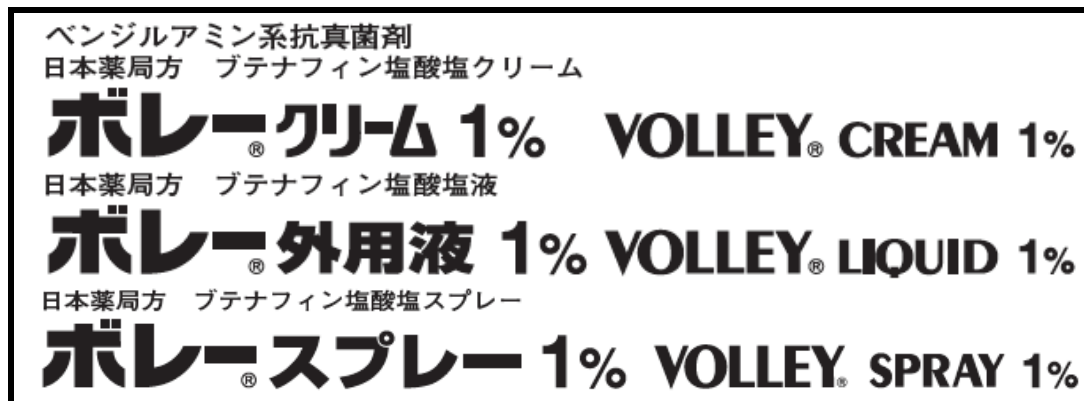


医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成



剤形	ボレークリーム1% : クリーム剤 ボレー液1% : 外用液剤 ボレースプレー1% : ポンプスプレー剤	
規格・含量	クリーム1% : 1g中に日局ブテナフィン塩酸塩10mgを含有 外用液1% : 1mL中に日局ブテナフィン塩酸塩10mgを含有 スプレー1% : 1mL中に日局ブテナフィン塩酸塩10mgを含有	
一般名	和名 : ブテナフィン塩酸塩 洋名 : Butenafine Hydrochloride	
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	ボレークリーム1%	製造販売承認年月日 : 2007年08月27日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日 : 2007年12月21日 (販売名変更による) 発売年月日 : 1992年04月17日
	ボレー液1%	製造販売承認年月日 : 2007年09月10日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日 : 2007年12月21日 (販売名変更による) 発売年月日 : 1992年04月17日
	ボレースプレー1%	製造販売承認年月日 : 2007年08月27日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日 : 2007年12月21日 (販売名変更による) 発売年月日 : 2004年07月09日
開発・製造・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名	製造発売元 : 久光製薬株式会社	
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号		

® : 登録商標

本IFは2013年02月改訂の添付文書に基づき改訂した。

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なわれた。

更に 10 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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 A 4 判，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、添付文書で赤字・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 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適応となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」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

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

目次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	10
I-1 開発の経緯	1	V-1 効能又は効果	10
I-2 製品の特徴及び有用性	2	V-2 用法及び用量	10
II. 名称に関する項目	3	V-3 臨床成績	10
II-1 販売名	3	(1)臨床効果	10
(1)和名	3	(2)臨床薬理試験：忍容性試験	10
(2)洋名	3	(3)探索的試験：用量反応探索試験	10
(3)名称の由来	3	(4)検証的試験	10
II-2 一般名	3	1)無作為化平行用量反応試験	10
(1)和名(命名法)	3	2)比較試験	11
(2)洋名(命名法)	3	3)安全性試験	11
II-3 構造式又は示性式	3	4)患者・病態別試験	11
II-4 分子式及び分子量	3	(5)治療的使用	11
II-5 化学名(命名法)	3	1)使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	11
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	3	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	11
II-7 CAS登録番号	3	VI. 薬効薬理に関する項目	12
III. 有効成分に関する項目	4	VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12
III-1 有効成分の規制区分	4	VI-2 薬理作用	12
III-2 物理化学的性質	4	(1)作用部位・作用機序	12
(1)外観・性状	4	(2)薬効を裏付ける試験成績	12
(2)溶解性	4	VII. 薬物動態に関する項目	16
(3)吸湿性	4	VII-1 血中濃度の推移・測定法	16
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	4	(1)治療上有効な血中濃度	16
(5)酸塩基解離定数	4	(2)最高血中濃度到達時間	16
(6)分配係数	4	(3)通常用量での血中濃度	16
(7)その他の主な示性値	4	(4)中毒症状を発現する血中濃度	16
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	5	VII-2 薬物速度論的パラメータ	17
III-4 有効成分の確認試験法	5	(1)吸収速度定数	17
III-5 有効成分の定量法	5	(2)バイオアベイラビリティ	17
IV. 製剤に関する項目	6	(3)消失速度定数	17
IV-1 剤形	6	(4)クリアランス	17
(1)投与経路	6	(5)分布容積	17
(2)剤形の区別、規格及び性状	6	(6)血漿蛋白結合率	17
(3)製剤の物性	6	VII-3 吸収	18
(4)識別コード	6	VII-4 分布	19
(5)無菌の有無	6	(1)血液-脳関門通過性	19
IV-2 製剤の組成	6	(2)胎児への移行性	19
(1)有効成分(活性成分)の含量	6	(3)乳汁中への移行性	19
(2)添加物	6	(4)髄液への移行性	19
(3)添付溶解液の組成及び容量	6	(5)その他の組織への移行性	20
IV-3 用時溶解して使用する製剤の調製法	6	VII-5 代謝	21
IV-4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	(1)代謝部位及び代謝経路	21
IV-5 製剤の各種条件下における安定性	7	(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	21
IV-6 溶解後の安定性	7	(3)初回通過効果の有無及びその割合	21
IV-7 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7	(4)代謝物の活性の有無及び比率	21
IV-8 混入する可能性のある夾雑物	7	(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	21
IV-9 溶出試験	8	VII-6 排泄	21
IV-10 生物学的試験法	8	(1)排泄部位	21
IV-11 製剤中の有効成分の確認試験法	8	(2)排泄率	22
IV-12 製剤中の有効成分の定量法	8	(3)排泄速度	22
IV-13 力価	8	VII-7 透析等による除去率	22
IV-14 容器の材質	8	(1)腹膜透析	22
IV-15 刺激性	8		
IV-16 その他	9		

(2)血液透析	22	X-14 厚生省薬価基準収載医薬品コード	30
(3)直接血液灌流	22	X-15 保険給付上の注意	30
VII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	23	XI. 文献	31
VII-1 警告内容とその理由	23	XI-1 引用文献	31
VII-2 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	23	XI-2 その他の参考文献	32
VII-3 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	23	XI-3 文献請求先	32
VII-4 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	23	XII 参考資料	33
VII-5 慎重投与内容とその理由	23	XII-1 主な外国での発売状況	33
VII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23	XIII 備考	33
VII-7 相互作用	23	その他の関連資料	33
(1)併用禁忌とその理由	23		
(2)併用注意とその理由	23		
VII-8 副作用	23		
(1)副作用の概要	23		
1)重大な副作用と初期症状	23		
2)その他の副作用	23		
(2)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	24		
(3)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	24		
(4)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	25		
VII-9 高齢者への投与	25		
VII-10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25		
VII-11 小児等への投与	25		
VII-12 臨床検査結果に及ぼす影響	25		
VII-13 過量投与	25		
VII-14 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	26		
VII-15 その他の注意	26		
VII-16 その他	26		
IX. 非臨床試験に関する項目	27		
IX-1 一般薬理	27		
IX-2 毒性	27		
(1)単回投与毒性試験	27		
(2)反復投与毒性試験	27		
(3)生殖発生毒性試験	28		
(4)その他の特殊毒性	28		
X. 取扱い上の注意等に関する項目	29		
X-1 有効期間又は使用期限	29		
X-2 貯法・保存条件	29		
X-3 薬剤取扱い上の注意点	29		
X-4 承認条件	29		
X-5 包装	29		
X-6 同一成分・同効薬	29		
X-7 国際誕生年月日	29		
X-8 製造・輸入承認年月日及び承認番号	29		
X-9 薬価基準収載年月日	29		
X-10 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	29		
X-11 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	29		
X-12 再審査期間	30		
X-13 長期投与の可否	30		

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

現在、表在性皮膚真菌症の治療薬はピフオナゾール、ミコナゾール、クロトリマゾール等のイミダゾール系抗真菌剤が主流であり、近年、内外でテルビナフィン、ナフチフィンといった強い抗菌活性を有する新しい骨格のアリルアミン系化合物が発売・開発されている。

ブテナフィン塩酸塩は骨格的にはアリルアミン系に類似した新しい骨格のベンジルアミン系化合物で、強い抗真菌活性を有し、前記イミダゾール系に代わるものとして開発された外用抗真菌剤である。

in vitro 試験において病原性真菌類に対し広範囲の抗菌スペクトルを有し、特に白癬菌、小孢子菌及び表皮菌などの皮膚糸状菌に強い抗菌力を示した。一方 *in vivo* 試験においても、モルモット背部白癬及び足白癬において優れた治療効果を示した。さらに低濃度でも高い活性を有し、薬剤の皮膚貯留性に優れ、抗真菌作用の持続性が認められた。また本剤の安全性については、基礎試験において特に問題となる所見はなく、健康人における皮膚安全性試験（パッチテスト）においても安全性が高いことが確認された。さらに本剤の皮膚真菌症に対する第Ⅱ相、第Ⅲ相臨床試験を全国多施設で実施した結果、ボレークリーム及びボレー液は1日1回の単純塗布により、その有効性、安全性並びに有用性の高いことが確認され、平成4年1月21日に承認を得た。

6年の再審査期間を経て、クリーム剤8,610例、液剤1,756例の使用成績調査を実施し、平成10年4月に再審査申請を行った結果、平成12年12月に薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

スプレー剤は比較的広範囲な部位に対して他剤（クリーム剤、ゲル剤、軟膏剤、液剤）よりも簡単に塗布でき、手を汚すことがないため使用感がよく、容器を患部に直接付けることがなく衛生的に投与できると考えられる。そこで治療上のコンプライアンスの向上が期待できる製剤として医療上の必要性があると考え、ボレースプレーを開発し、平成16年2月24日に承認を得た。

また、医療事故防止対策の一環として、平成16年6月2日付薬食発第0602009号通知「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」に基づき、名称変更の代替新規申請を行い、ボレークリーム1%及びボレースプレー1%の製造販売承認を平成19年08月27日に、ボレー外用液1%の製造販売承認を平成19年09月10日に取得した。

