

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（2008）に準拠して作成 [一部 2018（2019 年更新版）に準拠]

外用抗真菌剤

日本薬局方 **ケトコナゾールクリーム**
ニゾラル[®]クリーム2%
 Nizoral[®]Cream 2%

剤形	クリーム剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1g中日局ケトコナゾール20mg含有
一般名	和名：ケトコナゾール（JAN） 洋名：ketoconazole（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：2007年3月6日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年6月15日（販売名変更による） 発売年月日：1993年12月1日
開発・製造販売 （輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター フリーダイヤル：0120-183-275 FAX：0120-275-831 （土・日・祝日および会社休日を除く） 医薬品情報サイト： https://www.janssenpro.jp

本IFは2021年11月改訂（第1版）の添付文書の記載に基づき改訂した。
 最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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A4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用となる。

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

「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使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。

(2008年9月)

目次

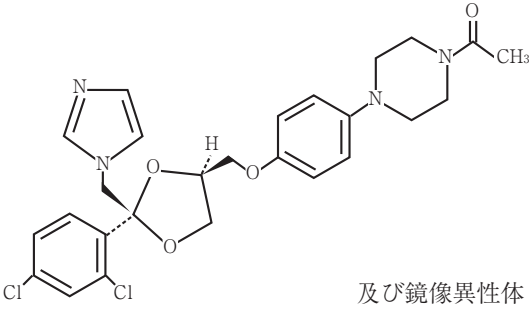
I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
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	6
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
8. 溶出性	6
9. 生物学的試験法	6
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
11. 製剤中の有効成分の定量法	6
12. 力価	6
13. 混入する可能性のある夾雑物	6
14. 治療上注意が必要な容器に関する情報	6
15. 刺激性	6
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	7
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	10
2. 薬理作用	10
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	16
2. 薬物速度論的パラメータ	16
3. 吸収	16
4. 分布	18
5. 代謝	18
6. 排泄	19
7. 透析等による除去率	19

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	20
2. 禁忌内容とその理由	20
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	20
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	20
5. 重要な基本的注意とその理由	20
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	20
7. 相互作用	21
8. 副作用	21
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
10. 過量投与	22
11. 適用上の注意	22
12. その他の注意	22
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	23
2. 毒性試験	23
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	25
2. 有効期間又は使用期限	25
3. 貯法・保存条件	25
4. 薬剤取扱い上の注意点	25
5. 承認条件等	25
6. 包装	25
7. 容器の材質	25
8. 同一成分・同効薬	25
9. 国際誕生年月日	25
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
11. 薬価基準収載年月日	25
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	25
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	25
14. 再審査期間	25
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	25
16. 各種コード	25
17. 保険給付上の注意	26
XI. 文献	
1. 引用文献	27
2. その他の参考文献	27
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	28
2. 海外における臨床支援情報	28
XIII. 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	29
2. その他の関連資料	29

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	<p>ケトコナゾールは、1976年にベルギー ヤンセン社で合成されたイミダゾール系抗真菌剤である。ニゾラール®クリームは、この高い抗真菌活性を有するケトコナゾールを外用製剤として開発されたクリーム剤であり、角質層への浸透性及び親和性に優れている。本邦においても、1988年より臨床試験が実施され、白癬、皮膚カンジダ症及び癬癩に対して1日1回塗布で高い臨床効果が認められ、1993年10月に承認された。</p> <p>また、好脂性の癬癩菌である<i>Pityrosporum</i>属 (<i>Malassezia furfur</i>) は、脂漏性皮膚炎の発症に関与していると考えられ、海外では1980年代半ばよりケトコナゾールの外用製剤による臨床試験が実施され、脂漏性皮膚炎に対する効能効果が承認されている。本邦においても、1992年よりニゾラール®クリームの脂漏性皮膚炎に対する臨床試験が実施され、1997年7月に効能効果が追加承認された。</p> <p>ニゾラール®クリームは、外用抗真菌剤として初めて脂漏性皮膚炎の適応を取得した薬剤である。ニゾラール®クリーム2%は、医療事故防止対策に伴う販売名変更が2007年3月に承認された。全ての効能又は効果について再審査が終了し、2003年3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。</p>
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	<ol style="list-style-type: none">1. 脂漏性皮膚炎に適応を有する初めての外用抗真菌剤である。2. 高い抗真菌活性により、白癬、皮膚カンジダ症、癬癩に優れた臨床効果を示す。（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照）3. 角質層へ良好な移行と貯留性を示す。（「VII. 薬物動態に関する項目 3. 吸収」の項参照）4. 副作用（「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） 総症例6,346例中、副作用は224例（3.53%）に計300件が認められた。その主なものは接触皮膚炎97件（1.5%）、そう痒55件（0.9%）、投与部位発赤43件（0.7%）、投与部位刺激感30件（0.5%）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 ニゾラール®クリーム2% (2) 洋名 Nizoral® Cream 2% (3) 名称の由来 外国での販売名に準じた。
2. 一般名	(1) 和名 (命名法) ケトコナゾール (JAN) (2) 洋名 (命名法) ketoconazole (JAN、INN) (3) ステム 全身抗真菌薬 (ミコナゾール誘導体) : -conazole
3. 構造式又は示性式	 <p style="text-align: right;">及び鏡像異性体</p>
4. 分子式及び分子量	分子式 : C ₂₆ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₄ 分子量 : 531.43
5. 化学名 (命名法)	1-Acetyl-4-(4-[(2 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i>)-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy] phenyl) piperazine (IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	R41400 (ヤンセン社の化合物番号)
7. CAS 登録番号	65277-42-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

<p>1. 物理化学的性質</p>	<p>(1) 外観・性状 白色～淡黄白色の粉末で、においはない。</p> <p>(2) 溶解性</p> <table border="1" data-bbox="408 349 1453 734"> <thead> <tr> <th>溶 媒</th> <th colspan="2">1gを溶解するのに要する溶媒量 (mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>酢酸 (100)</td> <td>2</td> <td>(溶けやすい)</td> </tr> <tr> <td>クロロホルム</td> <td>2</td> <td>(溶けやすい)</td> </tr> <tr> <td>メタノール</td> <td>14.6</td> <td>(やや溶けやすい)</td> </tr> <tr> <td>エタノール (99.5)</td> <td>45.8</td> <td>(やや溶けにくい)</td> </tr> <tr> <td>アセトン</td> <td>226</td> <td>(溶けにくい)</td> </tr> <tr> <td>2-プロパノール</td> <td>662</td> <td>(溶けにくい)</td> </tr> <tr> <td>ジエチルエーテル</td> <td>>10,000</td> <td>(ほとんど溶けない)</td> </tr> <tr> <td>水</td> <td>>10,000</td> <td>(ほとんど溶けない)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(3) 吸湿性 ほとんど吸湿性を示さない。</p> <p>(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 融点：148～152℃</p> <p>(5) 酸塩基解離定数 pKa¹=3.03 (ピペラジン部分) pKa²=6.19 (イミダゾール環)</p> <p>(6) 分配係数 オクタノール/水：log P=3.78</p> <p>(7) その他の主な示性値 旋光度：2個の不斉炭素があるが光学異性体の等量混合物であり、旋光性は示さない。</p>	溶 媒	1gを溶解するのに要する溶媒量 (mL)		酢酸 (100)	2	(溶けやすい)	クロロホルム	2	(溶けやすい)	メタノール	14.6	(やや溶けやすい)	エタノール (99.5)	45.8	(やや溶けにくい)	アセトン	226	(溶けにくい)	2-プロパノール	662	(溶けにくい)	ジエチルエーテル	>10,000	(ほとんど溶けない)	水	>10,000	(ほとんど溶けない)																								
溶 媒	1gを溶解するのに要する溶媒量 (mL)																																																			
酢酸 (100)	2	(溶けやすい)																																																		
クロロホルム	2	(溶けやすい)																																																		
メタノール	14.6	(やや溶けやすい)																																																		
エタノール (99.5)	45.8	(やや溶けにくい)																																																		
アセトン	226	(溶けにくい)																																																		
2-プロパノール	662	(溶けにくい)																																																		
ジエチルエーテル	>10,000	(ほとんど溶けない)																																																		
水	>10,000	(ほとんど溶けない)																																																		
<p>2. 有効成分の各種条件下における安定性</p>	<p style="text-align: center;">各種条件下における安定性</p> <table border="1" data-bbox="408 1182 1453 1960"> <thead> <tr> <th colspan="2">試験項目</th> <th>保存条件</th> <th>保存容器</th> <th>保存期間</th> <th>結 果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">長期保存試験</td> <td>室 温</td> <td>褐色びん (気密状態)</td> <td>6、12、18、24、 30、36、42ヵ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">苛 酷 試 験</td> <td rowspan="2">加 温 試 験</td> <td>40℃</td> <td rowspan="2">褐色びん (気密状態)</td> <td>6ヵ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>60℃</td> <td>30日間</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">加 湿 試 験</td> <td>25℃、75%RH</td> <td rowspan="2">褐色びん (開放状態)</td> <td>6ヵ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>40℃、75%RH</td> <td>3ヵ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ばっ 光 試 験</td> <td>室内散光 (1,000Lux)</td> <td rowspan="2">無色びん (気密状態)</td> <td>3ヵ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>キセノンランプ (約120,000Lux)</td> <td>3ヵ月</td> <td>外観にわずかな黄褐色化を認めたとしたが、その他の項目には変化を認めなかった。</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">注) 溶 液 状 態 で の 安 定 性</td> <td rowspan="2">加 湿 試 験</td> <td>25℃</td> <td rowspan="2">褐色アンプル (密 封)</td> <td>3日間</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>40℃</td> <td>3日間</td> <td>pH2で外観黄褐色化、含量低下及び分解物を認めた。</td> </tr> <tr> <td>ばっ 光 試 験</td> <td>室内散光 (1,000Lux)</td> <td>無色アンプル (密 封)</td> <td>3日間</td> <td>pH2でわずかに黄褐色化及びわずかな分解物を認めた。ここでの分解物は、加水分解によりアセチル基の離脱したものであった。</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) pH2、4、6及び8に調整した10mg/mLの溶液又は懸濁液について検討した (本品はアルカリ水に溶けないのでpH8までとした)。</p>	試験項目		保存条件	保存容器	保存期間	結 果	長期保存試験		室 温	褐色びん (気密状態)	6、12、18、24、 30、36、42ヵ月	変化なし	苛 酷 試 験	加 温 試 験	40℃	褐色びん (気密状態)	6ヵ月	変化なし	60℃	30日間	変化なし	加 湿 試 験	25℃、75%RH	褐色びん (開放状態)	6ヵ月	変化なし	40℃、75%RH	3ヵ月	変化なし	ばっ 光 試 験	室内散光 (1,000Lux)	無色びん (気密状態)	3ヵ月	変化なし	キセノンランプ (約120,000Lux)	3ヵ月	外観にわずかな黄褐色化を認めたとしたが、その他の項目には変化を認めなかった。	注) 溶 液 状 態 で の 安 定 性	加 湿 試 験	25℃	褐色アンプル (密 封)	3日間	変化なし	40℃	3日間	pH2で外観黄褐色化、含量低下及び分解物を認めた。	ばっ 光 試 験	室内散光 (1,000Lux)	無色アンプル (密 封)	3日間	pH2でわずかに黄褐色化及びわずかな分解物を認めた。ここでの分解物は、加水分解によりアセチル基の離脱したものであった。
試験項目		保存条件	保存容器	保存期間	結 果																																															
長期保存試験		室 温	褐色びん (気密状態)	6、12、18、24、 30、36、42ヵ月	変化なし																																															
苛 酷 試 験	加 温 試 験	40℃	褐色びん (気密状態)	6ヵ月	変化なし																																															
		60℃		30日間	変化なし																																															
	加 湿 試 験	25℃、75%RH	褐色びん (開放状態)	6ヵ月	変化なし																																															
		40℃、75%RH		3ヵ月	変化なし																																															
ばっ 光 試 験	室内散光 (1,000Lux)	無色びん (気密状態)	3ヵ月	変化なし																																																
	キセノンランプ (約120,000Lux)		3ヵ月	外観にわずかな黄褐色化を認めたとしたが、その他の項目には変化を認めなかった。																																																
注) 溶 液 状 態 で の 安 定 性	加 湿 試 験	25℃	褐色アンプル (密 封)	3日間	変化なし																																															
		40℃		3日間	pH2で外観黄褐色化、含量低下及び分解物を認めた。																																															
	ばっ 光 試 験	室内散光 (1,000Lux)	無色アンプル (密 封)	3日間	pH2でわずかに黄褐色化及びわずかな分解物を認めた。ここでの分解物は、加水分解によりアセチル基の離脱したものであった。																																															

