

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



剤 形	アスタッツクリーム 1% : クリーム剤 アスタッツ外用液 1% : 外用液 アスタッツ軟膏 1% : 軟膏剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	クリーム : 1g 中ラノコナゾール 10mg 含有 外用液 : 1mL 中ラノコナゾール 10mg 含有 軟膏 : 1g 中ラノコナゾール 10mg 含有
一般名	和名 : ラノコナゾール (JAN) 洋名 : Lanconazole (JAN)
製造販売承認年月日 ・発売年月日	製造販売承認年月日 (販売名変更による) クリーム・外用液・軟膏 : 2008年9月10日 薬価基準収載年月日 (販売名変更による) クリーム・外用液・軟膏 : 2008年12月19日 発売年月日 クリーム・外用液 : 1994年9月1日 軟膏 : 1996年6月26日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 : マルホ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	マルホ株式会社 _____ TEL _____ FAX _____
問い合わせ窓口	マルホ株式会社 製品情報センター TEL : 0120-12-2834 (受付時間 : 9時30分~17時30分(土、日、祝日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.maraho.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2009 年 9 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

I F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、I F と略す)の位置付け並びに I F 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 I F 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、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな I F 記載要領が策定された。

2. I Fとは

I F 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 I F 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 I F 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。

[I F 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。
- ② I F 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「I F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。

[I F の作成]

- ① I F 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。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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、「I F 記載要領 2008」と略す)により作成された I F 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利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認事項に関わることがあり、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ぬ。

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	4.分 布	20
1.開発の経緯.....	1	5.代 謝	23
2.製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	6.排 泄	24
II.名称に関する項目	2	7.透析等による除去率	24
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	3		
7.CAS登録番号	3		
III.有効成分に関する項目	4	VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目	25
1.物理化学的性質.....	4	1.警告内容とその理由	25
2.有効成分の各種条件下における安定性	5	2.禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む).....	25
3.有効成分の確認試験法	6	3.効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	25
4.有効成分の定量法	6	4.用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	25
IV.製剤に関する項目	7	5.慎重投与内容とその理由	25
1.剤形.....	7	6.重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	25
2.製剤の組成	7	7.相互作用	25
3.用時溶解して使用する製剤の調製法.....	7	8.副作用	25
4.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	8	9.高齢者への投与	28
5.製剤の各種条件下における安定性	8	10.妊娠、産婦、授乳婦等への投与	28
6.溶解後の安定性.....	9	11.小児等への投与	28
7.他剤との配合変化(物理化学的变化).....	9	12.臨床検査結果に及ぼす影響	28
8.溶出性	9	13.過量投与	28
9.生物学的試験法.....	9	14.適用上の注意	28
10.製剤中の有効成分の確認試験法.....	9	15.その他の注意	29
11.製剤中の有効成分の定量法	10	16.その他	29
12.力価.....	10		
13.混入する可能性のある夾雑物	10		
14.治療上注意が必要な容器に関する情報	10		
15.刺激性	10		
16.その他	12		
V.治療に関する項目	13	IX.非臨床試験に関する項目	30
1.効能又は効果	13	1.薬理試験	30
2.用法及び用量	13	2.毒性試験	31
3.臨床成績	13		
VI.薬効薬理に関する項目	15	X.管理的事項に関する項目	33
1.薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ..	15	1.規制区分	33
2.薬理作用	15	2.有効期間又は使用期限	33
VII.薬物動態に関する項目	19	3.貯法・保存条件	33
1.血中濃度の推移・測定法	19	4.薬剤取扱い上の注意点	33
2.薬物速度論的パラメータ	19	5.承認条件等	33
3.吸 収	20	6.包装	33
		7.容器の材質	33
		8.同一成分・同効葉	34
		9.国際誕生年月日	34
		10.製造販売承認年月日及び承認番号	34
		11.薬価基準収載年月日	34
		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	34
		13.再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	34
		14.再審査期間	35
		15.投薬期間制限医薬品に関する情報	35
		16.各種コード	35

17.保険給付上の注意	35
X I.文 献	36
1.引用文献	36
2.その他の参考文献	37
X II.参考資料	38
1.主な外国での発売状況	38
2.海外における臨床支援情報	38
X III.備考	39

I .概要に関する項目

1.開発の経緯

アスタックトクリーム 1%・外用液 1%・軟膏 1%は、株式会社ツムラと日本農薬株式会社により共同開発されたイミダゾール系の抗真菌剤である。

本剤は抗真菌スペクトルが広く、特に皮膚糸状菌、*Candida* 属及び *Malassezia* 属真菌に対して高い抗真菌活性を有することを認め、臨床試験を開始した。その結果、白癬(足白癬、体部白癬、股部白癬)、カンジダ症(間擦疹、指間びらん症、爪団炎)及び癪風に対し 1 日 1 回塗布で優れた臨床効果が認められ、1994 年 7 月にアスタックトクリーム 1%・外用液 1%、1996 年 3 月にアスタックト軟膏 1%の承認を得て発売に至った。2009 年 2 月に株式会社ツムラからマルホ株式会社に製造販売承認が承継された。

