


## 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

**マイコスポール<sup>®</sup>クリーム1%**  
**Mycospor<sup>®</sup> cream 1%**

**マイコスポール<sup>®</sup>外用液1%**  
**Mycospor<sup>®</sup> solution 1%**

剤 形	クリーム剤，液剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1g 中あるいは 1mL 中，日局ビホナゾール 10mg（1%）
一般名	和名：ビホナゾール（JAN） 洋名：Bifonazole（JAN，INN）
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） 発売年月日：1986年11月28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 2009 年 9 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 ..... 4
4. 有効成分の定量法 ..... 4

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形
  - (1) 投与経路 ..... 5
  - (2) 剤形の区別, 外観及び性状 ..... 5
  - (3) 製剤の物性 ..... 5
  - (4) 識別コード ..... 5
  - (5) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等 ..... 5
  - (6) 無菌の有無 ..... 5
2. 製剤の組成
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 ..... 5
  - (2) 添加物 ..... 5
  - (3) 添付溶解液の組成及び容量 ..... 5
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 ..... 5
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意 ..... 6
5. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 6
6. 溶解後の安定性 ..... 7
7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) ..... 7

8. 溶出性 ..... 7
9. 生物学的試験法 ..... 7
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 7
11. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 7
12. 力 価 ..... 7
13. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 7
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ..... 7
15. 刺激性 ..... 7
16. その他 ..... 8

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 9
2. 用法及び用量 ..... 9
3. 臨床成績
  - (1) 臨床データパッケージ ..... 9
  - (2) 臨床効果 ..... 9
  - (3) 臨床薬理試験 ..... 9
  - (4) 探索的試験 ..... 10
  - (5) 検証的試験 ..... 11
  - (6) 治療の使用 ..... 13

## 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 ..... 14
2. 薬理作用
  - (1) 作用部位・作用機序 ..... 14
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績 ..... 14
  - (3) 作用発現時間・持続時間 ..... 16

## 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 ..... 17
  - (2) 最高血中濃度到達時間 ..... 17
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 ..... 17
  - (4) 中毒域 ..... 17
  - (5) 食事・併用薬の影響 ..... 17
  - (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 ..... 17
2. 薬物速度論的パラメータ
  - (1) 解析方法 ..... 17
  - (2) 吸収速度定数 ..... 17
  - (3) バイオアベイラビリティ ..... 17
  - (4) 消失速度定数 ..... 17
  - (5) クリアランス ..... 17
  - (6) 分布容積 ..... 17
  - (7) 血漿蛋白結合率 ..... 17
3. 吸 収 ..... 17
4. 分 布
  - (1) 血液-脳関門通過性 ..... 18

(2) 血液-胎盤関門通過性	18
(3) 乳汁への移行性	18
(4) 髄液への移行性	18
(5) その他の組織への移行性	18
5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	18
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	18
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	18
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	18
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	19
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	19
(2) 排泄率	19
(3) 排泄速度	19
7. トランスポーターに関する情報	19
8. 透析等による除去率	19
<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	20
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	20
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	20
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	20
5. 慎重投与内容とその理由	20
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
7. 相互作用	
(1) 併用禁忌とその理由	20
(2) 併用注意とその理由	20
8. 副作用	
(1) 副作用の概要	20
(2) 重大な副作用と初期症状	21
(3) その他の副作用	21
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	21
(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	22
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	22
9. 高齢者への投与	22
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	23
11. 小児等への投与	23
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
13. 過量投与	23
14. 適用上の注意	23
15. その他の注意	23
16. その他	23

## 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)	24
(2) 副次的薬理試験	24
(3) 安全性薬理試験	24
(4) その他の薬理試験	26
2. 毒性試験	
(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	27
(4) その他の特殊毒性	27

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	29
2. 有効期間又は使用期限	29
3. 貯法・保存条件	29
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	29
(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)	29
(3) 調剤時の留意点について	29
5. 承認条件等	29
6. 包装	29
7. 容器の材質	29
8. 同一成分・同効薬	29
9. 国際誕生年月日	30
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
11. 薬価基準収載年月日	30
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	30
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	30
14. 再審査期間	30
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
16. 各種コード	30
17. 保険給付上の注意	30

## XI. 文献

1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	31

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	32
2. 海外における臨床支援情報	32

## XIII. 備考

その他の関連資料	33
----------	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

本剤（マイコスポール<sup>®</sup>クリーム 1%及びマイコスポール<sup>®</sup>外用液 1%）はドイツ バイエル社が開発したイミダゾール誘導体であるビホナゾールを主成分とする抗真菌剤である。

ビホナゾールは他のイミダゾール系抗真菌剤と同様に強力かつ広範な抗真菌作用を有するのに加えて、皮膚浸透性が良好である。また、モルモット実験的白癬を用いた試験では、ビホナゾールが長時間皮膚滞留性を示すことが明らかになった。したがって、臨床的には塗布回数を減少しても従来の抗真菌剤と同等の効果を有する可能性が示唆され、ドイツでは 1978 年から、日本では 1980 年から 1 日 1 回塗布による臨床試験を開始した。皮膚真菌症患者を対象とした臨床試験において、マイコスポール<sup>®</sup>クリーム 1% 及びマイコスポール<sup>®</sup>外用液 1% は 1 日 1 回の塗布により、他の抗真菌剤の 1 日 2～3 回塗布に匹敵する成績を示すことが確認され、1986 年 3 月 1 日に輸入（原体）及び製造が承認された。マイコスポール<sup>®</sup>クリーム 1% 及びマイコスポール<sup>®</sup>外用液 1% はそれぞれ 10,578 例及び 6,639 例の使用成績調査を実施し、1992 年 5 月に再審査申請を行った結果、1992 年 12 月薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれの承認拒否事由にも該当しないとの再審査結果を得た。

なお、医療事故防止対策に基づき、2009 年 9 月に販売名をマイコスポールクリーム及びマイコスポール液からそれぞれマイコスポール<sup>®</sup>クリーム 1% 及びマイコスポール<sup>®</sup>外用液 1% に変更した。

本剤はトルコ、ギリシャ等、マイコスポール<sup>®</sup>クリーム 1% は 23 カ国で、マイコスポール<sup>®</sup>外用液 1% は 5 カ国で承認または販売されている（2018 年 12 月現在）。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 白癬・カンジダ症・癬風に治療効果を示す（「V. 治療に関する項目 3. 臨床試験 (2) 臨床効果」, 「V. 治療に関する項目 3. 臨床試験 (4) 探索的試験」の項参照）。
- 2) 皮膚糸状菌 (*Trichophyton* 属, *Microsporum* 属, *Epidermophyton* 属), 酵母類 (*Candida* 属) 及び癬風菌 (*Malassezia furfur*) に優れた抗真菌作用を有する（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）。
- 3) *C. albicans* に対して主に静菌的に作用するが、その他の酵母様真菌及び白癬菌の菌糸に対しては殺菌的に作用する（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）。
- 4) 皮膚浸透性に優れ、角質層で長時間有効濃度を維持する（「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」, 「VII. 薬物動態に関する項目 3. 吸収」の項参照）。
- 5) 主な副作用は、接触皮膚炎、局所の刺激感、発赤・紅斑、痒痒等である（「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用」の項参照）。

## Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

マイコスポール<sup>®</sup>クリーム 1%

マイコスポール<sup>®</sup>外用液 1%

(2) 洋 名

Mycospor<sup>®</sup> cream 1%

Mycospor<sup>®</sup> solution 1%

(3) 名称の由来

Myco=Mycoses (真菌症)

spor=spore (孢子)

2. 一般名

(1) 和 名 (命名法)

ビホナゾール (JAN)

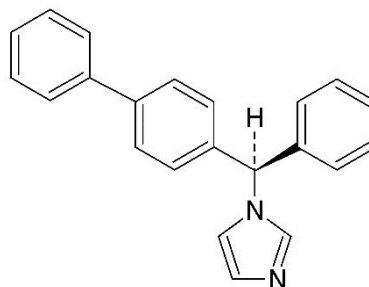
(2) 洋 名 (命名法)

Bifonazole (JAN, INN)

(3) ステム

イミダゾール系抗真菌剤 : -zole

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{22}H_{18}N_2$

分子量 : 310.39

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号 : BAY h 4502

7. CAS 登録番号

60628-96-8

### 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～微黄色の粉末で、におい及び味はない。

##### (2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性

溶 媒	1g を溶解するのに要する溶媒量 (mL)	
氷酢酸	1.2	溶けやすい
クロロホルム	2.9	〃
ベンゼン	26	やや溶けやすい
メタノール	27	〃
無水エタノール	41	やや溶けにくい
酢酸エチル	59	〃
アセトニトリル	96	〃
ヘキサン	>10000	ほとんど溶けない
水	>10000	〃