<p>2. 有効成分の各種条件下における安定性 (つづき)</p>	<p>強制分解による生成物</p> <p>本品に1N HCl、水あるいは1N NaOHを加えて、それぞれ10mg/mLとしてアンプルに封入し、100℃で4～24時間加熱を行った。酸性条件では、まず分解物Iが生成し、ついで分解物IIが生成した。一方、塩基性条件では分解物Iが少量生成し、水懸濁液ではほとんど分解物を認めなかった。</p> <div style="text-align: center;"> <p>ケトコナゾール</p> <p>酸性又は塩基性</p> <p>加熱</p> <p>分解物 I</p> <p>酸性加熱</p> <p>分解物 II</p> </div>
<p>3. 有効成分の確認試験法</p>	<p>(1) 3級アミンのクエン酸・酢酸試液による呈色反応</p> <p>(2) 紫外吸収スペクトル</p> <p>(3) 赤外吸収スペクトル</p> <p>(4) 炎色反応によるClの確認</p>
<p>4. 有効成分の定量法</p>	<p>(1) 0.1N過塩素酸による非水滴法</p> <p>(2) 液体クロマトグラフ法</p>

IV. 製剤に関する項目

<p>1. 剤形</p>	<p>(1) 投与経路 経皮</p> <p>(2) 剤形の区別、規格及び性状 1g中日局ケトコナゾール20mgを含有する白色の均一なクリーム剤</p> <p>(3) 製剤の物性 該当資料なし</p> <p>(4) 識別コード JK902 (チューブに表示)</p> <p>(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等 該当資料なし</p> <p>(6) 無菌の有無 本剤は無菌製剤ではない</p>
<p>2. 製剤の組成</p>	<p>(1) 有効成分（活性成分）の含量 1g中日局ケトコナゾール20mg含有（2%）</p> <p>(2) 添加物 溶剤：1,3-ブチレングリコール 基剤：セタノール、D-ソルビトール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、ハードファット、モノステアリン酸ソルビタン 乳化剤：ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシエチレンセチルエーテル 抗酸化剤：乾燥亜硫酸ナトリウム 消泡剤：シリコン樹脂</p> <p>(3) 添付溶解液の組成及び容量 該当しない。</p>
<p>3. 用時溶解して使用する製剤の調製法</p>	<p>該当しない。</p>
<p>4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意</p>	<p>該当しない。</p>

5. 製剤の各種条件下における安定性	各種条件下における安定性				
	試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
	長期保存試験	室温	チューブ ^{注1)}	6、12、18、24、30ヵ月	30ヵ月保存でわずかな外観変化を認めたが、24ヵ月保存では、いずれの項目にも変化を認めず安定であった。
苛酷試験	加温試験	30℃	チューブ ^{注1)}	2、4、6ヵ月	いずれの項目にも変化を認めず安定であった。
		40℃	チューブ ^{注1)}	2、4、6ヵ月	いずれもわずかに外観変化(微赤色化)を認めたが、他の項目には変化を認めなかった。
	ばっ光試験	太陽光	非包装 ^{注2)}	1、2、3日	外観変化(微赤色化)は認められたが、他の項目は変化を認めなかった。
	サイクル試験 ^{注3)}	5℃	チューブ ^{注1)}	1、2、3サイクル	いずれの項目も変化を認めず安定であった。
40℃		1、2、3サイクル			
※試験項目：外観、含量、確認試験、純度試験 注1) アルミニウムチューブ(内面エポキシ樹脂コーティング)で包装したもの 注2) ガラス製のシャーレにクリームを入れ、ポリ塩化ビニリデン製のフィルムで覆いしたもの 注3) 5℃1週/40℃1週間を1サイクルで実施					
6. 溶解後の安定性	該当しない。				
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	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	(1) 3級アミンのクエン酸・酢酸試液による呈色反応 (2) 紫外吸収スペクトル (3) 薄層クロマトグラフ法				
11. 製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフ法				
12. 力価	化合物全体による。				
13. 混入する可能性のある夾雑物	なし				
14. 治療上注意が必要な容器に関する情報	該当しない。				
15. 刺激性	健康成人において、クローズドパッチテスト及び光パッチテストを行った結果、皮膚刺激指数は許容範囲内であり、光過敏性も認められなかった。				
16. その他	該当しない。				

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	<p>下記の皮膚真菌症の治療</p> <p>○白癬：足白癬、体部白癬、股部白癬</p> <p>○皮膚カンジダ症：指間糜爛症、間擦疹（乳児寄生菌性紅斑を含む）</p> <p>○癬風</p> <p>○脂漏性皮膚炎</p>																																																
2. 用法及び用量	<p>〈白癬、皮膚カンジダ症、癬風〉</p> <p>白癬、皮膚カンジダ症、癬風に対しては、1日1回患部に塗布する。</p> <p>〈脂漏性皮膚炎〉</p> <p>脂漏性皮膚炎に対しては、1日2回患部に塗布する。</p>																																																
3. 臨床成績	<p>(1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）</p> <p>該当しない。</p> <p>(2) 臨床効果</p> <p>1) 〈白癬、皮膚カンジダ症、癬風〉国内臨床試験^{1) 2)}</p> <p>白癬、皮膚カンジダ症、癬風（1日1回塗布）に対する、比較試験を含む合計245例において、以下の臨床効果が示された。また、比較試験により本剤の有用性が認められた。</p> <table border="1" data-bbox="411 831 1449 1290"> <thead> <tr> <th>疾患名</th> <th>菌陰性化率 (菌陰性化症例数/症例数)</th> <th>有効率 (有効以上症例数/症例数)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>足白癬</td> <td>76.9% (70/91)</td> <td>71.4% (65/91)</td> </tr> <tr> <td>体部白癬</td> <td>80.9% (38/47)</td> <td>80.9% (38/47)</td> </tr> <tr> <td>股部白癬</td> <td>97.3% (36/37)</td> <td>94.6% (35/37)</td> </tr> <tr> <td>カンジダ性間擦疹</td> <td>93.8% (15/16)</td> <td>93.8% (15/16)</td> </tr> <tr> <td>カンジダ性指間糜爛症</td> <td>91.7% (11/12)</td> <td>91.7% (11/12)</td> </tr> <tr> <td>乳児寄生菌性紅斑</td> <td>100% (8/8)</td> <td>100% (8/8)</td> </tr> <tr> <td>癬風</td> <td>100% (34/34)</td> <td>97.1% (33/34)</td> </tr> </tbody> </table> <p>2) 〈脂漏性皮膚炎〉国内臨床試験^{3) ~7)}</p> <p>脂漏性皮膚炎（1日2回塗布）148例において、以下の臨床効果が示された。</p> <table border="1" data-bbox="411 1391 1449 1514"> <thead> <tr> <th>疾患名</th> <th>菌陰性化率 (菌陰性化症例数/症例数)</th> <th>改善率 (改善以上症例数/症例数)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>脂漏性皮膚炎</td> <td>71.4% (15/21)</td> <td>79.1% (117/148)</td> </tr> </tbody> </table> <p>また原因菌別の成績は次の通りであった。</p> <table border="1" data-bbox="411 1576 1449 1872"> <thead> <tr> <th>真菌種</th> <th>真菌学的効果（菌陰性化率）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Trichophyton rubrum</i></td> <td>90 / 106 (84.9%)</td> </tr> <tr> <td><i>Trichophyton mentagrophytes</i></td> <td>22 / 30 (73.3%)</td> </tr> <tr> <td><i>Epidermophyton floccosum</i></td> <td>2 / 2</td> </tr> <tr> <td><i>Microsporum canis</i></td> <td>1 / 1</td> </tr> <tr> <td><i>Candida albicans</i></td> <td>7 / 7</td> </tr> <tr> <td><i>Candida</i> spp.</td> <td>30 / 32 (93.8%)</td> </tr> <tr> <td><i>Malassezia furfur</i></td> <td>38 / 38 (100%)</td> </tr> <tr> <td><i>Pityrosporum</i> spp.^{注)}</td> <td>16 / 23 (69.6%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 脂漏性皮膚炎患者から分離</p>	疾患名	菌陰性化率 (菌陰性化症例数/症例数)	有効率 (有効以上症例数/症例数)	足白癬	76.9% (70/91)	71.4% (65/91)	体部白癬	80.9% (38/47)	80.9% (38/47)	股部白癬	97.3% (36/37)	94.6% (35/37)	カンジダ性間擦疹	93.8% (15/16)	93.8% (15/16)	カンジダ性指間糜爛症	91.7% (11/12)	91.7% (11/12)	乳児寄生菌性紅斑	100% (8/8)	100% (8/8)	癬風	100% (34/34)	97.1% (33/34)	疾患名	菌陰性化率 (菌陰性化症例数/症例数)	改善率 (改善以上症例数/症例数)	脂漏性皮膚炎	71.4% (15/21)	79.1% (117/148)	真菌種	真菌学的効果（菌陰性化率）	<i>Trichophyton rubrum</i>	90 / 106 (84.9%)	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	22 / 30 (73.3%)	<i>Epidermophyton floccosum</i>	2 / 2	<i>Microsporum canis</i>	1 / 1	<i>Candida albicans</i>	7 / 7	<i>Candida</i> spp.	30 / 32 (93.8%)	<i>Malassezia furfur</i>	38 / 38 (100%)	<i>Pityrosporum</i> spp. ^{注)}	16 / 23 (69.6%)
疾患名	菌陰性化率 (菌陰性化症例数/症例数)	有効率 (有効以上症例数/症例数)																																															
足白癬	76.9% (70/91)	71.4% (65/91)																																															
体部白癬	80.9% (38/47)	80.9% (38/47)																																															
股部白癬	97.3% (36/37)	94.6% (35/37)																																															
カンジダ性間擦疹	93.8% (15/16)	93.8% (15/16)																																															
カンジダ性指間糜爛症	91.7% (11/12)	91.7% (11/12)																																															
乳児寄生菌性紅斑	100% (8/8)	100% (8/8)																																															
癬風	100% (34/34)	97.1% (33/34)																																															
疾患名	菌陰性化率 (菌陰性化症例数/症例数)	改善率 (改善以上症例数/症例数)																																															
脂漏性皮膚炎	71.4% (15/21)	79.1% (117/148)																																															
真菌種	真菌学的効果（菌陰性化率）																																																
<i>Trichophyton rubrum</i>	90 / 106 (84.9%)																																																
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	22 / 30 (73.3%)																																																
<i>Epidermophyton floccosum</i>	2 / 2																																																
<i>Microsporum canis</i>	1 / 1																																																
<i>Candida albicans</i>	7 / 7																																																
<i>Candida</i> spp.	30 / 32 (93.8%)																																																
<i>Malassezia furfur</i>	38 / 38 (100%)																																																
<i>Pityrosporum</i> spp. ^{注)}	16 / 23 (69.6%)																																																