3,062 例の使用成績調査を実施し、2000 年 9 月に再審査申請を行った結果、2003 年 6 月薬事法第 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。

2.製品の治療学的・製剤学的特性

1. クリーム・外用液・軟膏の 3 剤形があり、使い分けが可能
2. 白癬*・カンジダ症**・癪風に対する優れた臨床効果(13 頁参照)
*: 足白癬、体部白癬、股部白癬 **: 間擦疹、指間びらん症、爪団炎
3. 角質増殖傾向の強い足白癬、カンジダ性爪団炎にも優れた臨床効果(13 頁参照)
4. 高い抗真菌活性(*in vitro*)(16~18 頁参照)
5. 良好的な角質浸透性・貯留性(ヒト、モルモット)(18、20 頁参照)
6. 承認前の調査 1,688 例中報告された副作用は 1.4%(23 例)で、主な副作用は、クリームでは接触性皮膚炎、乾燥、小水疱、発赤、びらん等であった。外用液では刺激感、接触性皮膚炎、発赤、そう痒、角化の悪化等であった。軟膏では接触性皮膚炎、刺激感であった。
承認後における使用成績調査 I (1994 年 9 月~1997 年 10 月)3,062 例中報告された副作用は 1.3% (40 例)で、主な副作用は、皮膚炎・接触性皮膚炎、発赤等であった。(25~27 頁参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アスタット[®]クリーム 1%
アスタット[®]外用液 1%
アスタット[®]軟膏 1%

(2) 洋名

Astat[®] Cream
Astat[®] Solution
Astat[®] Ointment

(3) 名称の由来

水虫の英名 Athlete's foot(アスリートフット)を参考とした造語である。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ラノコナゾール(JAN)

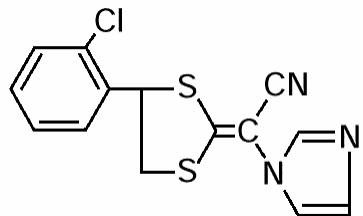
(2) 洋名(命名法)

Lanoconazole (JAN, INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₄H₁₀ClN₃S₂

分子量 : 319. 84

5. 化学名(命名法)

(±)-(E)-[4-(2-Chlorophenyl)-1, 3-dithiolan-2-ylidene]-1-imidazolylacetonitrile
(IUPAC)

6.慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 TJN-318

NND-318

略号 LCZ

7.CAS 登録番号

101530-10-3

III.有効成分に関する項目

1.物理化学的性質

(1)外観・性状

微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、におい及び味はない。

(2)溶解性

測定温度：20°C

溶 媒	1gを溶かすのに 要する溶媒量(mL)	日局に基づく 溶解性の表現
クロロホルム	3	溶けやすい
アセトン	17~19	やや溶けやすい
メタノール	42~46	やや溶けにくい
酢酸エチル	60~70	やや溶けにくい
エタノール(95)	105~110	溶けにくい
エーテル	1100~1200	極めて溶けにくい
水	10000以上	ほとんど溶けない
ヘキサン	10000以上	ほとんど溶けない

(3)吸湿性

25°C 75%RH 及び 25°C 93%RHにおいて吸湿性は認められなかった。

(4)融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：141~146°C

(5)酸塩基解離定数

pKa=4.62

(6)分配係数

測定温度：20°C

pH	logP(1-オクタノール/水)
2.33	1.29
4.03	3.08
7.16	3.88

(7)その他の主な示性値

[旋光性]