I-2. 製品の特徴及び有用性

主薬の特性

1. 真菌細胞膜の形成に必要なエルゴステロールの生合成を阻害する部位がイミダゾール系抗真菌剤と異なる。
2. 国内で新しく開発された、ベンジルアミン系のブテナフィン塩酸塩を有効成分とする抗真菌剤である。
3. 各種の皮膚糸状菌、特に白癬菌に対して優れた抗真菌作用を示し、その作用は殺菌的である。
4. 角質層を含む表皮内によく浸透し、長く貯留するため、1日1回塗布により十分な効果を示す。

製剤的特性

ボレークリーム1%

O/W型の親水性軟膏で、のびがよく、べとつかず、水で洗い落とせる。皮膚刺激が少ない。主薬は油相部に完全に溶解している。

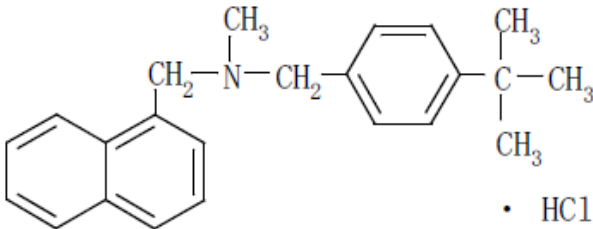
ボレー外用液1%

主薬はエタノールにより完全に溶解している。爽快感を有する。

ボレースプレー1%

患部に触れることなく塗布でき、使用法が簡便である。噴霧した液霧状に広がらない為、患部にピンポイントで塗布できる。

II. 名称に関する項目

II-1.	販売名	
	(1) 和名	ボレー [®] クリーム1% ボレー [®] 外用液1% ボレー [®] スプレー1%
	(2) 洋名	VOLLEY [®] CREAM 1% VOLLEY [®] LIQUID 1% VOLLEY [®] SPRAY 1%
	(3) 名称の由来	
II-2.	一般名	
	(1) 和名 (命名法)	ブテナフィン塩酸塩 (JAN)
	(2) 洋名 (命名法)	Butenafine Hydrochloride (JAN)
II-3.	構造式又は示性式	 <p style="text-align: right;">• HCl</p>
II-4.	分子式及び分子量	分子式 : C ₂₃ H ₂₇ N•HCl 分子量 : 353.93
II-5.	化学名 (命名法)	<i>N</i> -[4-(1,1-Dimethylethyl) benzyl] - <i>N</i> -methyl-1-(naphthalen-1-yl)methylamine monohydrochloride (IUPAC)
II-6.	慣用名、別名、略号、 記号番号	治験番号 : 治験番号 : KP-363
II-7.	CAS登録番号	101827-46-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 有効成分の規制区分

該当しない

Ⅲ-2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

測定温度：20±5℃

溶媒 (1 mL)	溶解度 (g/mL)
ギ 酸	1.53
ク ロ ロ ホ ル ム	7.14×10^{-1}
メ タ ノ ー ル	5.88×10^{-1}
エ タ ノ ー ル (95)	1.82×10^{-1}
希 エ タ ノ ー ル	7.87×10^{-2}
ア セ ト ニ ト リ ル	5.88×10^{-3}
水	4.17×10^{-3}
無 水 酢 酸	3.33×10^{-3}
ジ エ チ ル エ ー テ ル	1×10^{-4} 以下
ヘ キ サ ン	1×10^{-4} 以下

(3) 吸湿性

ほとんど吸湿性を示さない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約214℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

見かけの酸解離定数 (pKa') : 8.7

(6) 分配係数
(オクタノール/水)

pH溶媒	オクタノール
水	30
3	118
5	1063
7	∞
9	∞

(7) その他の主な示性値

pH : 3.0-4.0 (1→500)

III-3. 有効成分の各種条件下における安定性

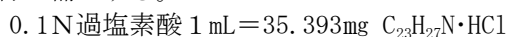
		保存条件	保存期間	結果	
長期保存試験	室温、遮光気密容器 (ガラス瓶)		37箇月	変化なし	
	苛酷試験	40℃、遮光、気密容器 (ガラス瓶)	6箇月	変化なし	
60℃、遮光、気密容器 (ガラス瓶)		6箇月	変化なし		
30℃、75%RH、遮光、開放容器 (ガラス製シャーレ)		6箇月	変化なし		
40℃、75%RH、遮光、開放容器 (ガラス製シャーレ)		6箇月	変化なし		
固体状態		室内散乱光 300~500Lux	曝光、気密容器 (透明ガラス瓶)	12箇月	変化なし
		白色蛍光灯	曝光、密閉容器 (ガラス製シャーレ)	約1箇月	変化なし
			遮光、密閉容器 (ガラス製シャーレ)	約1箇月	変化なし
		ケミカルランプ (0.35mW/cm ²)	曝光、密閉容器 (ガラス製シャーレ)	14日間	変化なし
			遮光、密閉容器 (ガラス製シャーレ)	14日間	変化なし
		太陽光	曝光、密閉容器 (ガラス製シャーレ)	30時間	変化なし
遮光、密閉容器 (ガラス製シャーレ)			30時間	変化なし	
溶液状態		各種pH液 (0.02%塩酸ブテナフィンの希エタノール溶液)	40℃、遮光、密封容器 (ガラスアンプル) pH: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13	7日間	各種pH溶液共に変化なし
	ケミカルランプ (0.35mW/cm ²)	室温、曝光、密封容器 (ガラスアンプル) pH: 1, 7, 13	7時間	性状及び定量値の変化なし pH1において5時間より薄層 クロマトグラム上及び液体ク ロマトグラム上にナフタレン メタノールのスポット及び ピークを検出	

III-4. 有効成分の確認試験法

- (1) ライネック塩試液による沈殿反応 (赤紫色沈殿)
- (2) ピクリン酸試液による沈殿反応 (黄色沈殿)
- (3) 塩化物の定性反応(1) (青変)、塩化物の定性反応(2) (白色沈殿—溶解)
- (4) 吸光度測定法による紫外吸収スペクトル測定 (吸収肩: 293~295nm、吸収極大: 273~275、282~284、312~314、317~319nm)
- (5) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法) (波数3050、2962、1411、1363、800、778cm⁻¹ 付近に吸収)

III-5. 有効成分の定量法

本品を乾燥し、その約0.3gを精密に量り、ギ酸5mLに溶かし、無水酢酸80mLを加え、0.1N過塩素酸で滴定する (電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い補正する。



IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 投与経路

経皮

(2) 剤形の区別、規格及び性状

- ・ボレークリーム1%
白色のクリーム状軟膏で、わずかに特異なおいがある。光により変化する。
- ・ボレー外用液1%
無色澄明の液でエタノールようのおいがある。光により変化する。
- ・ボレースプレー1%
無色澄明の液でエタノールようのおいがある。光により変化する。

(3) 製剤の物性

- ・ボレークリーム1% pH：約6.0
- ・ボレー外用液1% pH：約3.7
比重 d_{20}^{20} ：約1.03
- ・ボレースプレー1% pH：約3.7
比重 d_{20}^{20} ：約1.03

(4) 識別コード

- ・ボレークリーム1% HP246C
- ・ボレー外用液1% HP247L
- ・ボレースプレー1% HP248S

(5) 無菌の有無

本剤は無菌製剤ではない。

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

- ・ボレークリーム1% 1g中にブテナフィン塩酸塩10mg(1%)を有する。
- ・ボレー外用液1% 1mL中にブテナフィン塩酸塩10mg(1%)を有する。
- ・ボレースプレー1% 1mL中にブテナフィン塩酸塩10mg(1%)を有する。

(2) 添加物

- ・ボレークリーム1%
安息香酸ナトリウム、グリセリン、ジエタノールアミン、ステアリン酸、セタノール、白色ワセリン、プロピレングリコール脂肪酸エステル、その他2成分
- ・ボレー外用液1%
エタノール、マクロゴール
- ・ボレースプレー1%
エタノール、マクロゴール

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

IV-4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV-5. 製剤の各種条件下における安定性

・ ボレークリーム1%

保存条件			保存期間	結果
長期保存試験	室温	気密容器 (アルミチューブ)	37箇月	変化なし
苛酷試験	30℃、75%RH	気密容器 (アルミチューブ、プラスチック容器)	12箇月	変化なし
	40℃、75%RH	気密容器 (アルミチューブ、プラスチック容器)	6箇月	変化なし
	白色蛍光灯	気密容器 (アルミチューブ、プラスチック容器)	約13日間	変化なし
		密閉容器 (ガラス製シャーレ)	約13日間	20万Lux・hr照射後より薄層クロマトグラム及び液体クロマトグラム上にナフタレンメタノールを認めた。
	室内散乱光 300~500Lux	気密容器 (アルミチューブ、プラスチック容器)	30日間	変化なし
		密閉容器 (ガラス製シャーレ)	30日間	変化なし
ケミカルランプ (0.35mW/cm ²)	気密容器 (アルミチューブ、プラスチック容器)	24時間	変化なし	
	密閉容器 (ガラス製シャーレ)	24時間	8時間後から外観が微黄白色に変化し、薄層クロマトグラム及び液体クロマトグラム上にナフタレンメタノールを認めた。	

・ ボレー外用液1%

保存条件			保存期間	結果
長期保存試験	室温	気密容器 (プラスチック容器)	37箇月	変化なし
苛酷試験	30℃、75%RH	気密容器 (プラスチック容器)	12箇月	変化なし
	40℃、75%RH	気密容器 (プラスチック容器)	6箇月	変化なし
	白色蛍光灯	気密容器 (プラスチック容器・遮光、プラスチック容器)	約25日間	変化なし
		密封容器 (ガラスアンプル)・曝光	約25日間	60万Lux・hr照射後より薄層クロマトグラム及び液体クロマトグラム上にナフタレンメタノールを認めた。
	室内散乱光 300~500Lux	気密容器 (プラスチック容器・遮光、プラスチック容器)	30日間	変化なし
		密封容器 (ガラスアンプル)・曝光	30日間	変化なし
ケミカルランプ (0.35mW/cm ²)	気密容器 (プラスチック容器・遮光、プラスチック容器)	48時間	変化なし	
	密封容器 (ガラスアンプル)・曝光	48時間	16時間後より薄層クロマトグラム及び液体クロマトグラム上にナフタレンメタノールを認めた。また、48時間後から外観が微黄色澄明に変化した。	