<p>3. 臨床成績 (つづき)</p>	<p>(3) 臨床薬理試験：忍容性試験</p> <p>1) 健康成人に対する単回塗布試験⁸⁾ 健康成人6例に対して、ケトコナゾールクリーム5gを背部の皮膚に塗布し、ガーゼで被覆し12時間放置した時、皮膚症状及び臨床検査所見において、特に問題となる所見は認められなかった。</p> <p>2) 皮膚刺激性⁹⁾ 皮膚刺激性を検討するため、健康成人30例に対して、クローズドパッチテスト及び光パッチテストを実施した。その結果、クローズドパッチテストでは、ケトコナゾールクリームにより紅斑が1例、僅かな紅斑が2例に認められ、皮膚刺激指数は6.7であった。また、光過敏反応は認められなかった。</p> <p>(4) 探索的試験：用量反応探索試験</p> <p>1) 承認時¹⁾ 白癬、皮膚カンジダ症、癬癩を対象とし、1%及び2%ケトコナゾールクリームによる至適濃度設定試験を実施した。投与期間は、手・足白癬は4週間、生毛部白癬、皮膚カンジダ症、癬癩は2週間とした。その結果、真菌学的効果では同等であり、皮膚症状改善度及び総合臨床効果では2%クリームが優れていた。特に、白癬の効果判定に最適とされる生毛部白癬において2%クリームが有意に優れていた。また、2%クリームでは副作用がみられなかった。更に、海外において2%クリームの有用性が認められ臨床に用いられていることを総合的に考慮し、2%クリームが至適濃度であると考えられた。</p> <p>2) 効能効果追加時（脂漏性皮膚炎）⁴⁾ 脂漏性皮膚炎を対象とし、1日1回塗布と1日2回塗布による至適塗布回数設定試験を二重盲検左右比較試験により実施した。その結果、最終全般改善度は同等であったが、1週後及び2週後における改善度では、2回群が有意に優れていた。このことより、2回群の方が早期改善が期待できる。また、副作用は両群とも同一の症状であり、用量依存的な傾向は認められなかった。更に、海外において脂漏性皮膚炎に対する塗布回数が主に1日2回であることを考慮し、1日2回が適切な用法であると考えられた。</p> <p>(5) 検証的試験</p> <p>1) 無作為化並行用量反応試験 該当資料なし</p> <p>2) 比較試験 該当資料なし</p> <p>3) 安全性試験^{6),7)} 脂漏性皮膚炎に対し、本剤1日2回塗布、8週間投与による長期投与試験を実施した。その結果、最終全般改善度において、4週後の改善率よりも高い治癒・改善率が得られ、治療が長期に及ぶ場合にも有効であることが示された。また、長期投与によっても安全性が示された。</p> <p>4) 患者・病態別試験 該当資料なし</p>
--------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3. 臨床成績
(つづき)

(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)

①白癬、皮膚カンジダ症、癬風

使用成績調査における有効性集計対象症例4,272例における、各疾患別の有効率は以下の通りであった。

疾患名		臨床効果 [有効以上症例数/症例数(有効率)]
白癬	足白癬	2,166 / 2,709 (80.0%)
	体部白癬	504 / 532 (94.7%)
	股部白癬	350 / 367 (95.4%)
皮膚カンジダ症	指間糜爛症	90 / 100 (90.0%)
	間擦疹	226 / 237 (95.4%)
	乳児寄生菌性紅斑	151 / 162 (93.2%)
癬風		150 / 165 (90.9%)

副作用については、Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 8.副作用 ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧の項参照。

②脂漏性皮膚炎

使用成績調査における有効性集計対象症例1,097例における改善率は以下の通りであった。

疾患名	臨床効果 [改善以上症例数/症例数(改善率)]
脂漏性皮膚炎	723 / 1,097 (65.9%)

副作用については、Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 8.副作用 ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧の項参照。

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

<p>1. 薬理的に関連する化合物又は化合物群</p>	<p>イミダゾール系化合物（ミコナゾール、ビホナゾール、クロトリマゾールなど） トリアゾール系化合物（イトラコナゾール、フルコナゾール）</p>																																																																																												
<p>2. 薬理作用</p>	<p>(1) 作用部位・作用機序¹⁰⁾ 作用部位：真菌の細胞膜の主要構成脂質であるエルゴステロールの生合成酵素（チトクロームP450） 作用機序：真菌細胞膜の主要構成成分であるエルゴステロールはその前駆体であるラノステロールの酸化的脱メチル反応によって合成される。真菌のチトクロームP450はこの反応を触媒する酵素である。ケトコナゾールは、このチトクロームP450の酵素結合部位を遮断することにより、エルゴステロールの欠乏が生じる結果、細胞膜の正常な機能が失われ、これが真菌発育阻止をもたらす。</p> <div style="text-align: center;"> <p>アセチル-CoA ↓ メバロン酸 → スクアレン ↓ ラノステロール → エルゴステロール チトクロームP450 ↑ ケトコナゾール</p> </div> <p>(2) 薬効を裏付ける試験成績</p> <p>1) 抗真菌活性 (in vitro)</p> <p>① 各種病原真菌に対する抗真菌活性¹¹⁾</p> <table border="1" data-bbox="400 1173 1447 1536"> <thead> <tr> <th rowspan="2">真菌種</th> <th rowspan="2">試験株数</th> <th colspan="4">感受性を示した菌株数 (μg/mL)</th> <th rowspan="2">幾何平均MIC (μg/mL)</th> </tr> <tr> <th>0.1</th> <th>1</th> <th>10</th> <th>100</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">皮膚糸状菌</td> <td><i>Trichophyton rubrum</i></td> <td>197</td> <td>68</td> <td>128</td> <td>1</td> <td>—</td> <td>0.46</td> </tr> <tr> <td><i>Trichophyton mentagrophytes</i></td> <td>69</td> <td>17</td> <td>30</td> <td>22</td> <td>—</td> <td>1.18</td> </tr> <tr> <td><i>Microsporum canis</i></td> <td>22</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>18</td> <td>—</td> <td>6.58</td> </tr> <tr> <td><i>Epidermophyton floccosum</i></td> <td>4</td> <td>4</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>0.10</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">酵母状真菌</td> <td><i>Candida albicans</i></td> <td>181</td> <td>31</td> <td>40</td> <td>106</td> <td>4</td> <td>2.87</td> </tr> <tr> <td><i>Pityrosporum ovale</i>^{注)}</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>0.10</td> </tr> <tr> <td><i>Pityrosporum pachydermatis</i></td> <td>6</td> <td>6</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>0.10</td> </tr> </tbody> </table> <p>培地：サブロー培地 (pH5.6) 注) enriched 培地 幾何平均MIC：MIC (最小発育阻止濃度) の幾何平均をとったもの</p> <p>② 各種抗真菌剤の皮膚糸状菌及び酵母に対する抗真菌活性の比較¹²⁾ (幾何平均MIC, μg/mL)</p> <table border="1" data-bbox="400 1653 1447 1850"> <thead> <tr> <th>真菌種</th> <th>菌株数</th> <th>接種菌量 (c.f.u.)</th> <th>KCZ</th> <th>MCZ</th> <th>BFZ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Trichophyton</i> spp.</td> <td>16</td> <td>4.3×10²</td> <td>0.34</td> <td>0.57</td> <td>0.22</td> </tr> <tr> <td><i>Microsporum</i> spp.</td> <td>12</td> <td>91</td> <td>0.33</td> <td>0.45</td> <td>0.35</td> </tr> <tr> <td><i>Epidermophyton floccosum</i></td> <td>6</td> <td>1.3×10²</td> <td>0.44</td> <td>0.11</td> <td>0.08</td> </tr> <tr> <td><i>Candida albicans</i></td> <td>17</td> <td>5.6×10²</td> <td>2.63</td> <td>0.58</td> <td>1.04</td> </tr> </tbody> </table> <p>培地：Kimmig 寒天培地 KCZ：ケトコナゾール、MCZ：ミコナゾール、BFZ：ビホナゾール</p>	真菌種	試験株数	感受性を示した菌株数 (μg/mL)				幾何平均MIC (μg/mL)	0.1	1	10	100	皮膚糸状菌	<i>Trichophyton rubrum</i>	197	68	128	1	—	0.46	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	69	17	30	22	—	1.18	<i>Microsporum canis</i>	22	0	4	18	—	6.58	<i>Epidermophyton floccosum</i>	4	4	—	—	—	0.10	酵母状真菌	<i>Candida albicans</i>	181	31	40	106	4	2.87	<i>Pityrosporum ovale</i> ^{注)}	1	1	—	—	—	0.10	<i>Pityrosporum pachydermatis</i>	6	6	—	—	—	0.10	真菌種	菌株数	接種菌量 (c.f.u.)	KCZ	MCZ	BFZ	<i>Trichophyton</i> spp.	16	4.3×10 ²	0.34	0.57	0.22	<i>Microsporum</i> spp.	12	91	0.33	0.45	0.35	<i>Epidermophyton floccosum</i>	6	1.3×10 ²	0.44	0.11	0.08	<i>Candida albicans</i>	17	5.6×10 ²	2.63	0.58	1.04
真菌種	試験株数			感受性を示した菌株数 (μg/mL)					幾何平均MIC (μg/mL)																																																																																				
		0.1	1	10	100																																																																																								
皮膚糸状菌	<i>Trichophyton rubrum</i>	197	68	128	1	—	0.46																																																																																						
	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	69	17	30	22	—	1.18																																																																																						
	<i>Microsporum canis</i>	22	0	4	18	—	6.58																																																																																						
	<i>Epidermophyton floccosum</i>	4	4	—	—	—	0.10																																																																																						
酵母状真菌	<i>Candida albicans</i>	181	31	40	106	4	2.87																																																																																						
	<i>Pityrosporum ovale</i> ^{注)}	1	1	—	—	—	0.10																																																																																						
	<i>Pityrosporum pachydermatis</i>	6	6	—	—	—	0.10																																																																																						
真菌種	菌株数	接種菌量 (c.f.u.)	KCZ	MCZ	BFZ																																																																																								
<i>Trichophyton</i> spp.	16	4.3×10 ²	0.34	0.57	0.22																																																																																								
<i>Microsporum</i> spp.	12	91	0.33	0.45	0.35																																																																																								
<i>Epidermophyton floccosum</i>	6	1.3×10 ²	0.44	0.11	0.08																																																																																								
<i>Candida albicans</i>	17	5.6×10 ²	2.63	0.58	1.04																																																																																								