1個の不斉炭素があるが光学異性体の等量混合物であり、旋光性を示さない。

2.有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

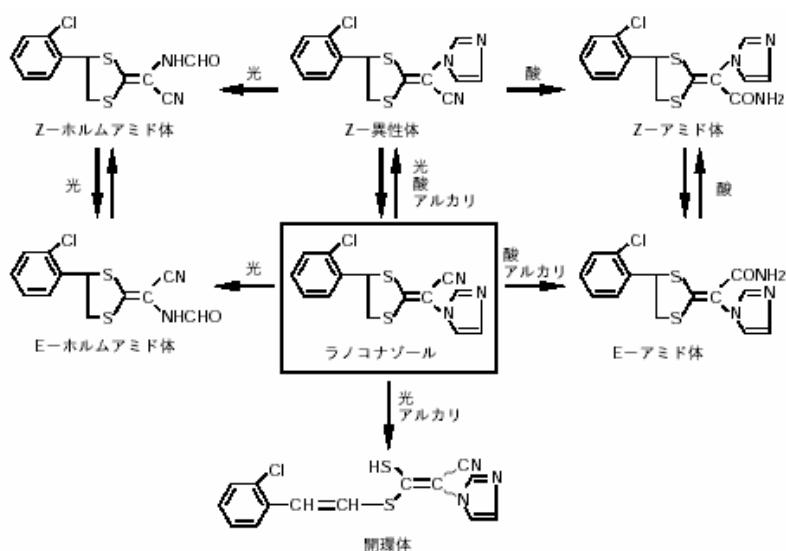
試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	溶液・暗所	無色透明 ポリエチレン袋	36ヵ月	変化なし
加速試験	40°C 75%RH 暗所	無色透明 ポリエチレン袋	6ヵ月	変化なし
苛酷試験	60°C 81%RH 暗所	褐色ガラス瓶 (開放)	3ヵ月	変化なし
光	白色蛍光灯 (2500lux) 25°C	無色透明 シャーレ	10日	外観：淡黄色に着色 含量：約1%の低下
	近紫外線蛍光灯 (ケミカルランプ) 25°C	無色透明 シャーレ	24時間	外観：黄色に着色 含量：約2%の低下
溶液 ・ 室 内 散 光	25°C or 40°C * pH2.2	無色透明 アンプル	21日	25°C：約5%含量低下 40°C：約7%含量低下
	25°C or 40°C ** pH6.0	無色透明 アンプル	21日	25°C：約6%含量低下 40°C：約7%含量低下
	25°C or 40°C *** pH9.0	無色透明 アンプル	21日	25°C：約10%含量低下 40°C：約46%含量低下
溶液 ・ 暗 所	25°C or 40°C * pH2.2	褐色 アンプル	21日	変化なし
	25°C or 40°C ** pH6.0	褐色 アンプル	21日	変化なし
	25°C or 40°C *** pH9.0	褐色 アンプル	21日	25°C：約5%含量低下 40°C：約42%含量低下

* イソプロパノール/pH2.2 クエン酸・リン酸塩緩衝液(1:1)

** イソプロパノール/pH6.0 Britton-Robinson緩衝液(1:1)

*** イソプロパノール/pH9.0 Britton-Robinson緩衝液(1:1)

(2) 強制分解物



3.有効成分の確認試験法

- (1) アルカリ性で融解炭化後、酸性とするとき発生する硫化水素ガスを酢酸鉛紙の変色で検出する。
- (2) 日本薬局方一般試験法の「炎色反応試験法(ハロゲン化合物の炎色反応)」による。
- (3) 日本薬局方一般試験法の「紫外可視吸光度測定法」による。
- (4) 日本薬局方一般試験法の「赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)」による。

4.有効成分の定量法

ラノコナゾール

液体クロマトグラフィーにより定量する。

充てん剤：液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル

移動相：メタノール/水混液

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：295nm)

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、規格及び性状

アスタットクリーム 1% : 1g 中にラノコナゾールを 10mg 含有する白色のクリーム剤で、わずかに特異なにおいがある。

アスタット外用液 1% : 1mL 中にラノコナゾールを 10mg 含有する無色透明の液剤で、特異なにおいがある。

アスタット軟膏 1% : 1g 中にラノコナゾールを 10mg 含有する白色の軟膏剤で、においはない。

(3) 製剤の物性

クリーム・外用液 : pH4~7(1→10)

(4) 識別コード

なし

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

クリーム・外用液 : pH4~7(1→10)

(6) 無菌の有無

無菌製剤ではない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

クリーム : 1g 中ラノコナゾール 10mg 含有

外用液 : 1mL 中ラノコナゾール 10mg 含有

軟膏 : 1g 中ラノコナゾール 10mg 含有

(2) 添加物

<クリーム>

ステアリルアルコール、セタノール、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル、ジブチルヒドロキシトルエン、セバシン酸ジエチル、中鎖脂肪酸トリグリセリド、ポリソルベート60、モノステアリン酸ソルビタン

<外用液>

エタノール、マクロゴール400、メチルエチルケトン

<軟膏>

白色ワセリン

(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

<クリーム>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	室温	アルミニウムチューブ	36カ月	変化なし	
加速試験	40°C 75%RH	アルミニウムチューブ	6カ月	変化なし	
苛酷試験	温度	5°C	アルミニウムチューブ	6カ月	変化なし
		-10°C	アルミニウムチューブ	6カ月	変化なし
		サイクル試験*	アルミニウムチューブ	6カ月	変化なし
	光	白色蛍光灯 (1000lux) 25°C	アルミニウムチューブ	600時間 (25日)	変化なし
			無色透明シャーレ		着色、異臭、約5%の含量低下がみられた
		近紫外線蛍光灯 (0.35mW/cm²) 25°C	アルミニウムチューブ	96時間 (4日)	変化なし
			無色透明シャーレ		着色、異臭、約10%の含量低下がみられた