・ ボレースプレー1%

保存条件			保存状態	保存期間	結果
加速試験	40℃、75%RH、遮光	気密容器 (プラスチック容器)	正立	1, 2, 3, 6箇月	変化なし
			倒立	6箇月	変化なし
			横倒	6箇月	変化なし

IV-6. 溶解後の安定性

該当資料なし

IV-7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

IV-8. 混入する可能性のある夾雑物

なし

- IV-9. 溶出試験 該当しない
- IV-10. 生物学的試験法 該当しない
- IV-11. 製剤中の有効成分の確認試験法
ボレークリーム1%・外用液1%・スプレー1%
(1)ライネック塩試液による沈殿反応（赤紫色沈殿）
(2)ピクリン酸試液による沈殿反応（黄色沈殿）
(3)塩化物の定性反応(1)（青変）、塩化物の定性反応(2)（白色沈殿－溶解）
(4)吸光度測定法による紫外吸収スペクトル測定(吸収肩:293～295nm、吸収極大:273～275、282～284、312～314、317～319nm)
- IV-12. 製剤中の有効成分の定量法
液体クロマトグラフ法（内標準法）
検出器：紫外吸光光度計（282nm）
カラム：オクタデシルシリル化シリカゲル
移動相：アセトニトリル・水（43:7）
- IV-13. 力価 該当しない
- IV-14. 容器の材質
ボレークリーム1% :アルミチューブ（10g）
ボレー外用液1% :プラスチック容器（10mL）
ボレースプレー1% :プラスチック容器（10mL）
- IV-15. 刺激性
(1)健康人に対する皮膚安全性試験（パッチテスト）¹⁾
健康人36名を対象として上背両側にラテン方格法による割り付けに従い、48時間貼付し、除去1時間後と24時間後の2回、局所皮膚の反応を本邦パッチテスト研究班の判定基準に従い判定し、皮膚刺激指数を求めた。

試薬	試験剤	48時間判定				72時間判定				皮膚刺激指数
		-	±	+	++	-	±	+	++	
クリーム	0.5%ブテナフィン塩酸塩	34	2	0	0	36	0	0	0	2.8
	1%ブテナフィン塩酸塩	34	2	0	0	36	0	0	0	2.8
	ボレー基剤	34	2	0	0	35	1	0	0	4.2
	1%エコナゾール	19	15	2	0	34	1	1	0	26.4
	1%ピリオキシム	32	4	0	0	36	0	0	0	5.6
	1%トルシクラート	33	2	1	0	35	1	0	0	5.6
液	0.5%ブテナフィン塩酸塩	32	4	0	0	36	0	0	0	5.6
	1%ブテナフィン塩酸塩	30	6	0	0	36	0	0	0	8.3
	ボレー基剤	34	2	0	0	36	0	0	0	2.8
	1%エコナゾール	16	17	3	0	30	4	2	0	36.1
	1%ピリオキシム	35	1	0	0	35	1	0	0	2.8
ブランク		34	2	0	0	36	0	0	0	2.8

- (2)皮膚疾患患者に対する皮膚安全性試験（パッチテスト）²⁾
皮膚疾患患者30名を対象として上背両側に、48時間貼付し、除去後、貼付部位の半側にUVAを距離25.0cmで20分間照射した。照射30分後と24時間後の2回、局所皮膚の反応を本邦パッチテスト研究班の判定基準に従い判定し、皮膚刺激指数及び光毒性指数を求めた。

パッチテスト結果

試験薬	試験剤	48時間判定				72時間判定				皮膚刺激指数
		-	±	+	++	-	±	+	++	
クリーム	0.5%ブテナフィン塩酸塩	30	0	0	0	30	0	0	0	0.0
	1%ブテナフィン塩酸塩	29	1	0	0	30	0	0	0	1.7
	2%ブテナフィン塩酸塩	27	3	0	0	28	2	0	0	5.0
	1%エコナゾール	10	13	7	0	17	9	4	0	45.0
	1%ピフオナゾール	24	5	1	0	28	1	1	0	11.7
	1%トルシクラート	26	4	0	0	28	2	0	0	8.3
液	0.5%ブテナフィン塩酸塩	29	1	0	0	30	0	0	0	1.7
	1%ブテナフィン塩酸塩	27	3	0	0	30	0	0	0	5.0
	2%ブテナフィン塩酸塩	23	6	1	0	25	5	0	0	13.3
	1%エコナゾール	9	8	12	1	13	8	8	1	60.0
	1%ピフオナゾール	22	8	0	0	24	6	0	0	13.3
	1%トルシクラート	23	7	0	0	24	6	0	0	11.7

光パッチテスト結果

試験薬	試験剤	48時間判定				72時間判定				光毒性指数
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	
クリーム	0.5%ブテナフィン塩酸塩	30	0	0	0	30	0	0	0	0.0
	1%ブテナフィン塩酸塩	30	0	0	0	30	0	0	0	0.0
	2%ブテナフィン塩酸塩	30	0	0	0	30	0	0	0	0.0
	1%エコナゾール	30	0	0	0	29	0	1	0	6.7
	1%ピフオナゾール	30	0	0	0	30	0	0	0	0.0
	1%トルシクラート	30	0	0	0	30	0	0	0	0.0
液	0.5%ブテナフィン塩酸塩	30	0	0	0	30	0	0	0	0.0
	1%ブテナフィン塩酸塩	30	0	0	0	30	0	0	0	0.0
	2%ブテナフィン塩酸塩	30	0	0	0	30	0	0	0	0.0
	1%エコナゾール	30	0	0	0	29	0	1	0	6.7
	1%ピフオナゾール	30	0	0	0	30	0	0	0	0.0
	1%トルシクラート	30	0	0	0	30	0	0	0	0.0

本邦パッチテスト研究班の判定基準

パッチテストの判定基準	評点
1) 全く反応なし (-)	0
2) 軽微な紅斑 (±)	0.5
3) 明らかな紅斑 (+)	1.0
4) 紅斑と腫脹、紅斑と丘疹 上記の他漿液性丘疹 (++)	2.0
5) 小水疱を認めるもの (+++)	3.0
6) 水疱又は糜爛を認めるもの (++++)	4.0

光パッチテストの判定基準	評点
1) 全く反応なし、又は照射部位の判定=非照射部位の判定 (-)	0
2) 照射部位の判定>非照射部位の判定 (+)	1.0
3) 照射部位の判定>>非照射部位の判定 (++)	2.0
4) 照射部位の判定>>>非照射部位の判定 (+++)	3.0
5) 光毒性反応 (T)	

皮膚刺激指数= 評点総和/ 被験者総数× 100

*川村太郎他：日本皮膚科学会雑誌80(5), 301, 197

該当資料なし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

下記の皮膚真菌症の治療

1. 白癬：足部白癬、股部白癬、体部白癬
2. 癬風

V-2. 用法及び用量

ボレークリーム1%・外用液1% : 1日1回患部に塗布する。
ボレースプレー1% : 1日1回患部に噴霧する。

V-3. 臨床成績

(1) 臨床効果³⁾～⁷⁾

総計824例について実施された比較試験及び一般試験を含む臨床試験の概要は次表のとおりである。(※ボレースプレー1%については液剤参照)

疾患名		有効率	
		クリーム剤	液剤
白癬	足部白癬	81.8% (270/330)	78.9% (60/76)
	股部白癬	89.4% (93/104)	81.8% (18/22)
	体部白癬	86.1% (124/144)	80.0% (12/15)
癬風		81.7% (85/104)	86.2% (25/29)

(2) 臨床薬理試験: 忍容性試験²⁾

健康成人5名に対して1%ブテナフィン塩酸塩クリーム5gを被験者の背部(20×25cm)に均一に塗布し、12時間放置後、薬剤を回収した。この操作を単回大量塗布試験では1回、反復大量塗布試験では7回繰り返した結果、健康成人での単回及び反復大量塗布試験において、皮膚症状に異常所見は認められず、また安全性に関しては問題がなかった。

(3) 探索的試験: 用量反応探索試験³⁾

クリーム剤では各種皮膚真菌症患者(手・足部白癬、股部白癬、体部白癬、カンジダ症、癬風)521名を対象に、液剤では各種皮膚真菌症患者(手・足部白癬、股部白癬、体部白癬、カンジダ症、癬風)177名を対象に1%KP-363クリーム剤及び液剤を1日1回患部へ単塗布した。但しカンジダ症のうち乳児寄生菌性紅斑、指間糜爛症、爪囲炎では1日2回以上塗布させてもよいこととした。投与期間は手・足部白癬及び爪囲炎では4週間、その他の疾患は2週間とし、臨床試験を実施した結果、白癬及び癬風に対して優れた有用率(79.8～89.7%)を示した。また、カンジダ症に対してもクリーム剤で73.0%、液剤で80.0%の有用率を示し、従来の外用抗真菌剤(特にイミダゾール系薬剤)と同等の成績であった。安全面ではカンジダ症における副作用発現率が1日2回以上の塗布症例(乳児寄生菌性紅斑)で高まる傾向であったため、本剤の用法は1日1回塗布が望ましいと考えられた。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験 ^{4), 5)}	<p>各種皮膚真菌疾患患者（足部白癬、股部白癬、体部白癬、乳児寄生菌性紅斑を除く間擦疹型皮膚カンジダ症、癬風）611名を対象に1%ブテナフィン塩酸塩クリーム又は1%ビフォナゾールクリームを1日1回2週間（足部白癬は4週間）患部へ単純塗布した結果、本剤は同用法用量のビフォナゾールと同様、各種皮膚真菌症に対し同等の菌陰性化率、有効率、有用率を示し、副作用発現率でも有意差はみられなかった。</p> <p>また、足部白癬患者52名を対象とした封筒法による1%ブテナフィン塩酸塩クリーム（1日1回塗布、4週間投与）と1%クロトリマゾール（1日2回塗布、4週間投与）クリームとの比較試験の結果、本剤の1日1回の塗布は対照薬クロトリマゾールの1日2回塗布と同様の成績を示した。</p>
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・特別調査・市販後臨床試験	<p>使用成績調査 : 平成4年1月21日より平成7年1月20日までの3年間に実施した使用成績調査で、計416施設から4,241症例を収集し、安全性4,194症例、有効性3,897症例の解析対象症例を得た。これらの症例を解析した結果、市販後における本剤の安全性と有効性が確認された。</p> <p>特別調査 : 実施していない</p> <p>市販後臨床試験 : 実施していない</p>
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