##### (3) 吸湿性

35°C/56%, 76%及び89%RHの各条件下に4週間保存したが、いずれも重量変化を示さず、吸湿性は認められない。

##### (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点 : 147~151°C

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa: 5.6

##### (6) 分配係数

pH	クロロホルム/緩衝液	緩 衝 液
1	75	CH <sub>3</sub> COONa-HCl (Walpole)
2	140	〃
3	∞	〃
5	∞	〃
7	∞	Na <sub>2</sub> B <sub>4</sub> O <sub>7</sub> -H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub> (Palitzsch)

##### (7) その他の主な示性値

旋光度

本品のメタノール溶液 (1→100) 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

##### 1) 安定性試験成績

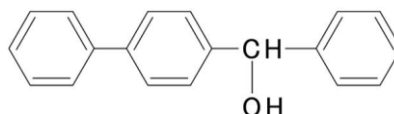
試験の種類	保存条件	保存容器	試験成績
耐熱試験	30°C, 40°C, 60°C	褐色ガラス製 気密容器	30°C/12ヶ月及び40°C/9ヶ月保存では変化は認められず安定であった。60°C/2ヶ月保存では2ヶ月時点で1ロットにのみ外観のわずかな着色が認められたが、その他の試験項目及び他ロットについては変化は認められず安定であった。
耐湿試験	30°C/60%RH 30°C/75%RH 30°C/82%RH	褐色ガラス製 開放容器	30°C/60%RH/12ヶ月, 30°C/75%RH/9ヶ月及び30°C/82%RH/3ヶ月の保存では変化は認められず安定であった。
	40°C/75%RH	褐色ガラス製 気密容器	6ヶ月保存では変化は認められず安定であった。



試験の種類	保存条件	保存容器	試験成績
耐光試験	人工光線 (キセノンランプ, 約 10000 ルクス)	無色透明及び 褐色ガラス製 気密容器	無色透明ガラス容器, 120 時間では外観のわずかな着色が認められたが, その他の試験項目及び褐色ガラス容器, 120 時間では変化は認められず安定であった.
	直射日光 (8000~10000 ルクス)		10 日間保存では両容器とも変化は認められず安定であった.
長期保存 試験	室温	褐色ガラス製 気密容器	42 ヶ月保存では変化は認められず安定であった.

## 2) 強制分解による生成物

0.1N 塩酸中で加温して得られる分解産物はイミダゾール基が水酸基に置換された (4-biphenyl) -phenylmethanol である.



### 3. 有効成分の確認試験法

日局「ビホナゾール」による.

### 4. 有効成分の定量法

日局「ビホナゾール」による.

## 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, 外観及び性状	<b>マイコスポール<sup>®</sup>クリーム 1%</b> 区別: クリーム剤 (水中油型の乳剤性基剤) 規格: 表示量の 93~107%に対応するビホナゾールを含む. 性状: 白色の均一なクリーム剤 におい: わずかに特異なおいがある.  <b>マイコスポール<sup>®</sup>外用液 1%</b> 区別: 液剤 規格: 表示量の 93~107%に対応するビホナゾールを含む. 性状: 無色~淡黄色澄明の液剤 におい: 特異なおいがある.
(3) 製剤の物性	<b>マイコスポール<sup>®</sup>クリーム 1%</b> : pH 5.0~7.0 <b>マイコスポール<sup>®</sup>外用液 1%</b> : pH 5.5~7.5, 比重 0.835~0.845
(4) 識別コード	<b>マイコスポール<sup>®</sup>クリーム 1%</b> : BYM 11 <b>マイコスポール<sup>®</sup>外用液 1%</b> : BYM 12
(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	<b>マイコスポール<sup>®</sup>クリーム 1%</b> : 1g 中, 日局ビホナゾール 10mg 含有 <b>マイコスポール<sup>®</sup>外用液 1%</b> : 1mL 中, 日局ビホナゾール 10mg 含有
(2) 添加物	<b>マイコスポール<sup>®</sup>クリーム 1%</b> : セトステアリルアルコール, ミリスチン酸セチル, オクチルドデカノール ベンジルアルコール モノステアリン酸ソルビタン, ポリソルベート 60  <b>マイコスポール<sup>®</sup>外用液 1%</b> : エタノール, ミリスチン酸イソプロピル
(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

マイコスポール<sup>®</sup>クリーム1%

試験の種類	保存条件	保存容器	試験成績
長期保存試験	室温	合成樹脂製 キャップ付の アルミニウム チューブ	42ヵ月保存ではpHのわずかな低下(0.9~1.4)が認められたが, その他の試験項目については変化が認められなかった.
苛 酷 試 験	耐熱試験	30℃, 40℃, 50℃	合成樹脂製 キャップ付の アルミニウム チューブ
	耐湿試験	40℃/75%RH	6ヵ月保存ではpHのわずかな低下(0.3~0.7)が認められたが, その他の試験項目については変化は認められなかった.
	耐光試験	人工光線 (キセノンランプ, 約10000ルクス)	無色透明ガラス製気密容器, 褐色ガラス製 気密容器
直射日光 (8000~10000ルクス)			10日間保存では両容器とも変化は認められず安定であった.

マイコスポール<sup>®</sup>外用液1%

試験の種類	保存条件	保存容器	試験成績
長期保存試験	室温	褐色ガラス 製気密容器	42ヵ月保存では変化が認められず安定であった.
苛 酷 試 験	耐熱試験	30℃, 40℃, 50℃	褐色ガラス 製気密容器
	耐湿試験	40℃/75%RH	
	耐光試験	人工光線 (キセノンランプ, 約10000ルクス) 直射日光 (8000~10000ルクス)	無色透明ガラス製気密容器  褐色ガラス製気密容器
相対比較試験	40℃/75%RH	褐色ガラス製気密容器 白色ポリエチレン製気密容器	3ヵ月保存では両容器中での安定性に差は認められず, 安定であった.

\* : Photo Degradation Product I, N-[(4-biphenylyl)-phenylmethyl]-formamide

\*\* : " II, (4-biphenylyl)-phenylmethylamine

\*\*\* : " III, (4-biphenylyl)-phenylketone

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	マイコスポール <sup>®</sup> クリーム 1% ラウリル硫酸ナトリウム液による滴定  マイコスポール <sup>®</sup> 外用液 1% 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	4C-imidazole (合成過程においての副生物) carbinol (合成中間体)
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	皮膚刺激性 マイコスポール <sup>®</sup> クリーム 1% 本邦パッチテスト研究班の基準に基づき、健康成人 32 例を対象とした試験で、傍脊椎側の無傷皮膚表面に 1%クリーム及び基剤を用いた単純パッチテスト及び光パッチテストの結果では、皮膚刺激指数及び光毒指数はいずれも 5.0 以下で、皮膚刺激性は認められていない。(「V. 治療に関する項目 3. 臨床試験 (3) 臨床薬理試験」, 「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. 副作用 (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法」の項参照)  マイコスポール <sup>®</sup> 外用液 1% 本邦パッチテスト研究班の基準に基づき、健康成人 32 例を対象とした試験で、傍脊椎側の無傷皮膚表面に 1%液及び基剤を用いた単純パッチテスト及び光パッチテストの結果では、皮膚刺激指数及び光毒指数はいずれも 5.0 以下で、皮膚刺激性は認められていない。(「V. 治療に関する項目 3. 臨床試験 (3) 臨床薬理試験」, 「VIII. 安全性(使用上の注意

等)に関する項目 8. 副作用 (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法」の項参照)

16. その他

マイコスポール<sup>®</sup>外用液 1%の 1 滴の容量：該当資料なし

## 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：足部白癬，体部白癬，股部白癬
2. カンジダ症：指間癩爛症，間擦疹，皮膚カンジダ症
3. 癬風

2. 用法及び用量

1日1回患部に塗布する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

**マイコスポール<sup>®</sup>クリーム 1%**

1. 疾患別有効率

承認時における二重盲検比較試験を含めて総計 1,007 例について実施された 1日1回塗布による臨床試験の概要は次のとおりである。

1) 白癬

効能・効果	足部白癬	体部白癬	股部白癬	計
有効率	71.6% (212/296)	90.3% (167/185)	95.0% (153/161)	82.9% (532/642)

2) カンジダ症

効能・効果	指間癩爛症	間擦疹	計
有効率	78.6% (55/70)	87.5% (119/136)	84.5% (174/206)

3) 癬風

95.6% (152/159)

**マイコスポール<sup>®</sup>外用液 1%**

1. 疾患別有効率

総計 315 例について実施された 1日1回塗布による臨床試験の概要は次のとおりである。

1) 白癬

効能・効果	足部白癬	体部白癬	股部白癬	計
有効率	67.0% (73/109)	88.5% (54/61)	92.7% (51/55)	79.1% (178/225)