2. 薬理作用
(つづき)

③各種抗真菌剤の*Malassezia furfur*に対する抗真菌活性の比較¹³⁾

薬剤	抗真菌活性	MIC ₅₀	MIC ₉₀	幾何平均MIC ($\mu\text{g/mL}$)
ケトコナゾール		0.8	1.6	0.51
ビホナゾール		6.3	50	8.1
ミコナゾール		6.3	100	14
クロトリマゾール		13	100	15

培地：Dixon寒天培地 (37℃、4日間培養)
試験株数：23 (臨床分離株)

2) 感染治療実験 (モルモット)

①各種実験的真菌感染モデルに対する濃度別治療効果¹¹⁾

*T. mentagrophytes*及び*M. canis*を感染させたモルモット、*C. albicans*を感染させた糖尿病モルモットに0.125~2%含有するケトコナゾール外用製剤を投与したところ、2%製剤では*T. mentagrophytes*に対して12例中12例で治癒が、*M. canis*に対して12例中10例で治癒が認められ、*C. albicans*に対しては6例中5例で治癒が認められた。

ケトコナゾール 濃度 (%)	正常モルモット						糖尿病モルモット		
	<i>T. mentagrophytes</i>			<i>M. canis</i>			<i>C. albicans</i>		
	例数	治癒	改善	例数	治癒	改善	例数	治癒	改善
対照	16	0	0	23	0	0	12	0	0
プラセボ	52	0	0	68	0	0	26	0	0
0.125	12	6	3	12	0	2	5	4	0
0.25	10	7	3	12	0	4	12	8	2
0.5	12	9	3	12	6	0	10	9	1
1	—	—	—	8	8	0	—	—	—
2	12	12	0	12	10	2	6	5	1

薬剤投与：実験的皮膚糸状菌症及び実験的皮膚カンジダ症に対して感染3日後より1日1回1g14日間経皮投与。

②実験的白癬モデル (ミクロスポルム感染) に対する治療効果¹⁴⁾

モルモット実験的ミクロスポルム症モデルに対し、2%ケトコナゾールクリームは1%ビホナゾールクリームより有意な差をもって治療効果が得られた (Kruskal-Wallis検定、 $p < 0.01$)。

薬剤	動物数					検定
	総数	治療効果				
		治癒	ほぼ治癒	改善	不変	
ケトコナゾールクリーム基剤	10	0	0	0	10	
2%ケトコナゾールクリーム	10	6	4	0	0	
1%ビホナゾールクリーム	10	0	4	6	0	

感染方法：*M. canis*を剪毛した正常モルモットの損傷背部に接種

薬剤投与：接種3日後より1日1回0.5g14日間経皮投与

検定法：Kruskal-Wallis検定、**： $p < 0.01$

2. 薬理作用
(つづき)

③実験的白癬モデル（トリコフィトン感染）に対する治療効果¹⁴⁾

モルモット実験的白癬モデルに対し、2%ケトコナゾールクリームと1%ピホナゾールクリームはケトコナゾールクリーム基剤より有意な差をもって治療効果が得られた(Kruskal-Wallis検定、 $p < 0.01$)。

薬 剤	動物数					検定
	総 数	治 療 効 果				
		治癒	ほぼ治癒	改善	不変	
ケトコナゾールクリーム基剤	10	0	0	0	10	
2%ケトコナゾールクリーム	10	4	2	4	0	
1%ピホナゾールクリーム	10	0	3	7	0	

感染方法： *T. mentagrophytes* を剪毛した正常モルモットの損傷背部に接種

薬剤投与：接種3日後より1日1回0.5g14日間経皮投与

検 定 法：Kruskal-Wallis検定、N.S.：有意差なし、**： $p < 0.01$

④実験的皮膚カンジダ症モデルに対する治療効果¹⁴⁾

モルモット実験的皮膚カンジダ症モデルに対し、2%ケトコナゾールクリームはすべてに治癒あるいはほぼ治癒が認められ、1%ピホナゾールクリームより有意な差をもって治療効果が得られた(Kruskal-Wallis検定、 $p < 0.01$)。

薬 剤	動物数					検定
	総 数	治 療 効 果				
		治癒	ほぼ治癒	改善	不変	
ケトコナゾールクリーム基剤	10	0	0	0	10	
2%ケトコナゾールクリーム	10	7	3	0	0	
1%ピホナゾールクリーム	10	0	4	0	6	

感染方法： *C. albicans* をアロキサン糖尿病モルモットの背部皮膚に接種

薬剤投与：接種3日後より1日1回0.5g14日間経皮投与

検 定 法：Kruskal-Wallis検定、*： $p < 0.05$ 、**： $p < 0.01$

2. 薬理作用
(つづき)

⑤実験的白癬モデルに対する治療効果¹⁵⁾

モルモット実験的白癬モデルに対して、2%ケトコナゾールローション及び2%ケトコナゾールクリームは菌接種後9日目（被験薬剤塗布3日目）以降、無処置対照群と比較して有意に皮膚病変の増悪を抑制した（ $p \leq 0.0006$ 及び $p \leq 0.0006$ 、Mann-WhitneyのU検定）。ローション剤とクリーム剤の間に統計学的に有意な差は認められなかった（ $p \geq 0.1704$ 、Mann-WhitneyのU検定）。

感染方法：皮膚角質層上部を剝離したモルモット背部に菌液（*Trichophyton mentagrophytes*）を接種。

薬剤投与：菌接種後7日目から20日目まで、4部位のそれぞれにローション剤、クリーム剤及びローション基剤を1部位あたり0.3g、1日1回塗布し、残りの1部位は無処置対照とした。

効果判定：肉眼的観察は毎日、被験薬剤塗布前に行い、感染局所の病変をスコア0～+4の5段階で評価・判定した。

<病変評価スコア>

0：局所病変が全く認められない状態

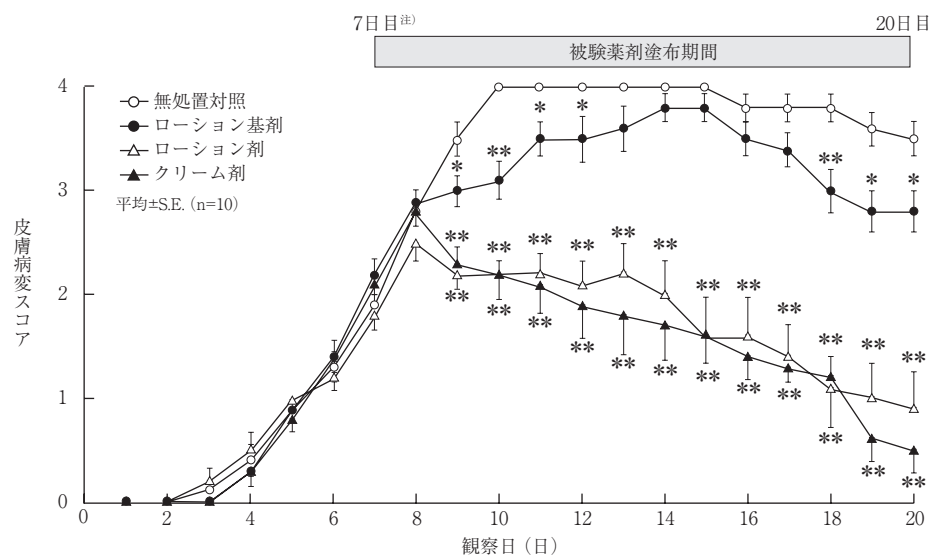
+1：少数個の小紅斑又は紅斑性小丘疹が島状に散在して認められる状態又は病変が軽快し新しい体毛が発育してきた状態

+2：紅斑が感染部位全体に広がり、表皮の剝離を伴う状態

+3：部分的に強い発赤、腫脹などの炎症症状がみられ、豊富に鱗屑が生じる状態

+4：肥厚した痂皮の形成、出血性糜爛又は潰瘍がみられる状態

モルモット実験的白癬モデルにおける皮膚病変スコアの経時的推移



注)：7日目の皮膚病変を観察した後に被験薬剤の塗布を開始

*： $p < 0.05$ 、**： $p < 0.01$ vs 無処置対照 (Mann-WhitneyのU検定)

N.S.：有意差なし ($p \geq 0.05$, Mann-WhitneyのU検定)、各観察日の皮膚病変スコアのローション剤とクリーム剤間における検定

2. 薬理作用
(つづき)

⑥実験的カンジダ症モデルに対する治療効果¹⁶⁾

モルモット実験的カンジダ症モデルに対して、2%ケトコナゾールローション及び2%ケトコナゾールクリームは菌接種後8日目(被験薬剤塗布4日目)以降、無処置対照群と比較して有意に皮膚病変の増悪を抑制した($p \leq 0.0033$ 及び $p \leq 0.0058$, Mann-WhitneyのU検定)。ローション剤とクリーム剤の間に統計学的に有意な差は認められなかった($p \geq 0.2548$, Mann-WhitneyのU検定)。

感染方法:皮膚角質層上部を剝離したアロキサンにより免疫抑制したモルモット背部に菌液(*Candida albicans*)を接種。

薬剤投与:菌接種後5日目から14日目まで、4部位のそれぞれにローション剤、クリーム剤及びローション基剤を1部位あたり0.3g、1日1回塗布し、残りの1部位は無処置対照とした。