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ビフォナゾール、トルナフテート、テルビナフィン

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{9), 10)}

作用部位：イミダゾール系薬剤と異なりスクアレンのエポキシ化反応阻害に基づいており、その効果は殺菌的である。

作用機序：アリルアミン系又はチオカルバミン酸系薬剤と同様、真菌細胞膜の構成成分であるエルゴステロールの合成阻害である

(2) 薬効を裏付ける試験成績^{11)~14)}

抗真菌スペクトル^{11), 12)}

ブテナフィン塩酸塩は白癬菌、小孢子菌及び表皮菌等の皮膚糸状菌に強い抗菌力を示し、その強さはナフチフィンの2～4倍、トルナフテートの4～10倍、クロトリマゾールの10～40倍であった。また、*Malassezia* 属に対して6.25 μg/mL以下で活性がみられた。

皮膚糸状菌等に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

幾何平均値 (最低-最高)

菌名	菌株数	薬剤	MIC (μg/mL)
<i>Trichophyton rubrum</i>	41	ブテナフィン塩酸塩	0.007 (0.0015-0.025)
		ナフチフィン	0.031 (0.0125-0.05)
		トルナフテート	0.061 (0.006-0.39)
		クロトリマゾール	0.267 (0.1-0.78)
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	22	ブテナフィン塩酸塩	0.012 (0.006-0.025)
		ナフチフィン	0.035 (0.0125-0.05)
		トルナフテート	0.133 (0.05-0.2)
		クロトリマゾール	0.255 (0.2-0.78)
<i>Microsporum canis</i>	14	ブテナフィン塩酸塩	0.024 (0.0125-0.05)
		ナフチフィン	0.100 (0.05-0.2)
		トルナフテート	0.181 (0.05-0.39)
		クロトリマゾール	0.266 (0.1-0.78)
<i>Microsporum gypseum</i>	7	ブテナフィン塩酸塩	0.014 (0.006-0.025)
		ナフチフィン	0.055 (0.05-0.1)
		トルナフテート	0.110 (0.05-0.2)
		クロトリマゾール	0.640 (0.39-0.78)
<i>Epidermophyton floccosum</i>	3	ブテナフィン塩酸塩	0.016 (0.006-0.025)
		ナフチフィン	0.025 (0.025)
		トルナフテート	0.079 (0.05-0.1)
		クロトリマゾール	0.312 (0.2-0.39)
<i>Malassezia furfur</i>	6	ブテナフィン塩酸塩	3.13 (1.56-6.25) *
		ナフチフィン	22.27 (6.25-50) *
		トルナフテート	>100 *
		クロトリマゾール	2.48 (1.56-3.13) *
		ビフォナゾール	0.62 (0.39-0.78) *

培地：サブロー寒天培地27℃ 7日間培養、* Medium C 培地30℃ 5日間培養

(2) 薬効を裏付ける試験成績 (つづき)

白癬治療効果¹³⁾

1) 1日の塗布回数による比較

*Trichophyton mentagrophytes*によるモルモット背部白癬に対して0.5%以上の濃度で1日1回の投与で十分な効果が得られた。

(感染4日目から0.2mLを1日1回又は1日2回、10日間塗布)

薬 剤	濃 度	塗 布 方 法	動物数	菌陰性組織片数/全組織片数 (陰性化率%)
ブテナフィン 塩 酸 塩	0.125%	1回/日	5	25/50 (50.0)
		2回/日	5	36/50 (72.0) *
	0.25%	1回/日	5	30/50 (60.0)
		2回/日	5	40/50 (80.0) *
	0.5%	1回/日	5	48/50 (96.0)
		2回/日	5	50/50 (100.0) NS
	1.0%	1回/日	5	50/50 (100.0)
		2回/日	5	50/50 (100.0) NS
無処置対照群	—	—	5	0/50 (0.0)

* : P<0.05、1日1回治療群に対する有意差

NS : 1日1回治療群に対する有意差なし

2) 他剤との比較¹⁴⁾

Trichophyton mentagrophytes によるモルモット足白癬に対して、2.0%トルナフテート、1.0%クロトリマゾール及び1.0%ピフォナゾールより優れた効果を示し、1.0%ナフチフィンと同様の効果を示した。

(感染10日目から0.1mLを1日1回、20日間塗布)

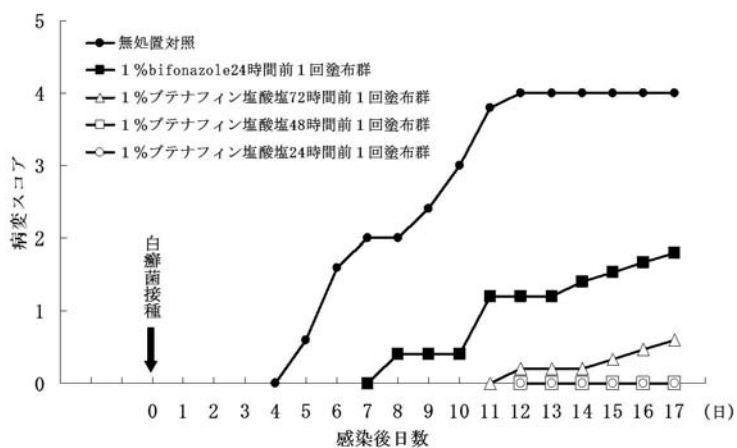
投 与 群	動物数	菌陰性組織片数/全組織片数 (陰性化率%)
1.0%ブテナフィン塩酸塩液	10	214/240 (89.2)
1.0%ナフチフィン液	10	209/240 (87.1)
2.0%トルナフテート液	10	153/240 (63.8) ***
1.0%クロトリマゾール液	10	95/240 (39.6) ***
無 処 置	10	40/240 (16.7) ***
1.0%ブテナフィン塩酸塩クリーム	8	170/192 (88.5)
1.0%ピフォナゾールクリーム	8	60/192 (31.3) ***
1.0%クロトリマゾールクリーム	8	52/192 (27.1) ***
無 処 置	8	18/192 (9.4) ***

*** : P<0.001、1.0%ブテナフィン塩酸塩治療群に対する有意差

(2) 薬効を裏付ける試験成績 (つづき)

感染予防効果¹³⁾

モルモットの背部皮膚面に1%ブテナフィン塩酸塩溶液及び1%ビフオナゾール溶液を24、48、72時間前及び24時間前に塗布し、白癬菌 *Trichophyton mentagrophytes* を接種した実験で、1%ブテナフィン塩酸塩の24、48時間前塗布では感染は完全に予防された。1%ブテナフィン塩酸塩溶液の72時間前塗布及び1%ビフオナゾール溶液の24時間前塗布では予防効果は完全ではなかった。

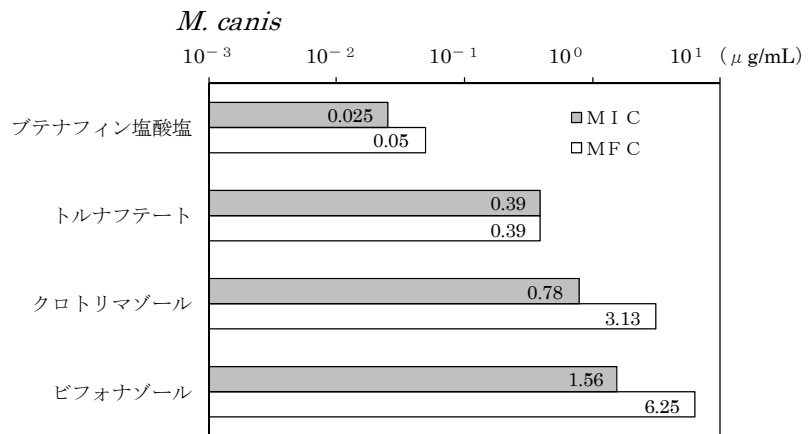
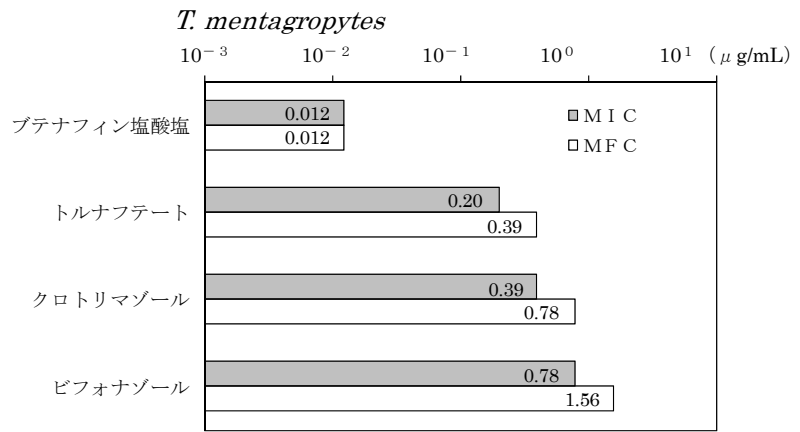


真菌に対する静菌活性及び殺菌活性 (*in vitro*)^{11), 13)}

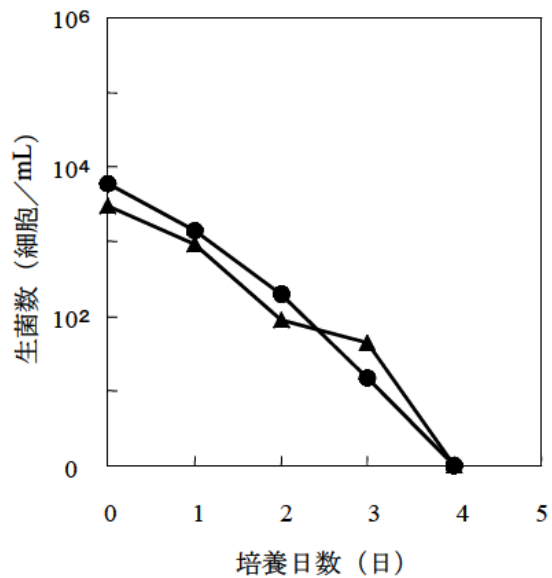
病原真菌に対する殺菌効果を調べるため、*T. mentagrophytes*及び *M. canis*の最小発育阻止濃度 (MIC) と最小殺菌濃度 (MFC) をブテナフィン塩酸塩、トルナフテート、クロトリマゾールおよびビフオナゾールとで比較した。又、2種の真菌をブテナフィン塩酸塩混合SDA寒天培地上で培養し、生菌数を算出した。その結果、ブテナフィン塩酸塩は2種の真菌に対して、それぞれのMIC値の2倍の範囲内の濃度で殺菌作用を示した。又、ブテナフィン塩酸塩の殺菌効果はトルナフテート、クロトリマゾールおよびビフオナゾールより8倍以上強いものであった。

