：（表）ポリ塩化ビニル，（裏）アルミニウム箔
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：アデスタンクリーム1%（バイエル薬品） 同効薬：エンペシド腔錠100mg（バイエル薬品） エルシド腔錠100mg（富士製薬） オキナゾール腔錠100mg，オキナゾール腔錠600mg（田辺三菱製薬）
9. 国際誕生年月日	1979年12月19日
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	承認年月日：2009年5月8日（販売名変更による） 注）アデスタンG300は，1985年4月16日に製造販売承認を取得 承認番号：22100AMX00740000
11. 薬価基準収載年月日	2009年9月25日

12. 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

2011年6月6日(用法及び用量変更)  
イソコナゾール硝酸塩として, 1週1回600mgを腔深部に挿入する。  
なお, 真菌学的効果(一次効果)が得られない場合は, 600mgをさらに1回  
使用する。

13. 再審査結果, 再評価結果  
公表年月日及びその内容

1992年12月2日  
薬事法第14条第2項の各号のいずれにも該当しない

14. 再審査期間

終了  
6年間(1985年4月16日～1991年4月15日)

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

販売名	HOT(13桁)番号	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
アデスタン <sup>®</sup> 腔錠 300mg	1055900020102	2529708J2058	620559001

17. 保険給付上の注意

該当しない



## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 水野重光ほか：産婦人科の世界 34(2), 201-208 (1982) B050127
- 2) 水野重光ほか：産婦人科の世界 34(5), 541-549 (1982) B050128
- 3) Kessler HJ : Arzneim-Forsch Drug Res 29/II(9), 1344-1351  
(1979) B050120
- 4) バイエル薬品社内資料 [薬物動態] (1975) B065762
- 5) バイエル薬品社内資料 [薬物動態：吸収] (1978) B065763
- 6) 戸田俊材ほか：基礎と臨床 15(2), 634-639 (1981) B050121
- 7) 戸田俊材ほか：基礎と臨床 15(2), 655-658 (1981) B050134
- 8) 戸田俊材ほか：基礎と臨床 15(2), 640-645 (1981) B050122
- 9) 江角吉造ほか：基礎と臨床 15(2), 539-550 (1981) B050123
- 10) 江角吉造ほか：基礎と臨床 15(2), 579-608 (1981) B050124
- 11) 飯田博司ほか：医薬品研究 12(3), 762-783 (1981) B050125

### 2. その他の参考文献

特になし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

アデスタン膈錠 300mg の発売は日本のみ (2018 年 7 月時点)

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦への投与に関する情報

オーストラリア分類 : B2 (2019 年 1 月)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

#### 【使用上の注意】

#### 3. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

本剤の妊娠初期の使用に関する安全性はまだ確立されていないので、妊娠 3 ヶ月までの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使用すること。

#### (参考)

The Australian categorisation of medicines

B2: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

### XIII. 備 考

その他の関連資料

特になし



**Bayer**

資料請求先

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<http://byl.bayer.co.jp/>