*サイクル試験：0°C、20°C、40°C、20°Cの順序にてそれぞれ6時間保ち、繰り返す。

<外用液>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	室温	ポリプロピレン容器	36カ月	変化なし	
加速試験	40°C 75%RH	ポリプロピレン容器	6カ月	変化なし	
苛酷試験	温度	5°C	ポリプロピレン容器	6カ月	変化なし
		-10°C	ポリプロピレン容器	6カ月	変化なし
		サイクル試験*	ポリプロピレン容器	6カ月	変化なし
	光	白色蛍光灯 (1000lux) 25°C	ポリプロピレン容器	600時間 (25日)	変化なし
			無色透明ガラスアンプル		着色、約26%の含量低下がみられた
		近紫外線蛍光灯 (0.35mW/cm²) 25°C	ポリプロピレン容器	96時間 (4日)	変化なし
			無色透明ガラスアンプル		着色、約52%の含量低下がみられた

*サイクル試験：0°C、20°C、40°C、20°Cの順序にてそれぞれ6時間保ち、繰り返す。

<軟膏>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C	アルミニウムチューブ	36カ月	変化なし
加速試験	40°C 75%RH	アルミニウムチューブ	6カ月	成分含量のバラツキが若干みられたが分解はない
苛酷試験	温度	50°C	アルミニウムチューブ	3カ月 2カ月から成分含量のバラツキがみられたが分解はない
		35°C 75%RH	アルミニウムチューブ	8カ月 変化なし
		-5°C	アルミニウムチューブ	3カ月 変化なし
		サイクル試験*	アルミニウムチューブ	3カ月 変化なし
	光	白色蛍光灯 (2500lux) 25°C	アルミニウムチューブ	240時間 (10日) 変化なし
			無色透明 シャーレ	着色、異臭、約4%の含量低下がみられた
		近紫外線蛍光灯 (0.35mW/cm ²) 25°C	アルミニウムチューブ 無色透明 シャーレ	96時間 (4日) 変化なし 着色、異臭、約10%の含量低下がみられた

*サイクル試験 : 0°C、20°C、35°C、20°Cの順序にてそれぞれ6時間保ち、繰り返す。

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

- (1) 日本薬局方一般試験法の「定性反応塩化物(2)」による。
- (2) 日本薬局方一般試験法の「定性反応硫酸塩(1)」による。
- (3) 硝酸第二鉄紙呈色反応による。
- (4) 薄層クロマトグラフィーによる。

11.製剤中の有効成分の定量法

「III. 5. 有効成分の定量法」を参照すること。

12.力価

該当しない

13.混入する可能性のある夾雜物

「III. 3. 有効成分の各種条件下における安定性(2)強制分解物」を参照すること。

14.治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

15.刺激性

健康成人男性の背部に本剤又は本剤の光劣化品及び経時保存品を48時間貼付し、剥離除去後の皮膚反応を以下に示す^{1)~3)}。

(1)パッチテスト

1) クリーム

I

	一次判定* (例数)						二次判定** (例数)						皮膚刺激指数
	0	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	0	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	
スコア	0	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	0	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	
クリーム基剤(n=14)	12	2	0	0	0	0	13	1	0	0	0	0	7.1
クリーム(n=14)	13	1	0	0	0	0	14	0	0	0	0	0	3.6
無塗布(n=14)	7	6	1	0	0	0	14	0	0	0	0	0	28.6

II

	一次判定* (例数)						二次判定** (例数)						皮膚刺激指数
	0	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	0	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	
スコア	0	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	0	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	
クリーム(n=14)	11	2	1	0	0	0	11	3	0	0	0	0	21.4
光劣化品 ^{a)} ・クリーム(n=14)	10	4	0	0	0	0	14	0	0	0	0	0	14.3
経時保存品 ^{2c)} ・クリーム(n=14)	12	2	0	0	0	0	9	4	0	0	0	1	42.9
無塗布(n=14)	13	1	0	0	0	0	14	0	0	0	0	0	28.6

III

	一次判定* (例数)						二次判定** (例数)						皮膚刺激指数
	0	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	0	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	
スコア	0	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	0	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	
クリーム(n=12)	11	1	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	4.2
経時保存品 ^{1b)} ・クリーム(n=12)	8	4	0	0	0	0	11	1	0	0	0	0	16.7
経時保存品 ^{2c)} ・クリーム(n=12)	8	3	1	0	0	0	11	1	0	0	0	0	20.8
無塗布(n=12)	8	3	1	0	0	0	11	1	0	0	0	0	20.8

2) 外用液

	一次判定* (例数)						二次判定** (例数)						皮膚刺激指数
	0	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	0	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	
スコア	0	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	0	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	
外用液基剤(n=14)	12	2	0	0	0	0	14	0	0	0	0	0	7.1
外用液(n=14)	11	3	0	0	0	0	14	0	0	0	0	0	10.7
光劣化品 a)・外用液(n=14)	10	4	0	0	0	0	12	2	0	0	0	0	14.3