	ブテナフィン塩酸塩		トルナフテート		クロトリマゾール		ビフオナゾール	
	MIC (μ g/mL)	MFC (μ g/mL)	MIC (μ g/mL)	MFC (μ g/mL)	MIC (μ g/mL)	MFC (μ g/mL)	MIC (μ g/mL)	MFC (μ g/mL)
<i>T. mentagrophytes</i>	0.012	0.012	0.20	0.39	0.39	0.78	0.78	1.56
<i>M. canis</i>	0.025	0.05	0.39	0.39	0.78	3.13	1.56	6.25

(2) 薬効を裏付ける試験
成績 (つづき)



● *T. mentagropytes* ブテナフィン塩酸塩 0.025 μg/mL
▲ *M. canis* ブテナフィン塩酸塩 0.05 μg/mL



VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移・測定法⁸⁾

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

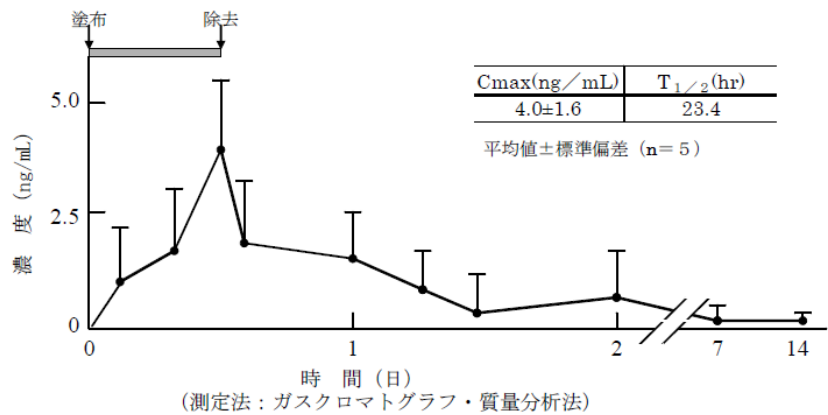
(2) 最高血中濃度到達時間

VII-2. (2) バイオアベイラビリティの項参照

(3) 通常用量での血中濃度

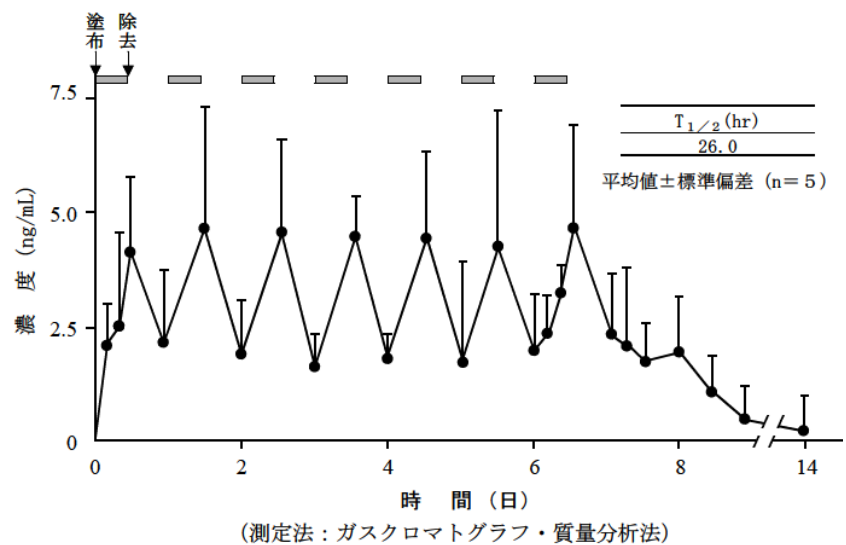
・単回投与

健康成人男子5名の背部皮膚（20×25cm）へのボレークリーム1%（ブテナフィン塩酸塩：50mg/man）単回塗布後の血漿中濃度は塗布終了時の12時間後に最高血漿中濃度4.0ng/mLを示し、12時間以降は緩やかに減少した。



・反復投与

健康成人男子5名の背部皮膚（20×25cm）へのボレークリーム1%（ブテナフィン塩酸塩：50mg/man）1日1回7日間反復塗布を行った結果、血漿中濃度は塗布後12時間目まで徐々に上昇し、最高血中濃度は2日目以降4.3～4.8ng/mLでほぼ一定となった。



(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ⁸⁾

健常成人男子 5 名の背部皮膚 (20×25cm) へのボレークリーム1% (ブテナフィン塩酸塩: 50mg/man) 12時間単回塗布における T_{max}、C_{max}、T_{1/2} は次の通りである。

T _{max}	C _{max}	T _{1/2}
12hr	4.0ng/mL	23.4hr

(3) 消失速度定数

T_{1/2}: 23.4時間

(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) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

VII-3. 吸収⁸⁾

(吸収部位・経路)

経皮的に吸収される。

(経皮吸収量・吸収率)

健常成人男子5名の背部皮膚へのボレークリーム1% 5g (ブテナフィン塩酸塩: 50mg/20×25cm) 投与において、12時間後の回収率は77.9%であった。

<参考>^{15)~18)}

①経皮投与

・血中濃度

[¹⁴C] ブテナフィン塩酸塩 2mg/kg及び10mg/kgを雄ラットに24時間密封貼付した時の血漿中濃度は徐々に上昇し、24時間後に最高濃度25ng/mL及び53ng/mLを示した。

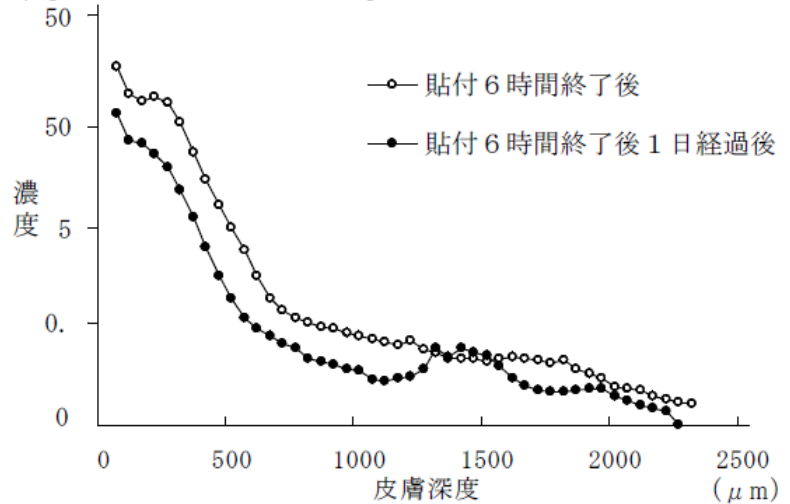
[¹⁴C] ブテナフィン塩酸塩 2mg/kgを雄ラットに24時間7日間密封貼付した時の血漿中濃度は1日目から2日目にかけてやや高くなり、その後はほぼ一定の濃度になり、その濃度レベルは単回投与と大きく異なることはなかった。

・皮内濃度

[¹⁴C] ブテナフィン塩酸塩 2mg/匹をモルモットに経皮投与(6時間密封貼付)し、皮膚切片中の放射能を測定することにより各皮膚深度におけるブテナフィン塩酸塩濃度を測定した。

その結果、貼付6時間後では角質層を含む300μmの深さにおいて50μg/g以上のブテナフィン塩酸塩が認められ、1200~1500μmの深さにおいてもやや高く、毛嚢部からの吸収も推定された。

(μgブテナフィン塩酸塩当量/g)



VII-3. 吸収（つづき）

[¹⁴C] ブテナフィン塩酸塩 2mg/匹をモルモットに7日間経皮投与し、皮膚切片中の放射能を測定することにより皮膚深度25, 50, 75, 100 μmにおけるブテナフィン塩酸塩濃度を測定した。その結果、皮膚内濃度は1日目から2日目ではほぼ一定となり、皮膚表面から角質層を含む50 μmの深さにおいて250~500 μg/gと極めて高いブテナフィン塩酸塩を認めた。

皮膚深度 (μm)	濃度 (μgブテナフィン塩酸塩当量/g)				
	1日	2日	3日	5日	7日
25	463±123	509±77	488±165	376±127	412±174
50	252±71	371±80	350±145	334±117	339±174
75	139±79	138±36	147±60	128±57	149±37
100	109±22	136±14	149±61	129±52	153±30

②皮下投与

[¹⁴C] ブテナフィン塩酸塩0.2及び1 mg/kgを雄ラットに皮下投与した時の血漿中濃度は30分後に最高濃度82±10ng/mL及び234±24ng/mLを示し、血漿中濃度推移は二相性を示した。

[¹⁴C] ブテナフィン塩酸塩0.2mg/kgを雄ラットに7日間反復皮下投与した時、1時間及び1日後の血漿中濃度は徐々に上昇し、7日間投与でほぼ一定になった。

③静脈内投与

[¹⁴C] ブテナフィン塩酸塩0.2mg/kgを雌雄ラット又は雄イヌに静脈内投与した時の血漿中濃度推移はいずれも二相性を示し、またラットでの性差はみられなかった。

VII-4. 分布^{15)~17)}

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考>

・皮下投与

[¹⁴C] ブテナフィン塩酸塩を妊娠ラットに2.5mg/kg皮下投与した全身オートラジオグラフィを行った結果、投与後6時間の胎盤に母獣血液と同レベルの分布がみられたが、胎仔中の放射能はより低かった。

[¹⁴C] ブテナフィン塩酸塩を妊娠ラットの器官形成期および妊娠後期に0.2mg/kg皮下投与し組織内濃度を測定した。薬物投与後6時間において胎仔への移行は低く、器官形成期には1胎芽あたり0.01%、妊娠後期には胎仔1匹に0.1%の分布率であり、2日後において胎仔（全ホモジネート）中の濃度は約1/3に低下した。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考>