効果判定:肉眼的観察は毎日、被験薬剤塗布前に行い、感染局所の病変をスコア0~+4の5段階で評価判定した。

< 病変評価スコア >

0 : 局所病変が全く認められない状態

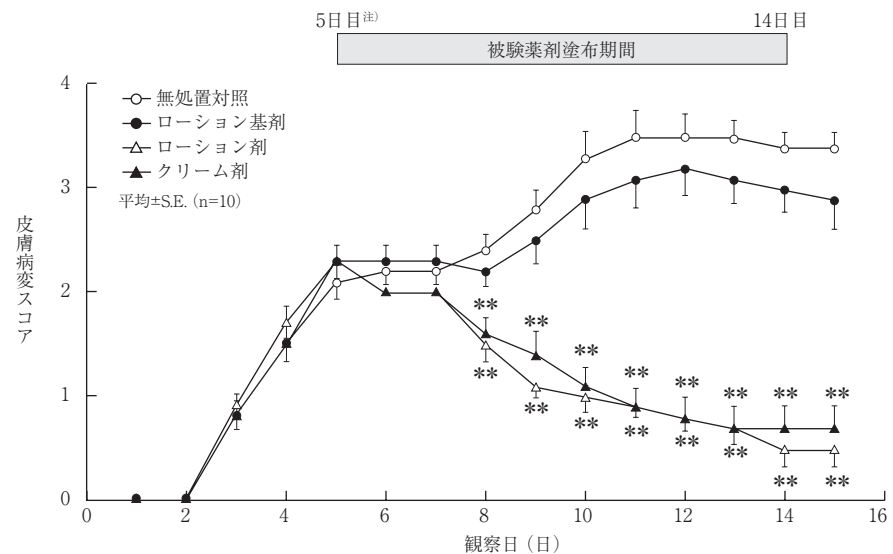
+1 : 少数個の小紅斑又は紅斑性小丘疹が島状に散在して認められる状態又は病変が軽快し新しい体毛が発育してきた状態

+2 : 紅斑が感染部位全体に広がり、表皮の剝離を伴う状態

+3 : 部分的に強い発赤、腫脹などの炎症症状がみられ、豊富に鱗屑が生じる状態

+4 : 肥厚した痂皮の形成、出血性糜爛又は潰瘍がみられる状態

モルモット実験的カンジダ症モデルにおける皮膚病変スコアの経時的推移



注) : 5日目の皮膚病変を観察した後に被験薬剤の塗布を開始

** : $p < 0.01$ vs 無処置対照 (Mann-WhitneyのU検定)

N.S. : 有意差なし ($p \geq 0.05$, Mann-WhitneyのU検定)、各観察日の皮膚病変スコアのローション剤とクリーム剤間における検定

3) 実験的脂漏性皮膚炎モデル (*Malassezia furfur* 塗布) に対する治療効果 (モルモット)¹⁷⁾

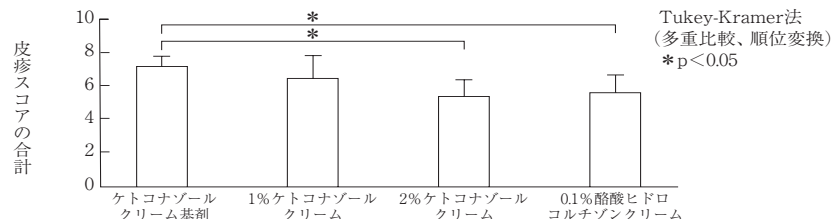
モルモットにおける*Malassezia furfur*死菌塗布皮膚炎に対し、2%ケトコナゾールクリームは0.1%酪酸ヒドロコルチゾンクリームと同様な皮膚炎症状の抑制が認められ、組織所見における表皮内炎症性浸潤細胞数の減少がみられた。

実験方法:ヘアレスモルモットの背部を4部位に区分し、1%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液で皮膚表面を洗浄し、脱脂綿で拭き落とし皮膚が乾燥した後に、それぞれの部位(3×3cm)に加熱殺菌した*M. furfur*の死菌浮遊液(滅菌蒸留水中33%の容量比で懸濁)約0.75mLを8時間間隔で1日2回8日間塗布した。

毎日1回目の死菌浮遊液塗布から4時間後に、被験薬剤(2%及び1%ケトコナゾールクリーム、ケトコナゾールクリーム基剤、0.1%酪酸ヒドロコルチゾンクリーム)を背部4部位に各々1日1回8日間塗布した。

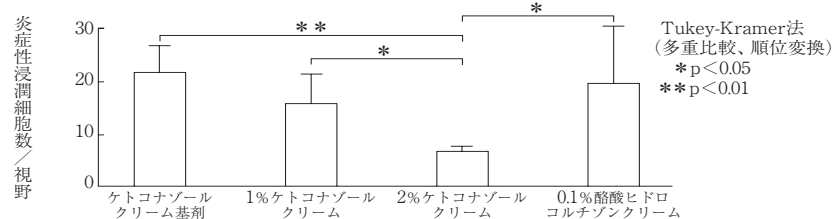
2. 薬理作用
(つづき)

①皮膚炎症に対する治療効果



8日目に各処置部位の病変部の紅斑、落屑、浸潤・肥厚の程度を各々0~4にスコア化した(0:なし、1:軽微、2:軽度、3:中等度、4:重度)。1匹毎のスコア合計(最大12)を算出し、薬剤処置毎に平均±S.D.を図示した。

②表皮内への炎症細胞の浸潤に対する抑制作用



8日目の皮膚組織標本についてリンパ球及び多形核白血球数を400倍の視野で計数し、薬剤処置毎に平均±S.D.を図示した。

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 抗真菌作用の持続効果 (モルモット)¹⁸⁾

モルモット実験的皮膚糸状菌症モデルに対し、2%ケトコナゾールクリームと1%ビホナゾールクリームの抗真菌作用の持続効果を検討するため、薬剤塗布72時間後に試験菌株を接種し、21日後に各部位での非治療部位に対する感染面積の減少率を算出したところ、ミクロスポルム感染では2%ケトコナゾールクリーム群は47%、1%ビホナゾールクリーム群は23%の感染面積の減少が認められた。同様にトリコフィトン感染では2%ケトコナゾールクリーム群は40%、1%ビホナゾールクリーム群は11%の感染面積の減少が認められた。

実験方法：モルモットの非損傷背部を4部位に区分し、3ヵ所には各々0.3gの被験薬剤(2%ケトコナゾールクリーム、1%ビホナゾールクリーム、ケトコナゾールクリーム基剤)を1回塗布した。被験薬剤塗布24、48、72時間後に試験菌株を接種し、接種後12、18、21日目に各部位での非治療部位に対する感染面積の減少率を算出し比較した。

①実験的白癬モデル (ミクロスポルム感染) に対する持続効果

薬 剤	治療部位の非治療部位に対する感染面積減少率(%, 10匹の平均値)								
	接種後12日目			接種後18日目			接種後21日目		
	24h ^{注)}	48h ^{注)}	72h ^{注)}	24h ^{注)}	48h ^{注)}	72h ^{注)}	24h ^{注)}	48h ^{注)}	72h ^{注)}
非治療	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ケトコナゾールクリーム基剤	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2%ケトコナゾールクリーム	49	36	31	50	45	45	63	65	47
1%ビホナゾールクリーム	28	33	31	46	29	18	55	40	23

注) 薬剤塗布後経過時間
感染菌: *M. canis*

②実験的白癬モデル (トリコフィトン感染) に対する持続効果

薬 剤	治療部位の非治療部位に対する感染面積減少率(%, 10匹の平均値)								
	接種後12日目			接種後18日目			接種後21日目		
	24h ^{注)}	48h ^{注)}	72h ^{注)}	24h ^{注)}	48h ^{注)}	72h ^{注)}	24h ^{注)}	48h ^{注)}	72h ^{注)}
非治療	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ケトコナゾールクリーム基剤	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2%ケトコナゾールクリーム	43	45	23	57	36	30	64	60	40
1%ビホナゾールクリーム	19	19	19	38	28	14	53	33	11

注) 薬剤塗布後経過時間
感染菌: *T. mentagrophytes*

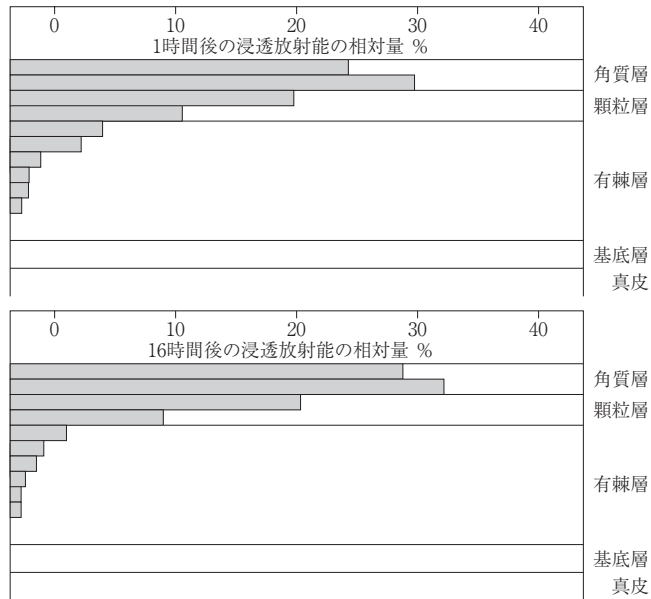
VII. 薬物動態に関する項目

<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 該当しない。</p> <p>(2) 最高血中濃度到達時間 該当しない。</p> <p>(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁸⁾ ケトコナゾールクリーム5g（ケトコナゾールとして100mg）を6例の健康成人男子の背部に12時間塗布し、経時的に血漿中未変化体濃度及び尿中未変化体濃度を測定した。血漿中濃度は全被験者におけるすべての検体において検出限界（1ng/mL）以下であった。</p> <p>(4) 中毒域 該当資料なし</p> <p>(5) 食事・併用薬の影響 該当資料なし</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 該当資料なし</p>
<p>2. 薬物速度論的パラメータ</p>	<p>(1) コンパートメントモデル 該当資料なし</p> <p>(2) 吸収速度定数 該当資料なし</p> <p>(3) バイオアベイラビリティ 該当資料なし</p> <p>(4) 消失速度定数 該当資料なし</p> <p>(5) クリアランス 該当資料なし</p> <p>(6) 分布容積 該当資料なし</p> <p>(7) 血漿蛋白結合率 98.9%（平衡透析法）</p>
<p>3. 吸収</p>	<p>吸収部位：投与部位（皮膚）からはほとんど吸収されない。</p> <p>(1) 皮膚角質中濃度（海外データ）¹⁹⁾ ³H-ケトコナゾールの2%クリームを外科的手術により採取したヒトの皮膚切片に静かに擦り込み、投与後1及び16時間の各々の接触時間における放射能濃度を測定し、皮膚内の分布について検討した。浸透性は速やかで、角質層及び角質層と顆粒層の境界部で高い放射能濃度が認められたが、それより下層ではほとんど検出されなかった（次頁図）。また角質層の浸透動態は接触時間にほとんど影響されておらず、長時間の接触においても高い角質親和性を示している。</p>