2) カンジダ症

効能・効果	指間癩爛症	間擦疹	計
有効率	89.5% (17/19)	88.9% (16/18)	89.2% (33/37)

3) 癬風

92.5% (49/53)

(3) 臨床薬理試験

マイコスポール<sup>®</sup>クリーム 1%及び同外用液 1%の皮膚安全性を検査するため健康成人 32 例を対象としてパッチテスト及び光パッチテストを行った。その

結果、単純パッチテストの皮膚刺激指数及び光パッチテストでの光毒指数はいずれも5.0以下であり、マイコスポール<sup>®</sup>クリーム1%及び同外用液1%はともに皮膚刺激性の少ない薬剤であると判定された（「IV. 製剤に関する項目 15. 刺激性」, 「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用（6）薬物アレルギーに対する注意及び試験法」の項参照）。

(4) 探索的試験

1) マイコスポール<sup>®</sup>クリーム1%

目的	マイコスポール <sup>®</sup> クリーム1% 1日1回塗布の有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同非盲検試験（国内6施設）
対象	カンジダ性指間びらん症患者（11例）及びカンジダ性間擦疹患者（18例）
主な登録基準	薬剤投与開始前の直接鏡検査で菌陽性であった上記の皮膚真菌症
試験方法	マイコスポール <sup>®</sup> クリーム1%を1日1回塗布, 2週間投与
主要評価項目	皮膚症状の変化及び真菌検査の結果
結果	皮膚症状の改善は軽快以上のものはカンジダ性指間びらん症患者11例中9例（81.8%）及びカンジダ性間擦疹患者18例中17例（94.4%）に認められた。真菌の陰性化はカンジダ性指間びらん症患者11例中8例（72.7%）及びカンジダ性間擦疹患者18例中17例（94.4%）に認められた。マイコスポールの皮膚症状に対する効果及び真菌学的効果に基づく有効率（総合治療効果）は、カンジダ性指間びらん症患者で11例中8例（72.7%）及びカンジダ性間擦疹患者で18例中16例（88.9%）であった。 副作用 カンジダ性指間びらん症患者1例に軽度の刺激性皮膚炎が認められ、外用ステロイド剤を併用し2週後に軽快した。

2) マイコスポール<sup>®</sup>外用液1%

目的	マイコスポール <sup>®</sup> 外用液1% 1日1回塗布の有効性及び安全性を評価する <sup>1)</sup> 。
試験デザイン	多施設共同非盲検試験（国内5施設）
対象	足白癬, 股部白癬, 体部白癬, 癬風, 皮膚カンジダ症患者（計138例）
主な登録基準	薬剤投与開始前に直接鏡検査により菌要素を確認しえた上記の皮膚真菌症
試験方法	マイコスポール <sup>®</sup> 外用液1%1日1回塗布, 足白癬は4週間投与, その他の疾患は2週間投与
主要評価項目	皮膚症状の変化及び真菌検査の結果
結果	有効性解析対象は134例（足白癬例43例, 股部白癬例27例, 体部白癬例28例, 癬風例16例, 皮膚カンジダ症例20例）であった。 主要評価 皮膚症状は134例中98例（73.1%）で改善した。疾患ごとの皮膚症状改善率は、足白癬例で53.5%, 股部白癬例で88.9%, 体部白癬例で78.6%, 癬風例で56.3%, 皮膚カンジダ症例で100%であった。真菌の陰性化は134例中112例（83.6%）に認められた。疾患ごとの真菌陰性化率は足白癬例で65.1%, 股部白癬例で92.6%, 体部白癬例で89.3%, 癬風例で87.5%, 皮膚カンジダ症例で100%であった。 マイコスポールの皮膚症状に対する効果及び真菌学的効果に基づく有効率（総合治療効果）は、足白癬例で62.8%, 股部白癬例で92.6%, 体部白癬例で89.3%, 癬風例で87.5%, 皮膚カンジダ症例で100%であった。 副作用 副作用は6例（4.4%）にみられた。いずれも基剤によると思われる一過性の一次刺激反応で、試験薬剤の投与中止例はなかった。

(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

①マイコスポール<sup>®</sup>クリーム1%のクロトリマゾールとの比較試験<sup>2)</sup>

目的	クロトリマゾールクリーム1%1日2回塗布を対照とし、マイコスポール <sup>®</sup> クリーム1%1日1回塗布の有効性及び安全性を検証する。						
試験デザイン	多施設共同二重盲検群間比較試験（国内41施設）						
対象	足白癬、股部白癬、体部白癬、癬風、皮膚カンジダ症患者、計828例						
主な登録基準	薬剤投与開始前に直接鏡検査により臨床材料中に菌要素を証明し得た上記の皮膚真菌症						
主な除外基準	炎症所見が激しいもの、発症部位が広範囲にわたるもの、重症糖尿病、悪性腫瘍などの重篤な全身性疾患などに罹患しているもの、妊婦又は妊娠の可能性のあるもの、角質増殖型足白癬、治療開始前、抗真菌剤を使用していたもの、その他、医師が不適当と認められたもの						
試験方法	マイコスポール <sup>®</sup> クリーム1%1日1回あるいはクロトリマゾールクリーム1%1日2回塗布、足白癬は4週間投与、その他の疾患は2週間投与						
主要評価項目	皮膚症状の変化及び真菌検査の結果						
結果	<p>有効性解析対象は767例（マイコスポール群388例、クロトリマゾール群379例）で、その内訳は足白癬211例（マイコスポール群106例、クロトリマゾール群105例）、股部白癬145例（マイコスポール群74例、クロトリマゾール群71例）、体部白癬146例（マイコスポール群73例、クロトリマゾール群73例）、癬風123例（マイコスポール群63例、クロトリマゾール群60例）、皮膚カンジダ症142例（マイコスポール群72例、クロトリマゾール群70例）であった。</p> <p>主要評価 マイコスポールの皮膚症状に対する効果及び真菌学的効果はトリマゾールと類似していた。疾患ごとのマイコスポール群及びクロトリマゾール群の有効率は、それぞれ足白癬74.5%及び73.3%、股部白癬95.9%及び93.0%、体部白癬84.9%及び94.5%、癬風95.2%及び95.0%、皮膚カンジダ症84.7%及び90.0%であり、両群間に有意差はみられなかった。（U-test：p≥0.05（有意差なし））</p> <p>副作用 登録患者828例（マイコスポール群418例、クロトリマゾール群410例）の副作用発現率は下表のとおりであり、副作用による投与中止は、マイコスポール群の2例（接触皮膚炎、局所刺激）及びクロトリマゾール群の1例（塗布部の痒み）であった。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>群</th> <th>発現率%（発現例数/評価対象症例数）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マイコスポール群</td> <td>0.48%（2/418）</td> </tr> <tr> <td>クロトリマゾール群</td> <td>0.98%（4/410）</td> </tr> </tbody> </table>	群	発現率%（発現例数/評価対象症例数）	マイコスポール群	0.48%（2/418）	クロトリマゾール群	0.98%（4/410）
群	発現率%（発現例数/評価対象症例数）						
マイコスポール群	0.48%（2/418）						
クロトリマゾール群	0.98%（4/410）						

②マイコスポール<sup>®</sup>クリーム1%のミコナゾールとの比較試験（外国人データ）<sup>3)</sup>

試験デザイン	無作為割付単純盲検比較試験
対象	浅在性真菌症患者60例（股部白癬30例、癬風30例）
試験方法	<p>股部白癬症例にはクリーム剤、癬風症例には液剤が投与された。股部白癬を対象とした試験はミコナゾールとの比較試験、癬風を対象とした試験は非比較試験であった。股部白癬を対象とした試験について以下に示す。</p> <p>股部白癬（同一患者）の罹患部の片側にマイコスポール<sup>®</sup>クリーム1%を1日1回、反対側には対照薬としてミコナゾールクリーム2%を1日2回、14日間塗布。</p>
主要評価項目	自覚症状（痒痒、灼熱感、紅斑、滲出、水泡形成、落屑）、真菌学的検査、培養検査



結果	<p>股部白癬 30 例（男性 24 例，女性 6 例）における結果を示す。マイコスポール投与部位の全例で菌が陰性化し（真菌学的治癒率 100.0%），自覚症状も消失した。</p> <p>ミコナゾール塗布部位ではほぼ全例で，自覚症状は軽快したが，培養陽性例数は 7/30 例で，真菌学的治癒率は 76.7%であった。</p> <p>マイコスポール<sup>®</sup>クリーム 1% 1 日 1 回塗布の総合効果は，ミコナゾールクリーム 2% の 1 日 2 回よりも有意に高いことが示された。（<math>\chi^2</math>検定；<math>\chi^2=7.925</math>，<math>p\leq 0.01</math>）</p>
副作用	両剤とも忍容性は良好であった。