・皮下投与

[¹⁴C] ブテナフィン塩酸塩を授乳中の雌ラットに1.0mg/kg皮下投与した場合、乳汁中放射能は3時間後にピークとなり、その濃度（1320ng/mL）は血漿中放射能のピーク時点である1時間濃度（200ng/mL）の6倍以上となった。また、各時点において血漿中濃度の2~10倍高い値を示した

(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

<参考>

①全身オートラジオグラフィー

[¹⁴C] ブテナフィン塩酸塩10mg/kgを雄ラットに24時間密封貼付した全身オートラジオグラムでは、投与後6～24時間にかけて塗布部の背部皮膚中に高い放射能がみられ、体内への移行は少なく胆汁を介した腸内への排泄が1～3日後に認められた。

[¹⁴C] ブテナフィン塩酸塩2.5mg/kgを雌雄ラット、妊娠ラットに皮下投与した全身オートラジオグラムでは投与後6時間では、腸内容物に極めて高く、肝臓、副腎、膵臓および脂肪にかなり高かった。妊娠動物では6時間後の胎盤に母獣血液と同レベルの分布がみられたが、胎仔中の放射能はより低かった。

[¹⁴C] ブテナフィン塩酸塩1mg/kgを雄ラットに静脈内投与した全身オートラジオグラムでは、投与後30分では腸内容物の放射能が最も高く、肝臓、副腎、膵臓及び褐色脂肪にかなり高く、その他の組織には血液と同レベルの低い分布が認められた。1日後には血中の放射能はほとんど消失したが、腸内容物は高く、脂肪と肝臓は極めて低い放射能が認められた。

②経皮投与

[¹⁴C] ブテナフィン塩酸塩10mg/kgを雄ラットの正常皮膚に6時間密封貼付した時、 [¹⁴C] ブテナフィン塩酸塩の貼付部の皮膚中濃度は17.8 μg/gとなり皮膚によく浸透することが明らかになった。また、1日後においても高濃度を維持した。貼付部直下の結合組織中濃度は貼付部皮膚に比べて1/10以下であり、その他の体内各組織の濃度はさらに低濃度であった。

[¹⁴C] ブテナフィン塩酸塩10mg/kgを雄ラットの損傷皮膚に6時間密封貼付した時、 [¹⁴C] ブテナフィン塩酸塩の皮膚中濃度は貼付部で173 μg/g極めて高く、体内各組織の濃度も正常皮膚と比較して高かった。

[¹⁴C] ブテナフィン塩酸塩2mg/kgを雄ラットに24時間7日間密封塗布した時、 [¹⁴C] ブテナフィン塩酸塩濃度が顕著に高まる組織は皮膚を除いてみられなかった。

③皮下投与

[¹⁴C] ブテナフィン塩酸塩2.5mg/kgを雌雄ラットに皮下投与した組織中濃度は経皮投与に比較して皮下投与が高かったが、分布パターンはほぼ同様であった。皮下投与においては腸内容物に極めて高く、肝臓、副腎、膵臓及び脂肪に高い放射能が認められた。脂肪からの消失は遅かった。

[¹⁴C] ブテナフィン塩酸塩0.2mg/kgを雄ラットに7日間皮下投与した時の組織中濃度は単回投与に比較して、24時間後で数倍、1週間後で数倍～数十倍高かった。また血漿中濃度との比率は消化管内容物や脂肪で高く、その他に肝臓、膵臓、副腎及び甲状腺などで若干高く、これらの比率は反復投与により増加する傾向が認められた。

④マイクロオートラジオグラフィー

[¹⁴C] ブテナフィン塩酸塩2mgをラット足底部に24時間密封塗布した時のマイクロオートラジオグラムで表皮の角質層に多くの銀粒子がみられ、真皮層より下部の組織には極めて移行しにくい傾向が認められた。

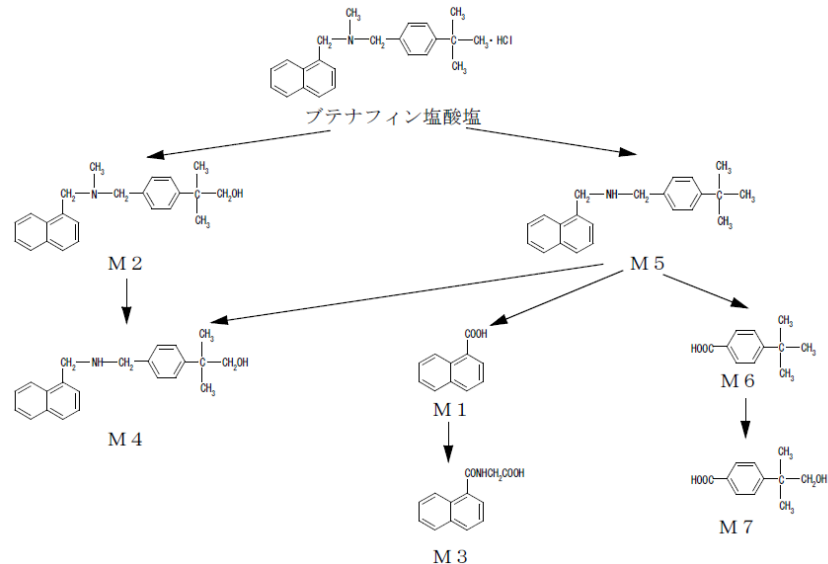
VII-5. 代謝^{15)~17)}

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

[¹⁴C] ブテナフィン塩酸塩をラットに経口、静脈内又は皮下投与後の胆汁及び糞尿中代謝物の定量結果から、未変化体を含めて8種の代謝物を確認した。未変化体及び同定した代謝物の構造式より、以下の各代謝経路を推定した。



皮膚や脂肪中ではほとんどが未変化体であり、腎臓では未変化体以外にM1～M5の代謝物が認められた。血漿中にはM2、肝臓中ではM3などの代謝物が多く、未変化体は少なかった。

加水分解処理後の尿中にはM1が最も多く、胆汁中にはM2及びM1が多かった。また、これらの試料では加水分解処理により、M1、M2等の代謝物が増加したことから抱合体の存在が考えられた。

(2) 代謝に関する酵素 (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

なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

VII-6. 排泄^{15)~17)}

(1) 排泄部位

該当資料なし

<参考>

[¹⁴C] ブテナフィン塩酸塩の雄ラット正常皮膚における単回経皮投与後21日までの糞尿中への排泄率は5.24%であった。また、雄ラット損傷皮膚における単回経皮投与4日後までの糞尿中への排泄率は、約25%であった。雌雄ラットの皮下、静脈内及び経口投与での排泄率は投与後7日後までに90～97%が糞尿中へ排泄され、糞尿中排泄率は約60%であった。なお、ラットの呼気中排泄率は0.19%とごくわずかであった。

[¹⁴C] ブテナフィン塩酸塩の雄ラットにおける反復皮下投与では、投与終了後21日までの糞尿中排泄率は97.2%であった。

[¹⁴C] ブテナフィン塩酸塩の雄イヌへの静脈内投与では、投与後7日までの糞尿中排泄率は約85%であった。

(2) 排泄率

該当資料なし

<参考>

VII. 6. (1)排泄部位の項参照

(3) 排泄速度	該当資料なし <参考> VII. 6. (1)排泄部位の項参照
VII-7. 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

VIII-1.	警告内容とその理由	該当しない						
VIII-2.	禁忌内容とその理由 （原則禁忌を含む）	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に投与した場合、重篤な経過をたどる可能性があるため。						
VIII-3.	効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	該当しない						
VIII-4.	用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	該当しない						
VIII-5.	慎重投与内容とその理由	該当しない						
VIII-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						
VIII-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						
VIII-8.	副作用							
	(1) 副作用の概要	<p>クリーム剤では、9,517例中副作用が認められたのは131例（1.38%）206件で、その主なものは局所の発赤・紅斑54件（0.57%）、接触皮膚炎39件（0.41%）、瘙痒39件（0.41%）、刺激感22件（0.23%）等であった。液剤では、1,922例中副作用が認められたのは16例（0.83%）23件で、その主なものは局所の発赤・紅斑7件（0.36%）、瘙痒6件（0.31%）、刺激感4件（0.21%）等であった。</p> <p>（再審査終了時）（※ボレースプレー1%については液剤参照）</p> <p>（再審査終了時までの集計）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>分類 \ 頻度</th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>局所の発赤・紅斑、瘙痒、接触皮膚炎、刺激感、水疱</td> <td>糜爛、落屑、亀裂</td> </tr> </tbody> </table>	分類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	皮膚	局所の発赤・紅斑、瘙痒、接触皮膚炎、刺激感、水疱	糜爛、落屑、亀裂
分類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満						
皮膚	局所の発赤・紅斑、瘙痒、接触皮膚炎、刺激感、水疱	糜爛、落屑、亀裂						
	1) 重大な副作用と初期症状	該当しない						
	2) その他の副作用	該当しない						

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時までの調査	使用成績調査	合計
調査症例数	1,073	10,638	11,711
副作用等の発現症例数	27	123	150
副作用等の発現件数	38	195	233
副作用等の発現症例率	2.52%	1.16%	1.28%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
適用部位障害	27 (2.52)	123 (1.16)	150 (1.28)
発赤・紅斑			62 (0.53)
発赤	8 (0.75)	39 (0.37)	
紅斑		15 (0.14)	
掻痒	5 (0.47)	42 (0.39)	47 (0.40)
接触(性)皮膚炎	9 (0.84)	33 (0.31)	42 (0.36)
接触皮膚炎			
皮膚炎			
刺激感	8 (0.75)	18 (0.17)	26 (0.22)
小水疱・水疱	3 (0.28)	11 (0.10)	14 (0.12)
糜爛		10 (0.09)	10 (0.09)
落屑			6 (0.05)
鱗屑	1 (0.09)	3 (0.03)	
落屑		2 (0.02)	
亀裂		6 (0.06)	6 (0.05)
丘疹	2 (0.19)	2 (0.02)	4 (0.03)
皮疹部拡大	1 (0.09)	2 (0.02)	3 (0.03)
浸軟	1 (0.09)	2 (0.02)	3 (0.03)
痂皮		2 (0.02)	2 (0.02)
腫脹		2 (0.02)	2 (0.02)
浮腫		1 (0.01)	1 (0.01)
湿疹		1 (0.01)	1 (0.01)
角化		1 (0.01)	1 (0.01)
膿疱		1 (0.01)	1 (0.01)
浸出液		1 (0.01)	1 (0.01)
浸潤		1 (0.01)	1 (0.01)