3. 吸
(つづき)

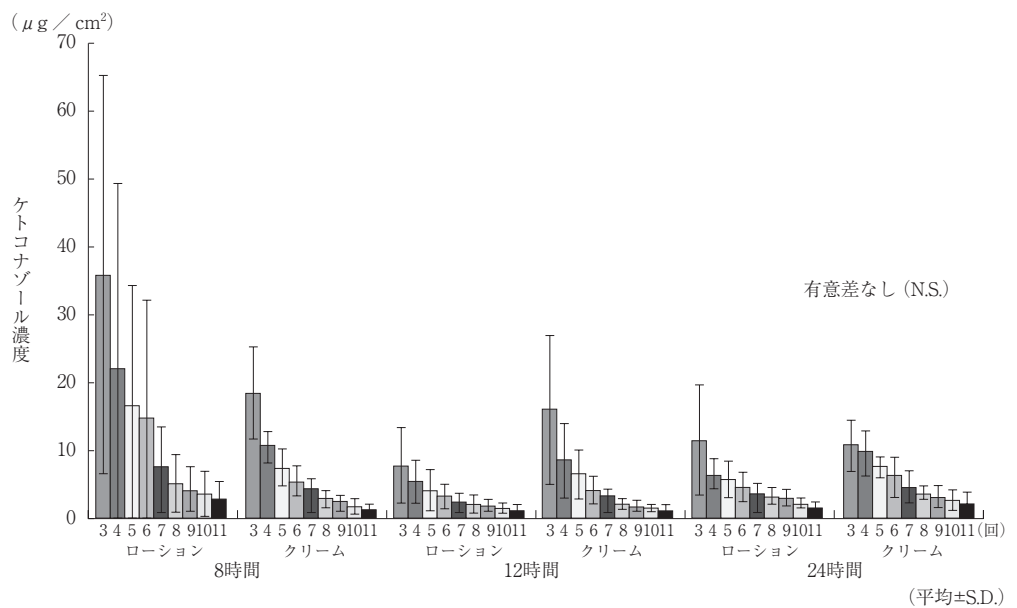
収

ヒト皮膚に³H-ケトコナゾール塗布後のマイクロオートラジオグラム



(参考) ケトコナゾールローションの皮膚角質中濃度 (モルモット)²⁰⁾

Hartley系雄モルモットを用いて、2%ケトコナゾールローション及び2%ケトコナゾールクリーム中の濃度を測定した結果、ローション剤とクリーム剤のモルモット表皮内への浸透性に差がないと考えられた。



試験動物：Hartley系雄モルモット (n=3)

試験方法：モルモット背部を剪毛し、2%ケトコナゾールローション0.3mL又は2%ケトコナゾールクリーム0.3gを塗布後、8、12及び24時間にサージカルテープを薬剤塗布部位に貼付・剥離し、皮膚角質を採取した。皮膚角質の採取は各部位、各時点につき11回繰り返す、各検体のケトコナゾール濃度を測定した。なお、1及び2回目のテープ中濃度はバラツキが大きいため除外した。

検定法：Welsh法、二標本t検定

(2) 血漿中濃度⁸⁾

ケトコナゾールクリーム5g (ケトコナゾールとして100mg) を6例の健康成人男子の背部に12時間塗布した試験では、血漿中濃度はすべて検出限界 (1ng/mL) 以下であった。塗布クリームの回収率は87.5~97.5%であり、残り2.5~12.5%が生体内に移行したと考えられたが、主に角質層に貯留しているものと推察された。

<p>4. 分 布</p>	<p>(1) 血液-脳関門通過性 該当資料なし 〈参考〉 ラットへの経口投与で通過性が認められている。</p> <p>(2) 血液-胎盤関門通過性 該当資料なし 〈参考〉 ラットへの経口投与で移行性が認められている。</p> <p>(3) 乳汁への移行性 該当資料なし 〈参考〉 イヌへの経口投与で移行性が認められている。</p> <p>(4) 髄液への移行性 該当資料なし 〈参考〉 クリプトコックス髄膜炎患者に対し、400mg1回の経口投与²¹⁾を行った際の髄液中濃度は投与4時間後に0.24 μg/mLであったという報告がある²¹⁾。 注)：本剤の効能又は効果は「下記の皮膚真菌症の治療 ○白癬：足白癬、体部白癬、股部白癬 ○皮膚カンジダ症：指間糜爛症、間擦疹(乳児寄生菌性紅斑を含む) ○癬風 ○脂漏性皮膚炎」であり、経口剤は国内未承認である。</p> <p>(5) その他の組織への移行性 該当資料なし</p>
---------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>5. 代 謝</p>	<p>(1) 代謝部位及び代謝経路 経皮投与における代謝については、該当資料なし 〈参考〉経口投与 ヒトに経口投与した場合ケトコナゾールは肝臓にて代謝され、イミダゾール環の酸化・開裂が起り、主に次の代謝物がみられる。</p> <div style="text-align: center;"> <p>ケトコナゾール</p> <p>イミダゾール環の酸化</p> <p>2,5-dioxoketoconazole</p> <p>イミダゾール環の開裂</p> <p>または</p> </div>
---------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>5. 代謝 (つづき)</p>	<p>(2) 代謝に関する酵素 (CYP450等) の分子種 チトクローム P450 3A4</p> <p>(3) 初回通過効果の有無及びその割合 該当しない。</p> <p>(4) 代謝物の活性の有無及び比率 代謝物には抗真菌活性はない。 (局所投与の外用剤であり問題とならない。)</p> <p>(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ 該当しない。</p>
<p>6. 排泄</p>	<p>(1) 排泄部位及び経路 該当資料なし</p> <p>(2) 排泄率⁸⁾ ケトコナゾールクリーム5g (ケトコナゾールとして100mg) を6例の健康成人男子の背部に12時間塗布し、経時的に尿中未変化体濃度を測定したところいずれも検出限界以下であり、また排泄率は投与量の0.01%未満であった。</p> <p>(3) 排泄速度 該当資料なし</p>
<p>7. 透析等による除去率</p>	<p>該当しない。</p>

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	設定されていない。
2. 禁忌内容とその理由	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> </div> <p>（解説） 本剤の使用により過敏症を引き起こしたことがある患者では、本剤の投与により再び過敏症を発現する可能性が考えられることから、外国での添付文書に基づいて、本剤の成分に対し過敏な患者に対しては投与を行わないよう禁忌とした。</p>
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	設定されていない。
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	設定されていない。
5. 重要な基本的注意とその理由	設定されていない。
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	<p>(1) 合併症・既往歴等のある患者 設定されていない。</p> <p>(2) 腎機能障害患者 設定されていない。</p> <p>(3) 肝機能障害患者 設定されていない。</p> <p>(4) 生殖能を有する者 設定されていない。</p> <p>(5) 妊婦</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 2%ケトコナゾールクリームは、皮膚からはほとんど吸収されないが、経口投与における動物実験で催奇形作用が報告されている²²⁾。</p> </div> <p>（解説） 妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。なお、2%ケトコナゾールクリーム5gを健康成人の背部に単純塗布した時、ケトコナゾールの血中濃度は検出限界（1ng/mL）以下であったという報告⁸⁾があり、皮膚からはほとんど吸収されないが、ラットでの経口投与試験では、80mg/kg群で催奇形作用が報告²²⁾されている。</p> <p>(6) 授乳婦</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。</p> </div> <p>（解説） 授乳中の使用に関する安全性は確立していない。なお、2%ケトコナゾールクリーム5gを健康成人の背部に単純塗布した時、ケトコナゾールの血中濃度は検出限界（1ng/mL）以下であったという報告⁸⁾があり、皮膚からはほとんど吸収されない。</p>

<p>6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (つづき)</p>	<p>(7) 小児等</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>9.7 小児等 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。</p> </div> <p>(解説) ニゾラール®クリームの国内第Ⅱ相臨床試験¹⁾並びに第Ⅲ相臨床試験²⁾では、安全性評価症例として0歳から9歳までの症例が14例、10歳から19歳までの症例が18例入っていたが、いずれの症例でも副作用は認められなかった。(注：第Ⅱ相臨床試験では、1%クリーム投与例も含む)</p> <p>(8) 高齢者 設定されていない。</p>																
<p>7. 相互作用</p>	<p>(1) 併用禁忌とその理由 設定されていない。</p> <p>(2) 併用注意とその理由 設定されていない。</p>																
<p>8. 副作用</p>	<p>11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(1) 重大な副作用と初期症状 設定されていない。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="469 1061 1437 1317"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>接触皮膚炎、そう痒、発赤、刺激感、紅斑、糜爛、皮膚剥脱</td> <td>水疱、亀裂、疼痛、皮膚灼熱感、発疹、皮膚のべとつき感</td> <td>蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td>全身障害及び投与局所様態</td> <td></td> <td>適用部位反応(乾燥、浮腫)</td> <td>適用部位反応(出血、不快感、炎症、錯感覚)</td> </tr> <tr> <td>免疫系障害</td> <td></td> <td></td> <td>過敏症</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 発現頻度は使用成績調査を含む</p> </div>		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	皮膚	接触皮膚炎、そう痒、発赤、刺激感、紅斑、糜爛、皮膚剥脱	水疱、亀裂、疼痛、皮膚灼熱感、発疹、皮膚のべとつき感	蕁麻疹	全身障害及び投与局所様態		適用部位反応(乾燥、浮腫)	適用部位反応(出血、不快感、炎症、錯感覚)	免疫系障害			過敏症
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明														
皮膚	接触皮膚炎、そう痒、発赤、刺激感、紅斑、糜爛、皮膚剥脱	水疱、亀裂、疼痛、皮膚灼熱感、発疹、皮膚のべとつき感	蕁麻疹														
全身障害及び投与局所様態		適用部位反応(乾燥、浮腫)	適用部位反応(出血、不快感、炎症、錯感覚)														
免疫系障害			過敏症														