### ③マイコスポール<sup>®</sup>クリーム 1%のエコナゾールとの比較試験(外国人データ)<sup>4)</sup>

試験デザイン	無作為割付比較試験																																																
対象	癬風，足白癬，皮膚カンジダ症患者各 40 例，計 120 例																																																
試験方法	マイコスポール <sup>®</sup> クリーム 1% 1 日 1 回塗布とエコナゾールクリーム 1% 1 日 2 回塗布で比較試験を行った。																																																
主要評価項目	臨床症状，真菌学的検査，培養検査																																																
結果	<p>真菌検査陰性かつ臨床的治癒を有効，真菌検査陰性かつ臨床症状不変または悪化を無効として判定した。</p> <p>症状別効果および副作用（症例数）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">効果</th> <th colspan="2">癬風</th> <th colspan="2">足白癬</th> <th colspan="2">皮膚カンジダ症</th> </tr> <tr> <th>Bifonazole</th> <th>Econazole</th> <th>Bifonazole</th> <th>Econazole</th> <th>Bifonazole</th> <th>Econazole</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>真菌検査陰性・臨床的治癒</td> <td>18</td> <td>17</td> <td>15</td> <td>14</td> <td>14</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>臨床症状不変・培養所見陽性</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>5</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>再発</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>痒痒感</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>	効果	癬風		足白癬		皮膚カンジダ症		Bifonazole	Econazole	Bifonazole	Econazole	Bifonazole	Econazole	真菌検査陰性・臨床的治癒	18	17	15	14	14	13	臨床症状不変・培養所見陽性	2	3	3	5	4	5	再発	0	0	2	1	2	2	計	20	20	20	20	20	20	痒痒感	0	2	1	3	4	1
効果	癬風		足白癬		皮膚カンジダ症																																												
	Bifonazole	Econazole	Bifonazole	Econazole	Bifonazole	Econazole																																											
真菌検査陰性・臨床的治癒	18	17	15	14	14	13																																											
臨床症状不変・培養所見陽性	2	3	3	5	4	5																																											
再発	0	0	2	1	2	2																																											
計	20	20	20	20	20	20																																											
痒痒感	0	2	1	3	4	1																																											
副作用	マイコスポール <sup>®</sup> クリーム 1% 60 例中 5 例，エコナゾールクリーム 1% 60 例中 6 例に痒痒感が認められた。																																																

### ④マイコスポール<sup>®</sup>外用液 1%のエコナゾールとの比較試験(外国人データ)<sup>5)</sup>

試験デザイン	比較試験
対象	浅在性真菌症患者 60 例(趾間型足白癬 30 例，浅在性真菌症 30 例)
試験方法	<p>趾間型足白癬を対象に，エコナゾールとの比較試験が行われ，他の表在性真菌症には本剤外用液のみが投与された。趾間型足白癬を対象とした試験について以下に示す。</p> <p>足白癬患者を無作為に 2 群に割付け，マイコスポール<sup>®</sup>外用液 1% 1 日 1 回又は，エコナゾール液 1% を 1 日 2 回 3 週間塗布</p>
主要評価項目	臨床症状，真菌検査
結果	<p>解析対象は 30 例（各 15 例）。マイコスポール投与群では投与開始 1 週後，大多数の症例で臨床症状の著明な改善がみられ，3 週後には全例で治癒が認められた。エコナゾール投与群では投与開始 3 週後に 15 例中 14 例で臨床症状が治癒したが，投与終了後 2 週目と 4 週目に各 1 例ずつに症状の再燃がみられた。</p> <p>マイコスポール投与群で投与終了後 5 日目で全例が真菌検査陰性で，1 例のみが 2 週目と 4 週目で真菌陽性であった。エコナゾール投与群では，投与終了後 5 日目で 15 例中 14 例が真菌陰性で，2 週目では 2 例が陽性，4 週後では 3 例が陽性であった。</p>
副作用	マイコスポール投与群の 15 例中 1 例とエコナゾール投与群の 15 例中 3 例で投与の最初の数日間にほてりと紅斑がみられた。

(6) 治療的使用

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

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）

**マイコスポール<sup>®</sup>クリーム 1%**

使用成績調査 10,578 例（有効解析対象例 9,779 例）での治療成績は、「著明改善」3,551 例（36.3%）、「改善」4,837 例（49.5%）、「やや改善」1,125 例（11.5%）、「不変」179 例（1.8%）、「悪化」87 例（0.9%）であり、良好な治療効果が認められた。安全性に関しては、Ⅷ-8 の項に承認時の成績と併せて記載した。

**マイコスポール<sup>®</sup>外用液 1%**

使用成績調査 6,639 例（有効解析対象 5,512 例）での治療成績は「著明改善」1,685 例（%）「改善」2,900 例（%）「やや改善」777 例（%）「不変」120 例（%）「悪化」30 例（%）であり、良好な治療効果が認められた。安全性に関しては、Ⅷ-8 の項に、承認時の成績と併せて記載した。

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

イミダゾール系化合物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序<sup>6,10)</sup>

1) 直接的真菌細胞膜障害作用（高濃度域）

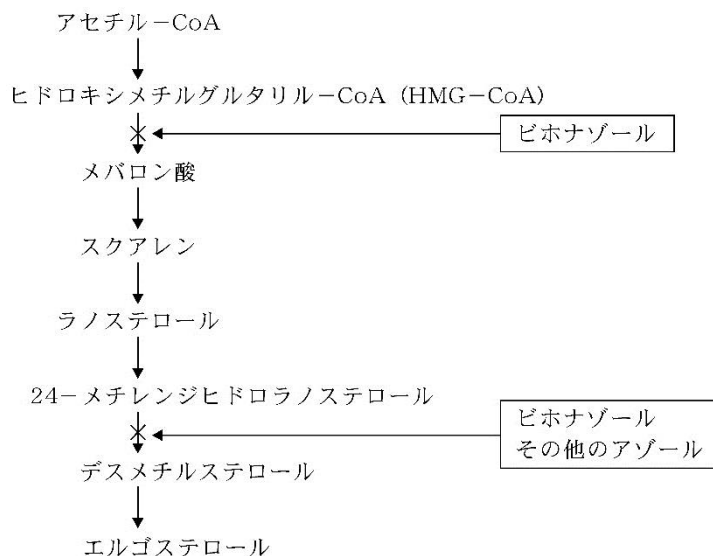
ビホナゾールは真菌細胞の膜リン脂質と特異的親和性をもって結合し、膜流動性を高めることによって膜透過性に変化を与える。この透過性の変化は、細胞構成成分の細胞外への遊出を著しく亢進させるため、細胞内環境の変化が起こり、必須の細胞構成成分（核酸等）の分解を促進させる。

一方、菌体外から細胞内への必須代謝基質（アミノ酸、グルコース、リン酸塩等）の取り込みも強く阻害する。

2) エルゴステロール合成阻害作用（低濃度域）

ビホナゾールは真菌細胞膜の構造・機能の維持に重要な役割を果たすエルゴステロールの合成を阻害することにより、膜透過性を亢進させ膜障害を引き起こす。これはエルゴステロール合成経路のうち、ヒドロキシメチルグルタリル-CoA からメバロン酸を合成するリダクターゼ、及び24-メチレンジヒドロラノステロールの脱メチル化に必要な一種のヘムタンパクであるチトクローム P450 の働きを阻害することによる。

エルゴステロール合成経路とビホナゾールの作用点



(2) 薬効を裏付ける  
試験成績<sup>7~11)</sup>

1) 抗真菌作用

- ① ビホナゾールは、皮膚糸状菌（*Trichophyton* 属, *Microsporum* 属, *Epidermophyton* 属）、酵母類（*Candida* 属）及び癬風菌（*Malassezia furfur*）に優れた抗真菌作用を有する。
- ② ビホナゾールは、Kimmig 培地上で各種ヒト病原真菌の 90%以上の菌株において 4 $\mu$ g/mL 以下の最小発育阻止濃度（MIC）を示す。
- ③ ビホナゾールは、発育期にある皮膚糸状菌に対して極めて低い濃度

(ナノグラム単位) より菌糸の発育を抑制し, 5 $\mu$ g/mL 以上の濃度で殺真菌作用を示す. また, *Candida albicans* に対しては, 0.125 $\mu$ g/mL 以上の濃度で寄生形態である仮性菌糸の形成を抑制する.