3) 軟膏

	一次判定* (例数)						二次判定** (例数)						皮膚刺激指数
	0	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	0	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	
スコア	0	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	0	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	
軟膏基剤(n=10)	9	1	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	5
軟膏(n=10)	8	2	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	10
無塗布(n=10)	7	0	3	0	0	0	8	2	0	0	0	0	30

a) : カーボンアーク灯、7時間照射品 b) : 長期保存試験1年経過品 c) : 加速試験 (40°C 75%RH) 6ヶ月経過品

スコアの判定基準 0: 反応なし

0.5: 軽微な紅斑

1.0: 明らかな紅斑

2.0: 紅斑と浮腫

3.0: 丘疹、小水疱

4.0: 小水疱、びらん、壊死

皮膚刺激指数=一次判定、二次判定の反応の強い方のスコア総和/症例数×100

*一次判定：被験薬除去30分後、**二次判定：被験薬除去24時間後

(2) 光パッチテスト

1) クリーム

I

	一次判定* (例数)					二次判定** (例数)					皮膚刺激指数
	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	
スコア	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	
クリーム基剤(n=14)	14	0	0	0	0	13	1	0	0	0	
クリーム(n=14)	13	1	0	0	0	14	0	0	0	0	
無塗布(n=14)	10	0	4	0	0	13	0	1	0	0	

II

	一次判定* (例数)					二次判定** (例数)					皮膚刺激指数
	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	
スコア	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	
クリーム(n=14)	14	0	0	0	0	14	0	0	0	0	
光劣化品 a)・クリーム(n=14)	13	1	0	0	0	13	1	0	0	0	
経時保存品2 ^{c)} クリーム(n=12)	14	0	0	0	0	14	0	0	0	0	
無塗布(n=14)	8	5	1	0	0	12	2	0	0	0	

2) 外用液

	一次判定* (例数)					二次判定** (例数)					皮膚刺激指数
	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	
スコア	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	
外用液基剤(n=14)	13	1	0	0	0	14	0	0	0	0	
外用液(n=14)	12	1	1	0	0	14	0	0	0	0	
光劣化品 a)・外用液(n=14)	11	3	0	0	0	14	0	0	0	0	

3) 軟膏

	一次判定* (例数)					二次判定** (例数)				
	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
スコア	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
軟膏基剤(n=10)	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
軟膏(n=10)	8	2	0	0	0	10	0	0	0	0
無塗布(n=10)	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0

a) : カーボンアーク灯、7時間照射品 b) : 長期保存試験1年経過品 c) : 加速試験 (40°C 75%RH) 6カ月経過品

- : 無反応または単純パッチテスト部位と同等の反応

± : 単純パッチテスト部位と比較してわずかに強い反応

+ : 単純パッチテスト部位と比較して判定基準で1ランク強い反応

++ : 単純パッチテスト部位と比較して判定基準で2ランク強い反応

+++ : 単純パッチテスト部位と比較して判定基準で3ランク強い反応

*一次判定 : UVA 照射 30 分後、**二次判定 : 貼付 72 時間後

16. その他

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

白 癬 : 足白癬、体部白癬、股部白癬
カンジダ症 : 間擦疹、指間びらん症、爪囲炎
癜 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(2009年4月以降承認品目)

該当しない

(2) 臨床効果

国内延べ127施設で総計1460例について実施された臨床試験（クリームを1日2回塗布した指間びらん症患者3例を含む）の概要は、以下のとおりであった^{4)~8)}。

疾患名		有効率(%)		
		クリーム	外用液	軟膏
白 癬	足白癬*	78.1(246/315)	80.0(120/150)	71.4(40/56)
	体部白癬	86.9(152/175)	84.8(56/66)	77.1(27/35)
	股部白癬	92.8(90/97)	92.0(46/50)	87.5(28/32)
カンジダ症	間擦疹	94.7(90/95)	81.8(36/44)	87.5(21/24)
	指間びらん症	90.2(46/51)	88.5(23/26)	100.0(17/17)
	爪囲炎*	100.0(12/12)	75.0(3/4)	76.9(10/13)
癜風		95.7(110/115)	90.0(45/50)	97.0(32/33)

*印の疾患は4週間、それ以外は2週間投与による判定。

角質増殖型足白癬患者57例（有効性解析対象36例）を対象として、1日1回単独塗布にて実施された一般臨床試験の有効率は、12週後で72.2%であった⁹⁾。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

健常成人12例に1%、2%ラノコナゾールクリーム(5g)のいずれかを8時間単純開放塗布した結果、一般症状、皮膚症状、臨床検査所見において異常は認められなかった。また、健常成人6例に対して1%ラノコナゾールクリームを同投与法にて7日間反復投与した結果、単回投与と同様に異常は認められなかった¹⁰⁾。

大西明弘他：臨床医薬, 8(4), 799(1992)

注) 本剤の承認規格は1%（1g中ラノコナゾール10mg含有）である。

本剤の用法・用量は、「1日1回患部に塗布する。」である。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