8. 副作用 (つづき)	◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 (再審査終了時)				
	時期	承認時迄の調査		使用成績調査の累計	
	白癬、 皮膚カンジダ症、 癬風	脂漏性皮膚炎	白癬、 皮膚カンジダ症、 癬風	脂漏性皮膚炎	
調査施設数	30	24	556	230	821
調査症例数	351	156	4,739	1,100	6,346
副作用発現症例数	9	8	137	70	224
副作用発現件数	12	8	198	82	300
副作用発現症例率 (%)	2.56	5.13	2.89	6.36	3.53
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)				
皮膚・皮膚付属器障害	3 (0.85)	1 (0.64)	64 (1.35)	24 (2.18)	92 (1.45)
*落屑	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.06)	3 (0.27)	6 (0.09)
*鱗屑	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	1 (0.02)
紅斑	1 (0.28)	0 (0.00)	12 (0.25)	12 (1.09)	25 (0.39)
*浮腫性紅斑	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	1 (0.02)
*湿疹	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	1 (0.02)
*アレルギー性湿疹	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	1 (0.02)
小水疱	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.18)	2 (0.03)
水疱	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (0.08)	0 (0.00)	4 (0.06)
そう痒 (症)	1 (0.28)	1 (0.64)	43 (0.91)	10 (0.91)	55 (0.87)
*膿疱	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.04)	0 (0.00)	2 (0.03)
*丘疹	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.18)	2 (0.03)
皮膚糜爛	1 (0.28)	0 (0.00)	7 (0.15)	0 (0.00)	8 (0.13)
皮膚亀裂	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (0.08)	0 (0.00)	4 (0.06)
*痂皮	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	1 (0.02)
*皮膚乾燥	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	3 (0.27)	4 (0.06)
*皮膚湿潤	0 (0.00)	0 (0.00)	6 (0.13)	0 (0.00)	6 (0.09)
白血球・網内系障害	1 (0.28)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)
*リンパ節腫脹	1 (0.28)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)
適用部位障害	8 (2.28)	7 (4.49)	101 (2.13)	48 (4.36)	164 (2.58)
接触 (性) 皮膚炎	4 (1.14)	0 (0.00)	54 (1.14)	39 (3.55)	97 (1.53)
投与部位刺激感	2 (0.57)	7 (4.49)	14 (0.30)	7 (0.64)	30 (0.47)
投与部位疼痛	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.06)	0 (0.00)	3 (0.05)
*投与部位熱感	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.09)	1 (0.02)
投与部位発赤	2 (0.57)	0 (0.00)	38 (0.80)	3 (0.27)	43 (0.68)
*投与部位浮腫	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	1 (0.02)
抵抗機構障害	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	1 (0.02)
*感染	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)	1 (0.02)
*: 使用上の注意から予測できない副作用					
9. 臨床検査結果に 及ぼす影響	設定されていない。				
10. 過量投与	設定されていない。				
11. 適用上の注意	14. 適用上の注意 14.1 薬剤投与時の注意 14.1.1 眼科用として角膜、結膜に使用しないこと。 14.1.2 著しい糜爛面には使用しないこと。				
12. その他の注意	(1) 臨床使用に基づく情報 設定されていない。 (2) 非臨床試験に基づく情報 設定されていない。				

IX. 非臨床試験に関する項目

<p>1. 薬理試験</p>	<p>(1) 薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）</p> <p>(2) 副次的薬理試験 該当資料なし</p> <p>(3) 安全性薬理試験²³⁾ ケトコナゾールの安全性薬理試験をマウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌを用いて行った。投与量は経口投与で25～400mg/kg、静脈内投与では10mg/kgを主たる用量とした。</p> <p>1) 中枢神経系に対する作用 ケトコナゾールはマウスに400mg/kg経口投与した場合、有意な作用として自発運動量の減少、催眠時間の延長、体温下降及びレセルピンによる体温下降の増強を認めた。また、100mg/kg経口投与ではレセルピンによる体温下降の増強を認めたが、25mg/kg経口投与ではこれらの作用は認められなかった。</p> <p>2) 呼吸及び循環器系に対する作用 ケトコナゾールはイヌに3mg/kg以上を静脈内投与すると、一過性の血圧下降、後肢血流量増加及び持続性の心拍数低下が認められたが、ウサギに100mg/kg経口投与した場合には心拍数の低下は認められなかった。また、ノルアドレナリン等によるイヌ血圧反応に対しては10mg/kg静脈内投与でもほとんど影響を与えなかった。</p> <p>3) 末梢自律神経系に対する作用 ケトコナゾールは静脈内投与によりネコ瞬膜を用量依存的に収縮させ、またアドレナリンによる瞬膜収縮を増強した。</p> <p>4) 平滑筋に対する作用 ケトコナゾールは高濃度で各種摘出平滑筋の各アゴニストによる収縮を非特異的に抑制し、また各種摘出平滑筋の自動運動を抑制したが、マウス腸管移送能に対しては400mg/kg経口投与でも影響を与えなかった。</p> <p>5) 運動神経—骨格筋に対する作用 ケトコナゾールはラット摘出横隔膜標本の電気刺激による収縮を増強したが、ウサギ前脛骨標本においては10mg/kg静脈内投与まで前脛骨筋の収縮に対しほとんど影響を与えなかった。</p> <p>6) 内分泌系へ及ぼす影響 ステロイドホルモン合成抑制作用のあることが知られており、これはチトクロームP450依存性の酵素であるコレステロール側鎖切断酵素、17α-hydroxylase、C17-20lyase、11β-hydroxylase、18-hydroxylaseの阻害に基づくものと報告されている。特に強く抑制される反応系はC17-20lyase、11β-hydroxylase等であり、動物あるいはヒトに高用量を投与すると、血中のテストステロン、コルチゾールの低下、17-OH-プロゲステロンの上昇及び性ホルモンの低下に伴うフィードバック現象として黄体化ホルモンが上昇する。</p> <p>7) その他 ケトコナゾールは用量依存的にラット尿量及び尿中電解質排泄量を減少させた。</p> <p>(4) その他の薬理試験 該当資料なし</p>																																					
<p>2. 毒性試験</p>	<p>(1) 単回投与毒性試験²⁴⁾ LD₅₀値 (mg/kg)</p> <table border="1" data-bbox="405 1697 1449 2018"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">マウス^{注1)} (ICR系)</td> <td>s.c.</td> <td>>4,000</td> <td>>4,000</td> </tr> <tr> <td>p.o.</td> <td>1,675</td> <td>1,277</td> </tr> <tr> <td>i.p.</td> <td>3,656</td> <td>2,937</td> </tr> <tr> <td>i.v.</td> <td>120</td> <td>91</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">ラット^{注1)} (Wistar系)</td> <td>s.c.</td> <td>>2,400</td> <td>>2,400</td> </tr> <tr> <td>p.o.</td> <td>607</td> <td>374</td> </tr> <tr> <td>i.p.</td> <td>2,446</td> <td>1,474</td> </tr> <tr> <td>i.v.</td> <td>108</td> <td>111</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">イヌ^{注2)} (雑種)</td> <td>p.o.</td> <td>937</td> <td>>640</td> </tr> <tr> <td>i.v.</td> <td>42.4</td> <td>56.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) Litchfield and Wilcoxon法 注2) probit法</p>	動物種	投与経路	雄	雌	マウス ^{注1)} (ICR系)	s.c.	>4,000	>4,000	p.o.	1,675	1,277	i.p.	3,656	2,937	i.v.	120	91	ラット ^{注1)} (Wistar系)	s.c.	>2,400	>2,400	p.o.	607	374	i.p.	2,446	1,474	i.v.	108	111	イヌ ^{注2)} (雑種)	p.o.	937	>640	i.v.	42.4	56.3
動物種	投与経路	雄	雌																																			
マウス ^{注1)} (ICR系)	s.c.	>4,000	>4,000																																			
	p.o.	1,675	1,277																																			
	i.p.	3,656	2,937																																			
	i.v.	120	91																																			
ラット ^{注1)} (Wistar系)	s.c.	>2,400	>2,400																																			
	p.o.	607	374																																			
	i.p.	2,446	1,474																																			
	i.v.	108	111																																			
イヌ ^{注2)} (雑種)	p.o.	937	>640																																			
	i.v.	42.4	56.3																																			