④ *Trichophyton mentagrophytes* によるモルモット実験的白癬モデル (6匹/群) にビホナゾール1%クリーム又は1%液を感染後3日目に1回局所適用した場合, 無処置対照群では症状の増悪が認められるが, 処置群では数日以内に治癒する.

## 2) 殺菌作用・静菌作用

ビホナゾールは *C. albicans* に対して主に静菌的に作用するが, その他の酵母様真菌及び白癬菌の菌糸に対しては殺菌的に作用する.

## 3) 耐性

*T. mentagrophytes* については, 10代, *C. albicans* 及び *T. glabrata* については, 15代の継代培養を行ったが, ビホナゾールに対する耐性は認められなかった.

## 4) 感染防御効果

モルモットの背部皮膚面にクリーム1%0.5g又は外用液1%0.5mLを塗布し, 12, 24, 48, 72時間後に *Trichophyton mentagrophytes* の分生子浮遊液を接種した実験では, それぞれ48~72時間, 36~48時間にわたり感染防御効果が認められている.

抗真菌作用スペクトルと最小発育阻止濃度 (MIC)

種名	株数	阻止株数			
		Bifonazole ( $\mu$ g/mL medium)			
		<1-2	>2-4	>4-16	>16-32
1. Dermatophytes (皮膚糸状菌類)	90	85	3	2	—
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	12	12	—	—	—
<i>Trichophyton rubrum</i>	14	14	—	—	—
Other <i>Trichophyton</i> species	44	39	3	2	—
<i>Microsporum canis</i>	9	9	—	—	—
<i>Epidermophyton floccosum</i>	11	11	—	—	—
2. Yeasts (酵母類)	718	317	341	60	—
<i>Candida albicans</i>	460	183	251	26	—
<i>Candida krusei</i>	22	—	13	9	—
<i>Candida tropicalis</i>	11	3	5	3	—
<i>Candida parapsilosis</i>	10	4	5	1	—
Species with uncertain differentiation	156	78	69	18	—
<i>Torulopsis glabrata</i>	32	31	1	—	—
Other <i>Torulopsis</i> species	12	10	2	—	—
Various yeasts	15	8	4	3	—
3. Moulds (その他の糸状菌類)	10	8	2	—	—
<i>Aspergillus fumigatus</i>	3	3	—	—	—
<i>Aspergillus niger</i>	5	4	1	—	—
Other <i>Aspergillus</i> species	2	1	1	—	—
4. Biphasic fungi (二形性真菌類)	28	20	—	5	3
<i>Coccidioides immitis</i>	3	3	—	—	—
<i>Paracoccidioides Bras.</i>	3	3	—	—	—
<i>Blastomyces dermat.</i>	5	5	—	—	—
<i>Histoplasma caps.</i>	8	8	—	—	—
<i>Histoplasma duboisii</i>	1	1	—	—	—
<i>Sporothrix schenckii</i>	8	—	—	5	3
Total	846	430	346	67	3

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

該当しない

(3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>12)</sup>

#### マイкосポール<sup>®</sup>クリーム 1%

健康成人 5 例の無傷皮膚及び炎症皮膚表面 200cm<sup>2</sup> に <sup>14</sup>C-ビホナゾールの 1% 含有クリーム 1.52g を塗布, 6 時間密封包帯した後洗浄し, 118 時間にわたって血中濃度を測定した場合, 無傷皮膚では約 9.5 時間後, 炎症皮膚では約 8 時間後それぞれ約 1.0ng/mL, 3.4ng/mL の最高血中濃度に達する. 皮膚からの吸収率は無傷皮膚では約 0.6%, 炎症皮膚では 2.4% である (参考: 外国人データ).

#### マイкосポール<sup>®</sup>外用液 1%

健康成人 6 例の無傷皮膚及び炎症皮膚表面 200cm<sup>2</sup> に <sup>14</sup>C-ビホナゾールの 1% 含有液 1.56mL を塗布, 6 時間密封包帯した後洗浄し, 118 時間にわたって血中濃度を測定した場合, 無傷皮膚では約 10 時間後, 炎症皮膚では約 5 時間後, それぞれ約 1.6ng/mL, 約 8.0ng/mL の最高血中濃度に達する. 皮膚からの吸収率は無傷皮膚では約 0.8%, 炎症皮膚では 3.6% である (参考: 外国人データ).

(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

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) 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 <sup>12)</sup>

吸収部位 皮膚（「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法

(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(参考) (外国人データ)

健康成人3例の無傷皮膚表面 20cm<sup>2</sup>に <sup>14</sup>C-ビホナゾールの1%液 0.15mLを塗布し、12時間密封包帯した後の皮膚各層における濃度 (μg/cm<sup>3</sup>) は次のとおりである。

角質層	有棘層	乳頭層	網状層
200-1,000	約 20	5-10	約 2

### 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

分娩約2日前の妊娠ラット12匹(3匹/群)に <sup>14</sup>C-ビホナゾール 10mg/kgを静注した際の胎仔及び母獣組織内濃度を測定した。胎仔の放射能濃度は投与30分及び2時間後では母体(胃腸管を除く)平均濃度の1/3~1/2, 投与8時間後ではほぼ同じ, 投与24時間後で約2倍であった。

(3) 乳汁への移行性

分娩後2~3週の授乳期のラット(3匹/群)に <sup>14</sup>C-ビホナゾール 10mg/kgを経口投与した際の乳汁中濃度はいずれの測定時点においても血中濃度を上回っており, 血中濃度の2.56~3.65倍であったが, 血中濃度の低下に伴い速やかに低下した。

(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

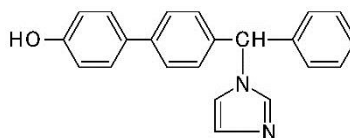
(参考)

<sup>14</sup>C-ビホナゾールのクリーム1%の400mg及び外用液1%の0.4mLをラット(3匹/群)健康皮膚及び損傷皮膚に24時間適用した際の組織内濃度を測定した。両群とも肝, 副腎に比較的高い放射能の分布が認められた以外, その他の組織ではいずれも極めて低かった。なお薬物除去後いずれの組織においても放射能の消失は速やかであった。

### 5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒト血液中の主な代謝産物は1-(4-hydroxybiphenyl)-1-(imidazole-1-yl)-phenylmethane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

代謝産物の抗真菌活性は *in vitro*, *in vivo* 試験でともにビホナゾールと比べて弱い。

(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 <sup>12)</sup>	
(1) 排泄部位及び経路	下記(2)排泄率の項参照
(2) 排泄率	<p><b>マイкосポール<sup>®</sup>クリーム 1%</b></p> <p>健康成人 5 例の無傷皮膚及び炎症皮膚表面 200cm<sup>2</sup> に <sup>14</sup>C-ビホナゾールの 1%含有クリーム 1.52g を塗布, 6 時間密封包帯した後洗浄し, 尿中排泄量, 糞便中排泄量を測定した. 5 日目までの無傷皮膚における排泄率 (平均値±標準偏差) はそれぞれ尿中 0.29±0.11%及び糞便中 0.25±0.14% であり, 炎症皮膚では 1.01%が尿中, 1.19%が糞便中にそれぞれ排泄された (参考: 外国人データ).</p>
	<p><b>マイкосポール<sup>®</sup>外用液 1%</b></p> <p>健康成人 6 例の無傷皮膚及び炎症皮膚表面 200cm<sup>2</sup> に <sup>14</sup>C-ビホナゾールの 1%含有液 1.56mL を塗布, 6 時間密封包帯した後洗浄し, 尿中排泄量, 糞便中排泄量を測定した. 5 日目までの無傷皮膚における排泄率 (平均値±標準偏差) はそれぞれ尿中 0.40±0.12%及び糞便中 0.30±0.10%であり, 炎症皮膚では 1.73%が尿中に排泄された. 炎症皮膚での糞便中への排泄についてのデータは得られていない (参考: 外国人データ).</p>
(3) 排泄速度	<p>該当資料なし (参考)</p> <p>ラット (3 匹/群) に <sup>14</sup>C-ビホナゾール 10mg/kg を静注ならびに経口投与した場合, いずれの投与においても放射能の排泄は極めて速やかであり, 投与した放射能の大部分は投与後 24 時間以内に排泄された. 投与後 48 時間の尿及び糞中累積排泄率はそれぞれ 4~7%及び 96~103%であった.</p>
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

添付文書に該当する記載なし

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）  
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では副作用の発現が容易に予測されるため投与を避ける必要がある。

3. 効能又は効果に関連する  
使用上の注意とその理由

添付文書に該当する記載なし

4. 用法及び用量に関連する  
使用上の注意とその理由

添付文書に該当する記載なし

5. 慎重投与内容とその理由

他のイミダゾール系抗真菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者

理由：本剤を投与して「接触性皮膚炎」が発現した症例の中には他のイミダゾール系抗真菌剤に対し過敏症の既往歴がある症例があり、このような過敏症の既往歴がある患者には慎重に投与する必要がある。