投与総数 676 例中不採用 57 例を除く 619 例の皮膚真菌症患者に 0.5%、1% ラノコナゾールクリームのいずれかを入浴後又は就寝前に 1 日 1 回、足白癬、カンジダ性爪囲炎を対象に 4 週間、若しくは、その他疾患を対象に 2 週間投与し、二重盲検法による比較臨床試験を実施した（安全性解析対象 619 例、有効性解析対象 525 例、有用性解析対象 526 例）。その結果、皮膚所見、最終菌所見、有効性及び有用性を加味した最終判定において、0.5%、1% ラノコナゾールクリームの間に有意差は認められなかった。しかしながら、1% ラノコナゾールクリームでは股部白癬において皮膚症状の改善が早期から認められ、両濃度間の副作用の発生頻度に有意差が認められなかったことから、本剤の至適用量は 1% と判断された⁵⁾。

TJN-318 クリーム研究班：西日本皮膚科, 54(5), 962 (1992)

注) 本剤の承認規格は 1% (1g 中ラノコナゾール 10mg 含有) である。

本剤の用法・用量は、「1 日 1 回患部に塗布する。」である。

2) 比較試験

投与総数 960 例中不採用 98 例を除く 862 例の皮膚真菌症患者にラノコナゾールクリーム、ビホナゾールクリーム（対照薬）のいずれかを入浴後又は就寝前に 1 日 1 回、足白癬、カンジダ性爪囲炎を対象に 4 週間、若しくは、その他疾患を対象に 2 週間投与し、二重盲検法による比較臨床試験を実施した（安全性解析対象 862 例、有効性・有用性解析対象 774 例）。

その結果、ビホナゾールクリームと同等の治療効果及び安全性を有する薬剤であると判断された⁶⁾。

TJN-318 クリーム研究班：西日本皮膚科, 54(5), 977 (1992)

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

使用成績調査として、1994 年 9 月から 1997 年 10 月までの 3 年間に 3,408 例が収集された（このうち安全性解析対象症例：3,062 例、有効性解析対象症例：2,713 例）。全症例における副作用発現症例率は 1.3% (40 例) で、主な副作用は皮膚炎 0.5% (14 例)、接触性皮膚炎 0.4% (11 例) 等であり、重篤な副作用の報告はなかった。また、総合評価において、クリーム、液、軟膏はいずれも有効率 90% 以上を示し、剤形により有効性が異なることはなかった¹¹⁾。

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

該当資料なし

VII.薬効薬理に関する項目

1.薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

イミダゾール系抗真菌剤

2.薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ラノコナゾールの抗真菌作用は、他のイミダゾール系抗真菌剤と同様に真菌細胞のエルゴステロール合成阻害作用に基づくものであり、その IC₅₀ 値は以下のとおりであった¹²⁾¹³⁾。

菌種	IC ₅₀ (ng/mL)	
	ラノコナゾール	ビホナゾール
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0.32	8
<i>Candida albicans</i>	8	200～1000

IC₅₀ : 50%阻害濃度

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro*における抗真菌作用

①ラノコナゾールは、皮膚糸状菌、*Candida*属及び*Malassezia*属真菌に対して高い抗真菌活性を示した。

菌種	株種 (数)	培地	geometric mean MIC (μ g/mL)	文献 No.
<i>Trichophyton rubrum</i>	保存株(1)	A	0.016	14
	保存株(1)	A'	0.008	14
	新鮮株(47)	B	0.0032	15
	保存株(2)	A	0.005	16*
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	保存株(1)	A	0.016	14
	保存株(1)	A'	0.008	14
	新鮮株(62)	B	0.0116	15
	保存株(2)	A	0.02	16*
<i>Microsporum canis</i>	新鮮株(2)	B	0.0024	15
<i>Epidermophyton floccosum</i>	新鮮株(1)	B	0.0012	15
<i>Candida albicans</i>	保存株(9)	A	21.6	17
	保存株(9)	A'	20.0	17
	保存株(9)	B	1.3	17
	新鮮株(10)	A	28.3	17
	新鮮株(10)	A'	26.4	17
	新鮮株(10)	B	1.4	17
	新鮮株(40)	B	1.87	15
	保存株(4)	A'	0.105	16*
<i>Malassezia furfur</i>	保存株(1)	C	1.25	18
	新鮮株(6)	C	0.996	18*

菌種	株種 (数)	培地	geometric mean MCC (μ g/mL)	文献 No.
<i>Trichophyton rubrum</i>	保存株(6)	A'	0.071	19
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	保存株(6)	A'	0.315	19

A : Sabouraud液体培地

A' : Sabouraud寒天培地

B : Casitone寒天培地

C : *Malassezia*属感受性培地

*印の数値は、文献値より算出した。

②ラノコナゾールは種々の病原性真菌保存株(皮膚糸状菌、酵母状真菌、黒色真菌、二形性真菌、*Aspergillus*属及び*Penicillium*属)に対し、広い抗真菌スペクトルを示す¹⁴⁾。