<p>2. 毒 性 試 験 (つづき)</p>	<p>(2) 反復投与毒性試験</p> <p>1) 亜急性毒性²⁵⁾ New Zealand Whiteウサギの背部に損傷皮膚及び非損傷皮膚を作成し、ケトコナゾールクリームを用い、適用可能な最大用量であるクリーム2g/kg、1g/kg、0.5g/kg(ケトコナゾールとして40mg/kg、20mg/kg、10mg/kgに相当)を28日間塗布した。その結果死亡例は認められず、体重、摂餌量、一般状態及び皮膚に対する影響並びに一般血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査に対する影響も認められなかった。病理学的検査及び組織学的検査においても何ら影響は認められなかった。</p> <p>2) 慢性毒性(経口投与での試験)²⁴⁾ ケトコナゾールの慢性毒性試験は、経口投与による試験が行われている。その所見としては、主として肝臓、内分泌系、消化器系に対する毒性が明らかになっている。</p> <p>(3) 生殖発生毒性試験(経口投与での試験)²²⁾ ラットの妊娠前・妊娠初期、胎児の器官形成期、産期・授乳期に1日10、20、40、80mg/kg経口投与したところ、40mg/kg以上の投与群で交尾率、受胎率の低下、口蓋裂、切歯孔開存等の催奇形作用、新生児死亡等が認められた。本試験での最大無影響量は10mg/kgと推察された。</p> <p>(4) その他の特殊毒性</p> <p>局所刺激性試験</p> <p>1) 皮膚一次刺激性試験²⁶⁾ 日本白色種雄ウサギに2%ケトコナゾールクリーム0.5gを塗布し24時間後に観察したところ、6例全例に非損傷皮膚及び損傷皮膚に軽度の紅斑及び1例に非損傷皮膚で軽度の浮腫が認められた。浮腫は48時間後には消失したが紅斑は72時間後まで持続して観察された。</p> <p>2) 眼粘膜刺激性試験²⁷⁾ New Zealand White雄ウサギにケトコナゾールクリーム0.1gを眼瞼結膜に塗布し、眼粘膜に対する刺激性を検討したところ、目脂の発生、角膜、結膜、虹彩等の異常や眼球に対する影響は認められなかった。</p> <p>3) 皮膚累積刺激性試験²⁸⁾ 日本白色種雄ウサギに2%ケトコナゾールクリーム0.5gを1日1回、28日間塗布し皮膚刺激性を検討したところ、塗布期間を通じて6例全例に軽度の紅斑が認められた。塗布4、5、7日目に1例又は3例に軽度の浮腫が認められた。皮膚刺激性評点は塗布1日目から4日目まで2以上(2.00~2.08: moderate)となったが、以降、刺激性評点は2未満となった。また、損傷皮膚の損傷部あるいは損傷皮膚及び非損傷皮膚の塗布部位に出血が、1日目に3例、2日目に4例、3日目に5例、4日目に2例、9日目に6例、14日目に1例観察された。</p> <p>4) 劣化品による皮膚一次刺激性試験²⁹⁾ New Zealand White雄ウサギに2%ケトコナゾールクリームの劣化品(40℃、3ヵ月間保存)0.5gを塗布し、皮膚一次刺激性を検討した。非損傷部位における24時間目の軽度の紅斑は10例中4例、明らかな紅斑は10例中5例、刺激性のなかった個体が1例あった。また、浮腫が1例認められた。損傷部位における24時間目の軽度の紅斑は10例中4例、明らかな紅斑は10例中6例であった。浮腫が1例認められたが非損傷部位に認められた個体と同一であった。投与後48、72時間目にはこれらの変化は非損傷部位、損傷部位ともに紅斑の程度は衰退の傾向が認められた。</p> <p>5) 皮膚接触感作性試験³⁰⁾ 雌Hartley系モルモットに4%ケトコナゾールクリーム、陽性対照(2,4-dinitrochlorobenzene)、陰性対照(無処置)により感作し、皮膚感作性を検討した。ケトコナゾールクリーム群では、誘発24時間後に軽度の紅斑が10例中4例に認められ、48時間では軽度の紅斑が1例に認められた。陰性対照群では24及び48時間後に10例中2例に軽度の紅斑が認められた。両群間の皮膚反応の出現頻度に有意な差は認められなかった(Wilcoxon順位検定法)。</p>
-----------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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：ケトコナゾール 該当しない。																																	
2. 有 効 期 間 又 は 使 用 期 限	有効期間：2年																																	
3. 貯 法 ・ 保 存 条 件	室温保存																																	
4. 薬 剤 取 扱 い 上 の 注 意 点	20. 取扱い上の注意 小児の手の届かない所に保管すること。																																	
5. 承 認 条 件 等	該当しない。																																	
6. 包 装	20本 [10g (チューブ) ×20] 50本 [10g (チューブ) ×50]																																	
7. 容 器 の 材 質	アルミニウム																																	
8. 同 一 成 分 ・ 同 効 薬	同一成分薬：ニゾラル®ローション2% 同効薬：テルビナフィン、ビホナゾール、ラノコナゾール、ブテナフィン、ネチコナゾール等																																	
9. 国 際 誕 生 年 月 日	1980年12月1日																																	
10. 製 造 販 売 承 認 年 月 日 及 び 承 認 番 号	製造販売承認年月日：2007年3月6日（販売名変更による） （旧販売名）ニゾラルクリーム：製造承認年月日 1993年10月1日 承認番号：21900AMX00252000																																	
11. 薬 価 基 準 収 載 年 月 日	2007年6月15日（新販売名）																																	
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	効能又は効果追加年月日：1997年7月2日 内容：脂漏性皮膚炎																																	
13. 再 審 査 結 果、 再 評 価 結 果 公 表 年 月 日 及 び そ の 内 容	再審査結果公表年月日：2003年3月26日 再審査結果：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。																																	
14. 再 審 査 期 間	6年 満了期日：1999年9月30日 追加効能又は効果の再審査期間：4年 満了期日：2001年7月1日																																	
15. 投 薬 期 間 制 限 医 薬 品 に 関 す る 情 報	平成18年3月6日付の厚生労働省告示第107号「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	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">販売名</td> <td colspan="2">ニゾラル®クリーム2%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">厚生労働省薬価基準収載医薬品コード</td> <td colspan="2">2655709N1053</td> </tr> <tr> <td colspan="2">個別医薬品コード (YJコード)</td> <td colspan="2">2655709N1053</td> </tr> <tr> <td colspan="2">レセプト電算処理システム用コード</td> <td colspan="2">620005277</td> </tr> <tr> <td colspan="2">包装</td> <td>10g×20本</td> <td>10g×50本</td> </tr> <tr> <td colspan="2">HOT (13桁) 番号</td> <td>1066128020103</td> <td>1066128020104</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">GS1コード</td> <td>調剤包装単位コード</td> <td>(01) 04987672346017</td> <td>(01) 04987672346017</td> </tr> <tr> <td>販売包装単位コード</td> <td>(01) 14987672853468</td> <td>(01) 14987672853475</td> </tr> </table>			販売名		ニゾラル®クリーム2%		厚生労働省薬価基準収載医薬品コード		2655709N1053		個別医薬品コード (YJコード)		2655709N1053		レセプト電算処理システム用コード		620005277		包装		10g×20本	10g×50本	HOT (13桁) 番号		1066128020103	1066128020104	GS1コード	調剤包装単位コード	(01) 04987672346017	(01) 04987672346017	販売包装単位コード	(01) 14987672853468	(01) 14987672853475
販売名		ニゾラル®クリーム2%																																
厚生労働省薬価基準収載医薬品コード		2655709N1053																																
個別医薬品コード (YJコード)		2655709N1053																																
レセプト電算処理システム用コード		620005277																																
包装		10g×20本	10g×50本																															
HOT (13桁) 番号		1066128020103	1066128020104																															
GS1コード	調剤包装単位コード	(01) 04987672346017	(01) 04987672346017																															
	販売包装単位コード	(01) 14987672853468	(01) 14987672853475																															

17. 保 険 給 付 上 の
注 意

該当しない。

XI. 文献

1. 引用文献	<p>1) K C Zクリーム研究班：基礎と臨床. 1991；25, 2853-2860 (J008231)</p> <p>2) K C Zクリーム研究班：基礎と臨床. 1991；25, 4609-4625 (J008232)</p> <p>3) K C Zクリーム脂漏性皮膚炎研究班：臨床医薬. 1994；10, 1277-1290 (J008229)</p> <p>4) K C Zクリーム脂漏性皮膚炎研究班：臨床医薬. 1994；10, 1291-1309 (J008049)</p> <p>5) 加藤卓朗, 他：西日本皮膚科. 1995；57, 382-388 (J008047)</p> <p>6) 工藤和浩, 他：西日本皮膚科. 1995；57, 566-571 (J008230)</p> <p>7) Hayakawa R, et al.：Environ Dermatol. 1994；1, 141-146 (J008050)</p> <p>8) 小林孝志, 他：薬理と治療. 1991；19, 1857-1861 (J008048)</p> <p>9) 社内資料：ケトコナゾールクリーム皮膚刺激性試験 (J900941)</p> <p>10) Vanden Bossche H, et al.：Br J Clin Pract. 1990；44(Suppl. 71), 41-46 (J009819)</p> <p>11) Van Cutsem J, et al.：Am J Med. 1983；74(1B), 9-15(PMID：6295158) (J030395)</p> <p>12) Shadomy S, et al.：J Med Vet Mycol. 1984；22, 7-15 (J030410)</p> <p>13) Van Gerven F, et al.：Mycoses. 1995；38, 389-393(PMID：8569815) (J009802)</p> <p>14) 社内資料：Van Cutsem J, et al.：モルモット実験的白癬、カンジタ症モデルを用いた薬効薬理試験 (J900943)</p> <p>15) 社内資料：ニゾラルローション2%：モルモット実験的白癬モデルを用いた薬効薬理試験 (J900594)</p> <p>16) 社内資料：ニゾラルローション2%：モルモット実験的カンジダ症モデルを用いた薬効薬理試験 (J900595)</p> <p>17) Yoshimura T, et al.：J Dermatol Treat. 1995；6, 113-116 (J030407)</p> <p>18) 社内資料：モルモット実験的白癬モデルを用いた抗真菌作用の持続性試験 (J900942)</p> <p>19) Cauwenbergh G, et al.：Advances in Therapy. 1987；4, 219-224 (J009804)</p> <p>20) 社内資料：ニゾラルローション2%：モルモットを用いたケトコナゾールローション剤の皮膚薬物動態試験 (J900597)</p> <p>21) 飯田 夕, 他：感染症学雑誌. 1986；60, 189-194(PMID: 3090171) (J112758)</p> <p>22) 西川智, 他：基礎と臨床. 1984；18, 1433-1448 (J030413)</p> <p>23) 中村譲治, 他：Jpn J Antibiotics. 1982；35, 1629-1648(PMID：6290709) (J033638)</p> <p>24) 西川智, 他：基礎と臨床. 1984；18, 1401-1425 (J030412)</p> <p>25) 社内資料：New Zealand White ウサギにおける経皮亜慢性毒性試験 試験No.2310 (J030457)</p> <p>26) 社内資料：Ketoconazoleクリームのウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (J030447)</p> <p>27) 社内資料：Ketoconazoleクリームおよび劣化品のウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験 (J030450)</p> <p>28) 社内資料：ketoconazoleクリームのウサギにおける28日間皮膚刺激性試験 (J030448)</p> <p>29) 社内資料：ketoconazoleクリームの劣化品のウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (J030449)</p> <p>30) 社内資料：ketoconazoleクリームのモルモットにおける皮膚接触感作試験 (J030451)</p>
2. その他の参考文献	該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ケトコナゾールは局所及び婦人科領域での使用が世界117ヵ国で承認されている（2020年5月現在）。外国においては、外用剤としてクリーム、乳濁剤、軟膏、シャンプーが、婦人科用製剤として膣坐剤が承認されている。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果：下記の皮膚真菌症の治療

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

用法及び用量：〈白癬、皮膚カンジダ症、癬風〉

白癬、皮膚カンジダ症、癬風に対しては、1日1回患部に塗布する。

〈脂漏性皮膚炎〉

脂漏性皮膚炎に対しては、1日2回患部に塗布する。

国名	英国
会社名	Janssen-Cilag Ltd
販売名	Nizoral 2% cream
剤形・規格	2%クリーム
発売年月	1988年4月
効能・効果	For topical application in the treatment of dermatophyte infections of the skin such as tinea corporis, tinea cruris, tinea manus and tinea pedis infections due to Trichophyton spp. Microsporon spp and Epidermophyton spp. Nizoral 2% cream is also indicated for the treatment of cutaneous candidosis (including vulvitis), tinea (pityriasis) versicolor and seborrheic dermatitis caused by Malassezia (previously called Pityrosporum) spp.
用法・用量	Ketoconazole cream is for use in adults. Cutaneous candidosis, tinea corporis, tinea cruris, tinea manus, tinea pedis and tinea (pityriasis) versicolor: It is recommended that Nizoral 2% cream be applied once or twice daily to cover the affected and immediate surrounding area. The usual duration of treatment is: tinea versicolor 2-3 weeks, yeast infections 2-3 weeks, tinea cruris 2-4 weeks, tinea corporis 3-4 weeks, tinea pedis 4-6 weeks. Seborrheic dermatitis: Nizoral 2% cream should be applied to the affected areas once or twice daily. The usual initial duration of treatment in seborrheic dermatitis is 2 to 4 weeks. Maintenance therapy can be applied intermittently (once weekly) in seborrheic dermatitis. Treatment should be continued until a few days after the disappearance of all symptoms. The diagnosis should be reconsidered if no clinical improvement is noted after 4 weeks of treatment. General measures in regard to hygiene should be observed to control sources of infection or reinfection. Seborrheic dermatitis is a chronic condition and relapse is highly likely. Method of administration: Cutaneous administration. Paediatrics patients The safety and efficacy of Nizoral 2% cream in children (17 years of age and younger) has not been established.

(2021年9月現在)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない。

2. その他の関連資料

該当資料なし