6. 重要な基本的注意と  
その理由及び処置方法

添付文書に該当する記載なし

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

添付文書に該当する記載なし

(2) 併用注意とその理由

添付文書に該当する記載なし

8. 副作用

(1) 副作用の概要

**マイкосポール<sup>®</sup>クリーム 1%**

承認時及び使用成績調査での調査症例 11,645 例中 125 例(1.07%)に副作用が認められ、主な副作用は、接触皮膚炎(0.53%)、局所の刺激感(0.17%)、発赤・紅斑(0.21%)、痒痒(0.12%)等である。(再審査終了時)

**マイкосポール<sup>®</sup>外用液 1%**

承認時及び使用成績調査での調査症例 6,982 例中 137 例(1.96%)に副作用が認められ、主な副作用は、局所の刺激感(0.87%)、接触皮膚炎(0.47%)、発赤・紅斑(0.27%)、亀裂(0.23%)、鱗屑(0.13%)、痒痒(0.11%)等である。(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状

該当資料なし

(3) その他の副作用

マイкосポール®クリーム 1%

以下のような副作用があらわれた場合には使用を中止すること。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚	局所の刺激感, 皮膚炎, 発赤・紅斑, 癢痒	びらん, 鱗屑, 亀裂, 水疱, 皮膚軟化, 乾燥, 浮腫	蕁麻疹

マイкосポール®外用液 1%

以下のような副作用があらわれた場合には使用を中止すること。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚	局所の刺激感, 皮膚炎, 発赤・紅斑, 亀裂, 鱗屑, 癢痒, びらん	乾燥, 水疱	皮膚軟化, 浮腫, 蕁麻疹

(4) 項目別副作用発現頻度  
及び臨床検査値異常一覧

副作用の頻度及び症状

マイкосポール®クリーム 1%

	承認時	市販後累計 (1992年2月29日まで)	計
調査症例数	1,058	10,587	11,645
副作用発現症例数	8	117	125
副作用発現件数	11	158	169
副作用発現症例率(%)	0.76	1.11	1.07

副作用の種類	承認時	市販後累計	発現件数計(%)
皮膚・皮膚付属器官障害			
発赤	2 (0.19)	16 (0.15)	18 (0.15)
癢痒	1 (0.09)	13 (0.12)	14 (0.12)
紅斑	1 (0.09)	6 (0.06)	7 (0.06)
皮膚糜爛	1 (0.09)	6 (0.06)	7 (0.06)
鱗屑		6 (0.06)	6 (0.05)
皮膚亀裂		5 (0.05)	5 (0.04)
皮膚熱感	1 (0.09)	3 (0.03)	4 (0.03)
水疱	1 (0.09)	3 (0.03)	4 (0.03)
自家感作性皮膚炎		3 (0.03)	3 (0.03)
湿疹		3 (0.03)	3 (0.03)
浸軟		2 (0.02)	2 (0.02)
皮膚乾燥		2 (0.02)	2 (0.02)
丘疹		2 (0.02)	2 (0.02)
痂皮		1 (0.01)	1 (0.01)
角化		1 (0.01)	1 (0.01)
膿疱		1 (0.01)	1 (0.01)
毛囊炎		1 (0.01)	1 (0.01)
発疹		1 (0.01)	1 (0.01)
症状悪化		1 (0.01)	1 (0.01)
皮膚の腫脹		1 (0.01)	1 (0.01)
適用部位障害			
接触皮膚炎	3 (0.28)	59 (0.56)	62 (0.53)
塗布後疼痛	1 (0.09)	19 (0.18)	20 (0.17)
投与部位浮腫		1 (0.01)	1 (0.01)
その他			
混合感染		2 (0.02)	2 (0.02)

マイコスポール<sup>®</sup>外用液 1%

	承認時	市販後累計 (1992年2月29日まで)	計
調査症例数	343	6,639	6,982
副作用発現症例数	19	118	137
副作用発現件数	20	145	165
副作用発現症例率(%)	5.54	1.78	1.96

副作用の種類	承認時	市販後累計	発現件数計(%)
皮膚・皮膚付属器官障害			
皮膚亀裂	3 (0.87)	13 (0.20)	16 (0.23)
発赤	1 (0.29)	15 (0.23)	16 (0.23)
鱗屑		9 (0.14)	9 (0.13)
癢痒	2 (0.58)	6 (0.09)	8 (0.11)
皮膚糜爛	1 (0.29)	6 (0.09)	7 (0.10)
皮膚乾燥	1 (0.29)	5 (0.08)	6 (0.09)
紅斑		2 (0.03)	2 (0.03)
症状悪化		2 (0.03)	2 (0.03)
皮膚熱感		2 (0.03)	2 (0.03)
色素沈着		1 (0.02)	1 (0.01)
水疱		1 (0.02)	1 (0.01)
湿疹		1 (0.02)	1 (0.01)
適用部位障害			
塗布後疼痛	10 (2.92)	51 (0.77)	61 (0.87)
接触皮膚炎	2 (0.58)	31 (0.47)	33 (0.47)

(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

皮膚刺激性

健康成人 32 例を対象としてマイコスポール<sup>®</sup>クリーム 1%及びマイコスポール<sup>®</sup>外用液 1%，それぞれの基剤，並びにクロトリマゾールクリーム 1%をそれぞれ傍脊椎両側の無傷皮膚表面に貼布し，48 時間後にパッチ絆を除去して被験部を清拭した後，左半側を遮光布で覆い，UVA を 12.5cm の距離から 5 分間照射した．この条件下での UVA の照射エネルギーは 10.0mW/cm<sup>2</sup> (365nm) であり光毒性ないし光アレルギー反応を惹起しうる量である．UVA 照射 24 時間後に本邦パッチテスト研究班の基準に従って皮膚刺激性を判定した．右半側の UVA 照射部（光パッチテスト部）が，左半側の対照部（単純パッチテスト部）と比較して，強い炎症反応を呈するものを光毒性あるいは光アレルギー性反応とし，その差を記録した．反応の程度は（-）：0，（±）：0.5，（+）：1.0，（++）：2.0 で点数化した．各薬剤の評点総和から求めた皮膚刺激指数（単純パッチテスト）及び光毒指数（光パッチテスト）はいずれも 5.0 以下で，皮膚刺激性は認められなかった．（「IV. 製剤に関する項目 15. 刺激性」，「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (3) 臨床薬理試験」の項参照）

9. 高齢者への投与

添付文書に該当する記載なし

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

**妊娠，産婦，授乳婦等への使用**

- 1) 妊娠（3 ヶ月以内）又は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．〕
- 2) 授乳中の婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること．〔動物実験（ラット静脈内投与）で乳汁中へ移行することが報告されている．〕