※ クリーム剤・液剤合計(併用例も含む)

本剤によると思われる臨床検査値の異常もしくは変動の傾向は認められなかった。

(3) 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

1) 年齢別副作用発現率(使用成績調査結果)

年齢区分	症例数	副作用の有無		発現率	Fisherの直接確率
		なし	あり		
幼児(0~3歳)	22	20	2	9.09%	P = 0.048 *
小児(4~15歳)	73	73	0	0.00	
成人(16~64歳)	3,003	2,975	28	0.93	
高齢者(65歳以上)	1,082	1,072	10	0.92	
計	4,180	4,140	40	0.96	

注) 年齢が不明又は未記載の14例を除く。

幼児に発現した2例は、1歳及び0歳の女児で前者は皮疹の増悪、後者は発赤(紅斑)、糜爛を認めたが、担当医により両者とも接触皮膚炎と診断された。ともに体部白癬で前者が臀部に1日2回、3日間、後者が大腿部に1日1回、42日間使用し、副作用発現後いずれも使用を中止しており、後者ではその後の再投与により皮疹が消退した。

2) 使用期間別副作用発現率（使用成績調査結果）

使用期間	累積症例数 ^{※1)}	副作用		
		発現例数	発現率 (%)	累積発現率 (%) ^{※2)}
1～14日	4,167	26	0.62	0.62
15～28日	3,821	7	0.18	0.79
29～35日	2,839	2	0.07	0.84
36～56日	1,872	3	0.16	0.91
57日以上	998	2	0.20	0.96

注1) 用期間が不明又は未記載の27例を除く。

注2) その期間までに副作用を発現した症例数/観察開始時の症例数 (4,167) ×100 (%)

1～14日の使用期間の発現率が高く、副作用を発現する場合は比較的早い時期に副作用が発現し使用を中止している長期使用により発現率が高くなるなどの傾向は認められず、長期使用との関連性は低いと考えられる。また、発現した副作用の種類も発赤・痒疹、接触皮膚炎等の皮膚症状で、使用期間による相違も認められなかった。

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

薬物アレルギーに対する注意

[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

注意

本剤（主剤又は基剤成分）により刺激性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎が生じることがある。

処置方法

本剤の使用を中止して患部を水で洗い流し、抗ヒスタミン剤、外用ステロイド剤を投与する。

特に症状が激しい場合は、ステロイドの短期全身投与（内服、注射等）を行う。原因及び原因物質を確定するため、パッチテストを行うことが望ましい。

VIII-9. 高齢者への投与

特になし

VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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。[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。]

VIII-11. 小児等への投与

(1) 低出生体重児又は新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
 (2) 乳児又は3歳以下の幼児では、刺激感、発赤等があらわれやすいので、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。

VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤によると思われる異常値もしくは変動の傾向は認められていない。

VIII-13. 過量投与

該当資料なし

VIII-14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

ボレークリーム1%

使用部位：(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。

ボレー外用液1%

使用部位：(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)亀裂、糜爛面には注意して使用すること。

ボレースプレー1%

使用部位：(1)点鼻用として鼻腔内に使用しないこと。
(2)顔面、頭部等、吸入する可能性のある患部には注意して使用すること。
(3)著しい糜爛面には使用しないこと。
(4)亀裂、糜爛面には注意して使用すること。

VIII-15. その他の注意

該当なし

VIII-16. その他

該当なし

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 一般薬理¹⁹⁾

ブテナフィン塩酸塩のマウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌを用いた臨床適用経路に準じた皮下投与の実験では、中枢神経系、呼吸・循環器系、体性神経及び自律神経系・平滑筋等に対し特記すべき作用は認められなかった。

IX-2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

^{20), 21)}

急性毒性試験

LD₅₀値 (mg/kg)

動物	性	経皮	皮下	静脈内	経口
マウス	雄	> 800	> 200	> 140	> 5000
	雌	> 800	> 200	> 140	> 5000
ラット	雄	> 1000	> 150	> 100	> 4000
	雌	> 1000	> 150	≥ 100	> 4000
イヌ	雄	> 100	—	—	> 5000

(2) 反復投与毒性試験

^{22) ~ 24)}

亜急性毒性

動物	性	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg)	主な所見
ラット	雄 雌	3箇月	経皮	15、50、150、500	15	表皮の肥厚を伴う軽度の皮膚刺激性
ラット	雄 雌	3箇月	皮下	0.2、1、5、25	1	肝臓及び雌生殖器に軽度な可逆的変化を伴う影響
イヌ	雄 雌	3箇月	経皮	25、50、100	25	回復性のある皮膚の湿疹症状

慢性毒性^{25), 26)}

動物	性	投与期間	投与経路	投与量 (mg/Kg/日)	最大無影響量 (mg/kg)	主な所見
ラット	雄 雌	6箇月	皮下	0.05、0.5、5.0	0.5	投与部位、肝臓及び脾臓に軽度な影響
イヌ	雄 雌	12箇月	経皮	25、50、100	25	投与局所の皮膚変化

(3) 生殖発生毒性試験
27)~30)

雄雌ラットに0.25、2.5及び25mg/kgを妊娠前・妊娠初期、胎仔器官形成期、周産期・授乳期に皮下投与した試験において、生殖能力、妊娠母体、胎仔及び産仔に対する影響は認められなかった。妊娠前・妊娠初期、胎仔器官形成期の親動物及び胎仔に対する最大無影響量はそれぞれ2.5 mg/kg、25mg/kgと考えられ、周産期・授乳期の母体及び産仔に対する最大無影響量は2.5mg/kgと考えられた。雌ウサギに12.5、25.0及び50mg/kgを胎仔器官形成期に経皮投与した試験において、母体、胎仔に対する影響は認められず、最大無影響量はいずれも50mg/kgと考えられた。

(4) その他の特殊毒性
31)~34)

抗原性

雄モルモットを用いた皮内反応試験、全身アナフィラキシー試験、homologous PCA試験及びPHA試験において抗原性は認められなかった。また、ブテナフィン塩酸塩を亜急性毒性試験に使用した雄雌ラットの血清を用いたラットhomologous PCA試験、モルモットheterologous PCA試験及びPHA試験においても抗原性は認められなかった。

皮膚感作性、光毒性及び光感作性

1%、10%ブテナフィン塩酸塩溶液、ボレークリーム1%、同基剤、ボレー外用液1%及び同基剤を雄モルモットに用いた皮膚感作性、光毒性及び光感作性試験において、10%ブテナフィン塩酸塩溶液に軽度の光毒性が見られた以外は、光感作性、光毒性及び光感作性を示唆する皮膚反応は認められなかった。

変異原性

細菌を用いた復帰変異原性試験をプレート法による直接法及び代謝活性化法で行ったが、10~5000 µg/plateの範囲で復帰変異コロニー数の増加を示さず、復帰変異原性は認められなかった。また、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いた染色体異常試験を、直接法及び代謝活性化法で行ったが、0.01~0.1mg/mLの範囲で染色体異常の増加は認められず、変異原性は認められなかった。