菌 種(株数)	MIC(μg/mL)	
	ラノコナゾール	クロトリマゾール
皮膚糸状菌		
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> (3)	≤0.04	0.08~0.31
<i>Trichophyton rubrum</i> (1)	≤0.04	0.16
<i>Trichophyton violaceum</i> (1)	≤0.04	0.63
<i>Microsporum audouinii</i> (1)	≤0.04	≤0.04
<i>Microsporum canis</i> (1)	≤0.04	0.63
<i>Microsporum gypseum</i> (1)	≤0.04	0.31
<i>Epidermophyton floccosum</i> (1)	≤0.04	0.16
酵母状真菌		
<i>Candida albicans</i> (3)	20~40	5~>20
<i>Candida albicans</i> var. <i>stellatoidea</i> (1)	10	1.25
<i>Candida tropicalis</i> (2)	40	5~10
<i>Candida kefyr</i> (1)	20	1.25
<i>Candida parapsilosis</i> (1)	>80	0.63
<i>Candida krusei</i> (1)	10	0.63
<i>Candida guilliermondii</i> (1)	2.5	0.31
<i>Candida glabrata</i> (2)	1.25~10	0.63~2.5
<i>Cryptococcus neoformans</i> (3)	1.25~5	0.63~1.25
<i>Cryptococcus laurentii</i> (1)	0.16	0.08
<i>Cryptococcus terreus</i> (1)	20	5
<i>Rhodotorula rubra</i> (1)	1.25	0.16
<i>Trichosporon cutaneum</i> (2)	0.16~0.31	0.31~0.63
<i>Geotrichum candidum</i> (1)	20	0.63
黒色真菌		
<i>Fonsecaea pedrosoi</i> (2)	≤0.04	0.08~0.63
<i>Fonsecaea compactum</i> (1)	≤0.04	1.25
<i>Phialophora verrucosa</i> (1)	0.08	2.5
<i>Exophiala dermatitidis</i> (1)	≤0.04	2.5
<i>Exophiala werneckii</i> (1)	≤0.04	0.63
<i>Cladosporium bantianum</i> (1)	0.63	5
<i>Cladosporium carrionii</i> (1)	≤0.04	0.63
二形性真菌		
<i>Sporothrix schenckii</i> (3)	0.16~0.63	>20
<i>Histoplasma capsulatum</i> (2)	≤0.04	≤0.04
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> (1)	≤0.04	≤0.04
<i>Blastomyces dermatitidis</i> (2)	≤0.04	0.08~0.31
アスペルギルス属		
<i>Aspergillus fumigatus</i> (3)	≤0.04	1.25
<i>Aspergillus clavatus</i> (1)	≤0.04	0.63
<i>Aspergillus flavus</i> (1)	≤0.04	0.63
<i>Aspergillus nidulans</i> (1)	≤0.04	0.08
<i>Aspergillus niger</i> (1)	≤0.04	1.25
<i>Aspergillus terreus</i> (1)	≤0.04	1.25
ペニシリウム属		
<i>Penicillium citrinum</i> (1)	≤0.04	0.63
<i>Penicillium commune</i> (1)	≤0.04	1.25
<i>Penicillium crustosum</i> (1)	≤0.04	1.25
<i>Penicillium funiculosum</i> (1)	10	>20

2) *In vivo*における抗真菌作用

①モルモット体部白癬モデルで、症状の改善効果及び完全な菌陰性化を認めた。また、モルモット足白癬モデルを用いた実験においても完全な、菌陰性化を認めた²⁰⁾²¹⁾。

ラノコナゾールの各濃度における白癬菌陽性率

試験モデル	濃度(%)	菌陽性率(%)	
		ラノコナゾール	ビホナゾール
モルモット体部白癬 (PEG溶液)	0.1	67	91
	0.3	26	77
	1	0	33
	2	0	10
モルモット足白癬 (PEG溶液)	0.25	足底部	踵部
		4	6
		3	1
	1	0	29
		51	71
		33	46
		29	64

②モルモット足白癬モデルに対し、ラノコナゾール1%クリーム、外用液及び軟膏は1日1回、10日間塗布により、完全に菌を陰性化した。また、モルモット体部白癬モデルにおいても1日1回、11～14日間の塗布で同様の作用を示すとともに感染症状の改善が認められた^{20)～23)}。

③モルモットにおいて、皮膚糸状菌(*Trichophyton mentagrophytes*)接種1～4日前の1回塗布(1%クリーム)により、菌の感染防止効果を認め、皮膚貯留性がみられた²⁴⁾。

アスタッタクリームの皮膚糸状菌陽性率

菌接種までの日数	菌接種10日後の感染部位の菌陽性率(%)	
	ラノコナゾール	ビホナゾール
1日	0.9 (1/110*)	75.5 (83/110*)
2日	3.3 (4/120)	89.2 (107/120)
3日	0 (0/120)	81.7 (98/120)
4日	12.5 (10/80*)	90.8 (109/120)

*印は、培養時に汚染があったため一部脱落している。

④プレドニゾロン処理モルモット実験的皮膚カンジダ症に対し菌接種5日前の1日1回、3日間連続塗布(1%クリーム及び外用液)により、菌接種9日目の感染成立を有意に減少させた²⁵⁾。