11. 小児等への投与

添付文書に該当する記載なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

添付文書に該当する記載なし

13. 過量投与

添付文書に該当する記載なし

14. 適用上の注意

**マイкосポール<sup>®</sup>クリーム 1%**

- 1) 眼科用として角膜，結膜には使用しないこと．
- 2) 著しいびらん面には使用しないこと．

**マイкосポール<sup>®</sup>外用液 1%**

- 1) 眼科用として角膜，結膜には使用しないこと．
- 2) 著しいびらん面には使用しないこと．
- 3) 亀裂，びらん面には注意して使用すること．

15. その他の注意

添付文書に該当する記載なし

16. その他

## 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」を参照)

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験<sup>13)</sup>

分類	試験項目	試験方法	動物	投与量 (投与経路)	試験成績
中 枢 神 経 系	自発運動量に対する作用	光電管法	マウス (5匹/群)	80, 160mg/kg (p. o.)	80mg/kg 以上で用量依存的な抑制作用が認められた。
		回転カゴ法	マウス (5-11匹/群)	40, 80, 160mg/kg (p. o.)	160mg/kg まで作用なし。
		Animex 法	マウス (5匹/群)	80, 160mg/kg (p. o.)	160mg/kg まで作用なし。
	協調運動に対する作用	傾斜板法	マウス (10匹/群)	40, 80mg/kg (p. o.)	80mg/kg まで作用なし。
		回転棒法	マウス (10匹/群)	40, 80mg/kg (p. o.)	40mg/kg で作用なし。 80mg/kg で協調運動の失調が認められた。
	抗痙攣作用	Pentetrazol 痙攣	マウス (5匹/群)	10, 20, 40mg/kg (p. o.)	40mg/kg まで作用なし。
		最大電撃痙攣	マウス (6匹/群)	10, 20, 40, 80mg/kg (p. o.)	10mg/kg で作用なし。 20mg/kg 以上で用量依存的な抗痙攣作用が認められ、80mg/kg では痙攣発現を完全に消失させた。
	鎮痛作用	Haffiner 変法	マウス (5匹/群)	20, 40mg/kg (p. o.)	40mg/kg まで作用なし。 20mg/kg 以上で morphine 鎮痛効果に対する抑制傾向が認められたが、用量依存性は認められなかった。
		熱板法	マウス (5-10匹/群)	20mg/kg (p. o.)	20mg/kg で作用なし。 20mg/kg で morphine 鎮痛効果に対する抑制傾向が認められた。
		酢酸 writhing 法	マウス (5-10匹/群)	20mg/kg (p. o.)	20mg/kg で作用なし。 20mg/kg で morphine 鎮痛効果に対する抑制傾向が認められた。
	睡眠増強作用	Hexobarbital 睡眠	マウス	0, 3, 1, 3, 10, 30mg/kg (p. o.)	1mg/kg まで作用なし。 3mg/kg 以上で用量依存的な増強作用が認められた。
			マウス (12匹/群)	10, 20, 40mg/kg (p. o.)	20mg/kg 以上で用量依存的な増強作用が認められた。
	正常体温に対する作用	直腸温	ラット (4匹/群)	80mg/kg (p. o.)	80mg/kg で作用なし。
	舌下顎反射及び神経筋伝達に対する作用		麻醉 ネコ	3, 10, 30mg/kg (i. d.)	30mg/kg で作用なし。

分類	試験項目	試験方法	動物	投与量 (投与経路)	試験成績
呼吸及び循環器系	呼吸及び血圧に対する作用		麻酔ウサギ	10mg/kg (i. v.)	血圧については 10mg/kg で作用なし。 呼吸については 10mg/kg で呼吸深度の抑制と呼吸数の増加が認められた。
			麻酔ラット	1, 5, 12. 5mg/kg (i. v.)	1mg/kg 以上で用量依存的な血圧下降が, 5mg/kg 以上で呼吸深度の増大が認められ, 12. 5mg/kg では著明な血圧の低下がみられた。
	平均動脈圧, 心拍数, 心拍出量, 全末梢血管抵抗, 左室内圧上昇速度, 拡張終期圧, 動脈血 CO <sub>2</sub> , O <sub>2</sub> 分圧に対する作用		麻酔イヌ	10, 30, 100mg/kg (p. o.)	100mg/kg まで作用なし。
	心電図に対する作用	第 I, II, III 誘導	麻酔ウサギ	80, 160, 320mg/kg (p. o.)	320mg/kg まで作用なし。
	摘出耳介血管灌流に対する作用	Krawkow-Pissemski 法	ウサギ	$6 \times 10^{-5}$ , $6 \times 10^{-4}$ , $6 \times 10^{-3}$ g/mL ( <i>in vitro</i> )	$6 \times 10^{-5}$ g/mL で作用なし。 $6 \times 10^{-4}$ g/mL 以上で濃度依存的な一過性の灌流液滴下数減少が認められた。
自律神経系	摘出回腸に対する作用	Magnus 法	モルモット	$10^{-4}$ M ( <i>in vitro</i> )	$10^{-4}$ M で作用なし。 $10^{-4}$ M で acetylcholine $10^{-6}$ M による収縮に対して作用なし。 $10^{-4}$ M で histamine $5 \times 10^{-7}$ M による収縮に対して弱い抑制作用が認められた。
	摘出気管支筋に対する作用	Magnus 法	モルモット	$10^{-4}$ M ( <i>in vitro</i> )	$10^{-4}$ M で作用なし。 $10^{-4}$ M で histamine $10^{-5}$ M による収縮に対して作用なし。
	摘出子宮に対する作用	Magnus 法	非妊娠ラット	$10^{-4}$ M ( <i>in vitro</i> )	$10^{-4}$ M で作用なし。 $10^{-4}$ M で acetylcholine $10^{-6}$ M, serotonin $5 \times 10^{-7}$ M, oxytocin 0. 01 U/mL による収縮に対して作用なし。
			妊娠ラット	$10^{-4}$ M ( <i>in vitro</i> )	$10^{-4}$ M で作用なし。 $10^{-4}$ M で acetylcholine $10^{-5}$ M, oxytocin 0. 01 U/mL による収縮に対して作用なし。
末梢神経系	坐骨神経-骨格筋に対する作用		ラット	320mg/kg (p. o.)	320mg/kg で作用なし。
	カエル腹直筋に対する作用	Magnus 法	カエル	$10^{-7}$ , $10^{-6}$ , $10^{-5}$ M ( <i>in vitro</i> )	$10^{-5}$ M で作用なし。 $10^{-6}$ M 以上で濃度依存的に acetylcholine $10^{-6}$ M による収縮に対して抑制作用が認められた。

分類	試験項目	試験方法	動物	投与量 (投与経路)	試験成績
血液凝固系	血小板凝集に対する作用	コラーゲン誘発	ラット	10, 30, 100mg/kg (p. o.) (ex vivo)	100mg/kg まで作用なし.
	血液凝固時間に対する作用	トロンビン時間, トロンボプラスチン時間	ラット	10, 30, 100mg/kg (p. o.) (ex vivo)	100mg/kg まで作用なし.
	トロンボエラストグラムに対する作用		ラット	10, 30, 100mg/kg (p. o.) (ex vivo)	100mg/kg まで作用なし.
代謝系	血糖値に対する作用		絶食ラット	0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100mg/kg (p. o.)	30mg/kg まで作用なし. 100mg/kg で一過性の血糖値の上昇が認められた.
			摂食ラット	10, 30, 100mg/kg (p. o.)	30mg/kg まで作用なし. 100mg/kg で一過性の血糖値の上昇が認められた.
	血清トリグリセリド値に対する作用		絶食ラット	0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100mg/kg (p. o.)	10mg/kg まで作用なし. 130mg/kg 以上で一過性の血清トリグリセリド値の上昇が認められたが, 用量依存性はなかった.
			摂食ラット	10, 30, 100mg/kg (p. o.)	100mg/kg まで作用なし.
	耐糖能に対する作用	グルコース負荷	絶食ラット	10, 30, 100mg/kg (p. o.)	100mg/kg まで作用なし.
その他	腎機能に対する作用	尿量 Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> 排泄	ラット	10, 30, 100mg/kg (p. o.)	30mg/kg まで尿量, Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> 排泄に対する作用なし. 100mg/kg で K <sup>+</sup> 排泄の低下が認められたが, 尿量, Na <sup>+</sup> 排泄に対して作用なし.
	血液学的パラメータ(ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, フィブリノーゲン量, 血小板数, 赤血球沈降速度)に対する作用		ラット	10, 30, 100mg/kg (p. o.)	100mg/kg まで作用なし.

(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

急性毒性<sup>14)</sup>

LD<sub>50</sub> (mg/kg)

動物	投与経路	マウス		ラット	
		♂ (n=10)	♀ (n=10)	♂ (n=10)	♀ (n=10)
	静注	65	57	80	63
	経口	7, 158	6, 587	1, 943	1, 463
	皮下	>15, 000	>15, 000	>10, 000	>10, 000

### (2) 反復投与毒性試験

#### 1) 亜急性毒性<sup>14)</sup>

ビホナゾールの 3, 30 及び 300mg/kg/日を Wistar 系ラット(雌雄各群 20 匹)に 5 週間皮下投与した結果, 30mg/kg 及び 300mg/kg 投与群において体重増加抑制, 摂餌量の抑制, 肝実質細胞腫大や脂肪変性などの肝の病理組織学的変化及び肝障害に起因すると思われる GOT, GPT などの血清生化学的検査値の変化が認められた. 3mg/kg 投与群では, 一般症状, 血清生化学的検査, 血液学的検査, 尿検査, 剖検及び病理組織学的検査などに考慮すべき著変は認められなかった.

#### 2) 慢性毒性

ビホナゾールの 2, 10 及び 50mg/kg/日を SPF ラット (雌雄各群 15 匹) に 6 ヶ月間経口投与した結果, 50mg/kg 投与群においてヘモグロビン, ヘマトクリット値の軽度低下などの血液学的所見の異常や一過性の体重増加抑制が認められた. 10mg/kg 投与群以下では, 一般症状, 血清生化学的検査, 血液学的検査, 尿検査, 剖検及び病理組織学的検査などに考慮すべき著変は認められなかった.