局所刺激性

①ウサギ皮膚一次刺激性

ボレークリーム1%及び外用液1%を雄ウサギの背部皮膚に0.5gまたは0.5mLを24時間密封塗布した試験で、mildな刺激であった。

②ウサギの累積皮膚刺激性

ボレークリーム1%及び外用液1%を雄ウサギの背部皮膚に0.5gまたは0.5mLを1日6時間14日間密封塗布した試験で、mildな刺激であった。

③ウサギ眼粘膜刺激性

ボレークリーム1%及び外用液1%を雄ウサギの結膜嚢内に適用した試験で、practically non-irritating 及び non-irritating であった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1.	有効期間又は使用期限	使用期限 ボレークリーム1%：3年（包装に表示の使用期限に使用すること） ボレー外用液1%：3年（包装に表示の使用期限に使用すること） ボレースプレー1%：3年（包装に表示の使用期限に使用すること）																								
X-2.	貯法・保存条件	遮光した気密容器（室温保存）																								
X-3.	薬剤取扱い上の注意点	液剤は火気を避けること。																								
X-4.	承認条件	該当しない																								
X-5.	包装	ボレークリーム1%：10g/1本×20本 10g/1本×50本 ボレー外用液1%：10mL/1本×20本 ボレースプレー1%：10mL/1本×10本																								
X-6.	同一成分・同効薬	同一成分薬 メンタックス（科研） 同効薬 ビフォナゾール、クロトリマゾール、ミコナゾール硝酸塩、トルナフテート、ネチコナゾール塩酸塩、ケトコナゾール、ラノコナゾール、テルビナフィン塩酸塩、アモロルフィン塩酸塩、リラナフタート、等																								
X-7.	国際誕生年月日	1992年1月21日																								
X-8.	製造・輸入承認年月日及び承認番号	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">製品名</th> <th style="text-align: center;">製造販売承認年月日</th> <th style="text-align: center;">承認番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ボレークリーム1%</td> <td>2007年8月27日（販売名称変更による）</td> <td>21900AMX01199000</td> </tr> <tr> <td>ボレー外用液1%</td> <td>2007年9月10日（販売名称変更による）</td> <td>21900AMX01358000</td> </tr> <tr> <td>ボレースプレー1%</td> <td>2007年8月27日（販売名称変更による）</td> <td>21900AMX01200000</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">旧販売名</th> <th style="text-align: center;">製造販売承認年月日</th> <th style="text-align: center;">経過措置期間終了日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ボレークリーム</td> <td>1992年1月21日</td> <td>2008年8月31日</td> </tr> <tr> <td>ボレー外用液</td> <td>1992年1月21日</td> <td>2008年8月31日</td> </tr> <tr> <td>ボレースプレー</td> <td>2004年2月24日</td> <td>2008年8月31日</td> </tr> </tbody> </table>	製品名	製造販売承認年月日	承認番号	ボレークリーム1%	2007年8月27日（販売名称変更による）	21900AMX01199000	ボレー外用液1%	2007年9月10日（販売名称変更による）	21900AMX01358000	ボレースプレー1%	2007年8月27日（販売名称変更による）	21900AMX01200000	旧販売名	製造販売承認年月日	経過措置期間終了日	ボレークリーム	1992年1月21日	2008年8月31日	ボレー外用液	1992年1月21日	2008年8月31日	ボレースプレー	2004年2月24日	2008年8月31日
製品名	製造販売承認年月日	承認番号																								
ボレークリーム1%	2007年8月27日（販売名称変更による）	21900AMX01199000																								
ボレー外用液1%	2007年9月10日（販売名称変更による）	21900AMX01358000																								
ボレースプレー1%	2007年8月27日（販売名称変更による）	21900AMX01200000																								
旧販売名	製造販売承認年月日	経過措置期間終了日																								
ボレークリーム	1992年1月21日	2008年8月31日																								
ボレー外用液	1992年1月21日	2008年8月31日																								
ボレースプレー	2004年2月24日	2008年8月31日																								
X-9.	薬価基準収載年月日	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">販売名</th> <th style="text-align: center;">薬価基準収載年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ボレークリーム1%</td> <td>2007年12月21日（販売名称変更による）</td> </tr> <tr> <td>ボレー外用液1%</td> <td>2007年12月21日（販売名称変更による）</td> </tr> <tr> <td>ボレースプレー1%</td> <td>2007年12月21日（販売名称変更による）</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">旧販売名</th> <th style="text-align: center;">薬価基準収載年月日</th> <th style="text-align: center;">経過措置期間終了日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ボレークリーム</td> <td>1992年4月17日</td> <td>2008年8月31日</td> </tr> <tr> <td>ボレー外用液</td> <td>1992年4月17日</td> <td>2008年8月31日</td> </tr> <tr> <td>ボレースプレー</td> <td>2004年7月9日</td> <td>2008年8月31日</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	薬価基準収載年月日	ボレークリーム1%	2007年12月21日（販売名称変更による）	ボレー外用液1%	2007年12月21日（販売名称変更による）	ボレースプレー1%	2007年12月21日（販売名称変更による）	旧販売名	薬価基準収載年月日	経過措置期間終了日	ボレークリーム	1992年4月17日	2008年8月31日	ボレー外用液	1992年4月17日	2008年8月31日	ボレースプレー	2004年7月9日	2008年8月31日				
販売名	薬価基準収載年月日																									
ボレークリーム1%	2007年12月21日（販売名称変更による）																									
ボレー外用液1%	2007年12月21日（販売名称変更による）																									
ボレースプレー1%	2007年12月21日（販売名称変更による）																									
旧販売名	薬価基準収載年月日	経過措置期間終了日																								
ボレークリーム	1992年4月17日	2008年8月31日																								
ボレー外用液	1992年4月17日	2008年8月31日																								
ボレースプレー	2004年7月9日	2008年8月31日																								
X-10.	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	なし																								
X-11.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果 承認拒否事由（薬事法第14条2項各号）のいずれにも該当しない。 再審査結果公表年月 平成12年12月26日																								

X-12. 再審査期間 平成4年1月21日～平成10年1月20日（終了）

X-13. 長期投与の可否 長期投与制限医薬品に該当しない

X-14. 厚生省薬価基準収載
医薬品コード

販売名	包装	HOT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
ボレークリーム1%	10g×20	1066326010103	2656708N1066	620006527
	10g×50	1066326010104		
ボレー外用液1%	10ml×20	1066340010102	2659708Q1054	620006526
ボレースプレー1%	10ml×10	1165579010103	2659708R1050	620006528

X-15. 保険給付上の注意 該当しない

X I . 文 献

X I -1. 引用文献

- 1) 伊藤正俊：抗真菌剤KP-363のヒト皮膚に対する安全性の検討－他の抗真菌剤との比較－
皮膚30(4)：507-513(1988)
- 2) 伊藤正俊他：皮膚疾患患者に対する抗真菌剤KP-363（塩酸ブテナフィン）の貼付試験－他の抗真菌剤との比較－
皮膚32(3)403-410(1990)
- 3) 香川三郎他：新抗真菌外用剤KP-363（塩酸Butenafine）クリーム剤及び液剤の皮膚真菌症に対する第二相臨床試験の成績
西日皮膚52(3)：586-595(1990)
- 4) 中嶋弘他：Butenafine hydrochlride(KP-363)クリームの皮膚真菌症に対する臨床評価－Well Controlled Comparative StudyによるBifonazolクリームとの比較－
西日皮膚52(5)：1012-1024(1990)
- 5) 露木重明他：塩酸ブテナフィン(KP-363)の足白癬に対する臨床的有用性の検討－クロトリマゾールとの比較試験－
皮膚科紀要85(2)：299-306(1990)
- 6) 渡辺靖他：1%塩酸ブテナフィン(KP-363)含有クリームの皮膚真菌症に対する臨床効果
基礎と臨床24(5)：2925-2929(1990)
- 7) 堀江徹也他：抗真菌剤KP-363クリームの足白癬に対する臨床効果－特に長期観察例について－
西日皮膚52(3)：581-585(1990)
- 8) 伊藤正俊他：健常成人に対する抗真菌剤KP-363(Butenafine Hydrochloride)クリームの単回及び反復大量塗布試験
基礎と臨床24(6)：3239-3246(1990)
- 9) 平谷民雄他：Butenafine hydrochlorideの抗真菌作用メカニズムに関する研究Ⅰ. *Sporot-hrix schenckii*細胞におけるスクアレネエポキシダーゼ反応阻害及び直接的細胞膜障害
真菌誌32(2)：139-149(1991)
- 10) 平谷民雄他：Butenafine hydrochlorideの抗真菌作用メカニズムに関する研究Ⅱ. *Sporot-hrix schenckii*のtolciclate耐性変異株を用いた解析
真菌誌32(2)：151-157(1991)
- 11) 前田鉄也他：新規ベンジルアミン系抗真菌剤塩酸ブテナフィン(KP-363)の合成と抗真菌活性
薬学雑誌111(2)：126-137(1991)
- 12) 横尾守他：外用抗真菌剤の*Malassezia*属に対する*in vitro* 抗菌活性
西日皮膚53(1)：144-151(1991)
- 13) Arika, T. et al. : Effects of Butenafine HCl, a New Benzylamine Derivative, on Experimental Dermatophytosis in Guinea Pigs. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 34(11) : 2250-2253(1990)
- 14) Arika, T. et al. : Effects of Butenafine HCl, a New Benzylamine Derivative, on Experimental Tinea Pedis in Guinea Pigs. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 34(11) : 2254-2255(1990)
- 15) 羽瀬豊治他：Butenafine Hydrochloride(KP-363)の体内動態（第1報） C-KP-363単回投与時の吸収・分布・排泄
基礎と臨床24(4)：1778-1799(1990)
- 16) 羽瀬豊治他：Butenafine Hydrochloride(KP-363)の体内動態（第2報） ラットにおける反復投与時の吸収・分布・排泄
基礎と臨床 24(4)：1801-1810(1990)
- 17) 丹治昭治他：塩酸ブテナフィンの代謝
社内資料

X I -1. 引用文献 (つづき)

- 18) 有可正他：外用抗真菌剤の感染局所における抗菌活性に関する一考察－皮膚透過性と角質への吸着性について－
西日皮膚52(3)：545-549(1990)
- 19) 村井健他：外用抗真菌剤Butenafine Hydrochlorideの一般薬理
基礎と臨床24(5)：2641-2658(1990)
- 20) 杉本肇他：Butenafine Hydrochlorideのマウスおよびラットにおける急性毒性試験
基礎と臨床24(4)：1539-1550(1990)
- 21) 岩ヶ谷康男他：Butenafine Hydrochlorideのイヌにおける急性毒性試験
基礎と臨床24(4)：1551-1558(1990)
- 22) 中野好子他：Butenafine Hydrochlorideのラットにおける3ヶ月間経皮投与亜急性毒性試験
基礎と臨床24(4)：1560-1589(1990)
- 23) 杉本肇他：Butenafine Hydrochlorideのラットにおける3ヶ月間皮下投与亜急性毒性試験
基礎と臨床24(4)：1591-1627(1990)
- 24) 保坂一彦他：Butenafine Hydrochlorideのイヌにおける3ヶ月間経皮投与亜急性毒性試験
基礎と臨床24(4)：1629-1661(1990)
- 25) 杉本肇他：Butenafine Hydrochlorideのラットにおける6ヶ月間皮下投与慢性毒性試験
基礎と臨床24(5)：2601-2634(1990)
- 26) 岩ヶ谷康男他：Butenafine Hydrochlorideのイヌにおける経皮投与慢性毒性試験
基礎と臨床24(4)：1664-1695(1990)
- 27) 大導寺俊平他：Butenafine Hydrochlorideのラットにおける妊娠前および妊娠初期皮下投与試験
基礎と臨床24(4)：1697-1707(1990)
- 28) 渋谷幸二他：Butenafine Hydrochlorideのラットにおける胎仔器官形成期皮下投与試験
基礎と臨床24(4)：1709-1723(1990)
- 29) 下村和裕他：Butenafine hydrochlorideのウサギ胎仔器官形成期経皮投与生殖試験
実中研・前臨床研究報16(2)：1-12(1990)
- 30) 大導寺俊平他：Butenafine Hydrochlorideのラットにおける周産期および授乳期皮下投与試験
基礎と臨床24(4)：1725-1740(1990)
- 31) 永田平良一他：Butenafine Hydrochlorideの抗原性試験
基礎と臨床24(4)：1741-1751(1990)
- 32) 谷垣卓志他：Butenafine Hydrochlorideの皮膚感作性、光毒性および光感作性試験
応用薬理39(1)：49-63(1990)
- 33) 吉田純一他：Butenafine Hydrochlorideに関する変異原性試験－細菌を用いた復帰変異試験およびCHL細胞を用いた染色体異常試験－
基礎と臨床24(4)：1753-1761(1990)
- 34) 丸山潔他：Butenafine Hydrochlorideのウサギにおける皮膚及び眼粘膜刺激性試験
基礎と臨床24(4)：1763-1776(1990)

X I -2. その他の参考文献

X I -3 文献請求先

久光製薬株式会社 学術部 お客様相談室
〒100-6330 東京都千代田区丸の内二丁目4番1号
フリーダイヤル 0120-381332
FAX. (03) 5293-1723
受付時間／9:00-17:50 (土日・祝日・会社休日を除く)

X II. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況	該当しない
--------------------	-------

X III. 備考

その他の関連資料	該当資料なし
----------	--------