### (3) 生殖発生毒性試験

ラットの器官形成期に 1 日 10, 30, 100mg/kg, ウサギの器官形成期に 1 日 3, 10, 30mg/kg を経口投与した実験ではラットの母獣に影響が認められる大量投与群 (100mg/kg) で胎仔の骨格と出産仔の死亡率に軽度の影響が, ウサギの大量投与群 (30mg/kg) で胎芽致死作用が観察されたが, それ以下の投与群では催奇形作用は認められていない. また, 妊娠前及び妊娠初期投与試験(ラット), 周産期及び授乳期投与試験(ラット) では特記すべき異常所見は認められていない.

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 皮膚一次刺激性試験 (ウサギ)

##### マイコスポール®クリーム 1%

ウサギ (6 羽/群) を用いて非擦過及び擦過皮膚への各薬剤適用後 24, 48 時間での皮膚反応より求めた皮膚一次刺激率はビホナゾールクリーム基剤で 0, 同クリーム基剤経変品で 0.03, ビホナゾール 1%クリームで 0.11, ビホナゾール 1%クリーム経変品で 0.03 であり, いずれの薬剤間にも有意な差は認められなかった. なお, いずれの薬剤もその皮膚一次刺激率は極めて低く, 無処置対照部位との差が認められないことからウサギ皮膚に対する刺激性はいずれの薬剤も全くないものと考えられた.

##### マイコスポール®外用液 1%

非擦過及び擦過皮膚への各薬剤適用後 4, 24 及び 48 時間目に認められる紅斑, 浮腫及び痂皮形成の程度より求めた皮膚一次刺激率はビホナゾール液基剤では 1.02, 同液基剤経変品では 0.74, ビホナゾール 1%液では 0.76, ビホナゾール 1%液経変品では 0.76 であり, いずれの薬



剤間にも有意な差は認められなかった。また、紅斑は適用後 5 日目までに、痂皮は 20 日目までにすべて痕跡を残さず消失した。

## 2) 眼粘膜刺激性試験 (ウサギ)

### マイコスポール®クリーム 1%

ウサギ(9 羽/群)の左眼結膜のうにビホナゾールクリーム基剤, 同クリーム基剤経変品, ビホナゾール1%クリーム, ビホナゾール1%クリーム経変品を適用し, 眼瞼観察した結果, いずれの薬剤も眼粘膜刺激性は全く認められなかった。

### マイコスポール®外用液 1%

ウサギの左眼結膜のうにビホナゾール液基剤, 同液基剤経変品, ビホナゾール1%液, ビホナゾール1%液経変品を適用し, 96 時間にわたり眼瞼観察した結果, いずれの薬剤も眼粘膜の一次刺激性は minimally irritating であり, いずれの薬剤間にも有意な差は認められなかった。主な刺激反応として, 結膜の充血, 浮腫, 排出物の増加がみられたが, これらの反応はいずれも一過性であり, 適用後 96 時間でほぼ完全に消失した。

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤:該当しない(処方箋医薬品以外の医薬品である) 有効成分:該当しない
2. 有効期間又は使用期限	マイコスポール <sup>®</sup> クリーム1%:使用期限3年6ヵ月 マイコスポール <sup>®</sup> 外用液1% :使用期限3年 外箱に表示の使用期限内に使用すること. (使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること.)
3. 貯法・保存条件	マイコスポール <sup>®</sup> クリーム1%:室温で保存すること. マイコスポール <sup>®</sup> 外用液1% :室温, 遮光した気密容器に保存すること.
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	該当しない
(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)	マイコスポール <sup>®</sup> 外用液1%:火気を避けて保存すること. 低温(約3℃以下)で凝固するので注意すること. 合成樹脂を軟化したり、塗料を溶かすことがあるので注意すること. 患者向け医薬品ガイド:無し 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	特になし
6. 包装	マイコスポール <sup>®</sup> クリーム1%:10g×10, 10g×20, 10g×50 マイコスポール <sup>®</sup> 外用液1% :10mL×10, 10mL×20
7. 容器の材質	マイコスポール <sup>®</sup> クリーム1% チューブ:アルミニウム キャップ:ポリエチレン(PE) マイコスポール <sup>®</sup> 外用液1% ボトル:ガラス キャップ:ポリプロピレン(PP) 中 栓:ポリエチレン(PE)
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬:マリンゾールクリーム1%, 他 同 効 薬:クロトリマゾール, テルビナフィン塩酸塩, ブテナフィン塩酸塩

9. 国際誕生年月日

マイコスポール<sup>®</sup>クリーム 1%

1982年11月30日

マイコスポール<sup>®</sup>外用液 1%

1982年11月30日

10. 製造販売承認年月日及び

承認番号

マイコスポール<sup>®</sup>クリーム 1% :

製造販売承認年月日 : 2009年5月8日 (販売名変更による)

承認番号 : 22100AMX00734000

マイコスポール<sup>®</sup>外用液 1% :

製造販売承認年月日 : 2009年5月8日 (販売名変更による)

承認番号 : 22100AMX00733000

11. 薬価基準収載年月日

マイコスポール<sup>®</sup>クリーム 1% (新販売名) : 2009年9月25日

マイコスポール<sup>®</sup>クリーム (旧販売名) : 1986年8月25日

経過措置期間終了 : 2010年6月

マイコスポール<sup>®</sup>外用液 1% (新販売名) : 2009年9月25日

マイコスポール<sup>®</sup>液 (旧販売名) : 1986年8月25日

経過措置期間終了 : 2010年6月

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

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

マイコスポール<sup>®</sup>クリーム 1%, マイコスポール<sup>®</sup>外用液 1% :

再審査結果通知年月日 : 1992年12月2日 (薬発 1168号)

薬事法第14条第2項各号のいずれの承認拒否事由にも該当しない

14. 再審査期間

マイコスポール<sup>®</sup>クリーム 1%, マイコスポール<sup>®</sup>外用液 1% :

1986年3月1日~1992年2月29日

15. 投薬期間制限医薬品に

関する情報

本剤は厚生労働省告示第99号 (平成14年3月18日付) による「投与期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9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
マイコスポール <sup>®</sup> クリーム 1%	106591601	2655708N1261	620659101
マイコスポール <sup>®</sup> 外用液 1%	106604301	2655708Q1179	620660401

17. 保険給付上の注意

## X I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) Bifonazole 研究班 : 西日本皮膚科 46(2), 609-614 (1984) B062782
- 2) Bifonazole 研究班 : 西日本皮膚科 45(5), 827-838 (1983) B062780
- 3) Vena GA et al. : Mykosen 26(8), 415-420 (1983) B062776
- 4) Privat Y et al. : in proceedings of International Antifungal Symposium, Tokyo, 136-140 (1982) B066763
- 5) Panconesi E et al. : International Antifungal Symposium, Tokyo, 129-135 (1982) B066759
- 6) 平谷民雄 他 : Chemotherapy 32(11), 829-841 (1984) B061540
- 7) Yamaguchi H et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 33(I), Nr. 4, 546-551 (1983) B062777
- 8) Plempel M et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 33(I), Nr. 4, 517-524 (1983) B062773
- 9) Osumi M : Dermatologica 169(sup1), 19-31 (1984) B062820
- 10) Barug D et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 33(I), Nr. 4, 524-537 (1983) B062765
- 11) Plempel M et al. : in proceedings of International Antifungal Symposium, Tokyo, 29-36 (1982) B066762
- 12) Patzacke K et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 33(I), Nr. 5, 745-750 (1983) B062771
- 13) 金戸 洋 他 : 応用薬理 27(5), 885-897 (1984) B062817
- 14) 清水康資 他 : 応用薬理 28(1), 23-44 (1984) B062788

### 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

マイコスポール®クリーム 1%はギリシャ、トルコ、スペイン等 11 カ国で、マイコスポール®外用液 1%はギリシャ等 4 カ国で発売されている（\*OTC 医薬品は除く、2018 年 12 月現在）。

国名	ギリシャ
販売名	Mycospor(R) κρέμα 1%
剤形・規格	Bifonazole 1%クリーム
承認年月日	1987 年 12 月 7 日
効能・効果	皮膚真菌症
用法・用量	1 日 1 回、就寝前に塗布

国名	ギリシャ
販売名	Mycospor(R) δερματικό διάλυμα 1%
剤形・規格	Bifonazole 1%液
承認年月日	1987 年 12 月 7 日
効能・効果	皮膚真菌症
用法・用量	1 日 1 回、就寝前に塗布

### 2. 海外における臨床支援情報

#### 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊娠、産婦、授乳婦への使用」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。

#### 妊娠、産婦、授乳婦等への使用

- 1) 妊娠（3 ヶ月以内）又は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。〕
- 2) 授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔動物実験（ラット静脈内投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

#### 妊婦への投与に対する海外情報（オーストラリア分類）

オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準では、カテゴリーB3 と評価されている（2019 年 5 月現在）。

#### オーストラリア分類

(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3: 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 have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

### 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/>