(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

該当資料なし

(2)最高血中濃度到達時間

<クリーム・外用液>

クリーム 5g、外用液 5mL を健常人各 6 名の背部に 8 時間単回塗布し血漿中未変化体濃度を測定 (GC/MS) した結果、ほとんどの症例で検出限界 (0.3ng/mL) 以下であった。また、健常人の背部に、クリーム 5g を 1 日あたり 8 時間、7 日間反復塗布した結果、7 日目の塗布後 8 時間目に 0.31~0.76 (平均 0.45) ng/mL を検出した。また、24 時間後には全例検出限界以下となつた¹⁰⁾²⁶⁾。

<軟膏>

該当資料なし

(3)臨床試験で確認された血中濃度

クリームを 2~4 週間投与した皮膚真菌症患者 23 名における最終塗布後 24 時間以内の血漿中未変化体濃度を測定 (GCMS) した結果、14 例は検出限界以下、9 例は 0.39~5.35ng/mL であった¹⁰⁾。

(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)コンパートメントモデル

該当資料なし

(2)吸収速度定数

血中濃度が低いため、算出できない。

(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

血中濃度が低いため、算出できない。

(5)クリアランス

血中濃度が低いため、算出できない。

(6)分布容積

血中濃度が低いため、算出できない。

(7) 血漿蛋白結合率

*In vitro*における血漿蛋白結合率²⁷⁾

濃度(μg/mL)	蛋白結合率(%)
0.01	99.8±0.2
0.1	99.6±0.1
1.0	99.7±0.0

3. 吸 収

(1) 吸収部位

経皮(皮膚)

(2) 吸収率

健常人によるクリームの7日間反復塗布試験において、塗布部位からの回収率を求めたところ、平均90.7%であった。この結果より、経皮吸収率は約10%以下であると考えられた¹⁰⁾。

また、外用液の単回塗布試験での回収率は平均75.5%であり、経皮吸収率は24.5%以下であると考えられた²⁶⁾。

<参考>

角質中濃度

足白癬患者5名の左右の足踵部にクリームを200mgずつ塗布し、12時間後及び24時間後の踵皮膚表面に残存するクリームを除去した後、局所皮膚をヤスリで削り角質検体を採取した。HPLCによるラノコナゾールの定量結果は以下のとおりであり、ラノコナゾールは角質内に長時間に渡って貯留した²⁸⁾。

角質中濃度(μg/g)
12hr 589.4±314.5
24hr 476.8±294.6

平均±標準偏差

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

<参考>

妊娠中ラットに¹⁴C-ラノコナゾール(5mg/kg)を皮下投与し、胎仔組織中放射能濃度を測定したところ、母体血漿中濃度より低かった²⁹⁾。

(3) 乳汁への移行性

<参考>

哺育中ラットに¹⁴C-ラノコナゾール(5mg/kg)を皮下投与し、乳汁中放射能濃度を測定したところ、母体血漿中濃度より低かった²⁹⁾。

(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>

¹⁴C-ラノコナゾール(5mg/kg)をラットに単回経皮投与(密封包帯法24時間)した際の組織内放射能濃度分布を測定した結果、ほとんどの組織で投与後9時間あるいは24時間に最高値に達した後減少した。いずれの時点でも投与部皮膚の濃度が最高であった³⁰⁾。

組織	放射能濃度(μgラノコナゾール当量/mLあるいはg)		
	9時間	24時間	72時間
血漿	0.20±0.03 (1.00)	0.17±0.01 (1.00)	0.04±0.01 (1.00)
血液	0.12±0.02 (0.60)	0.13±0.01 (0.76)	0.03±0.00 (0.75)
大脳	0.06±0.01 (0.30)	0.05±0.00 (0.29)	N.D.
小脳	0.05±0.00 (0.25)	0.04±0.00 (0.24)	N.D.
脳下垂体	N.D.	N.D.	N.D.
眼球	0.02±0.00 (0.10)	0.03±0.00 (0.18)	N.D.
甲状腺	N.D.	0.13±0.04 (0.76)	N.D.
顎下腺	0.10±0.01 (0.50)	0.09±0.01 (0.53)	0.01±0.00 (0.25)
胸腺	0.04±0.00 (0.20)	0.05±0.00 (0.29)	0.01±0.00 (0.25)
心	0.07±0.00 (0.35)	0.06±0.00 (0.35)	0.01±0.00 (0.25)
肺	0.49±0.03 (2.45)	0.47±0.05 (2.76)	0.14±0.02 (3.50)
肝	1.59±0.10 (7.95)	1.45±0.24 (8.53)	0.17±0.03 (4.25)
腎	0.57±0.06 (2.85)	0.63±0.03 (3.71)	0.15±0.03 (3.75)
副腎	1.98±0.13 (9.90)	1.31±0.19 (7.71)	0.06±0.01 (1.50)
脾	0.08±0.01 (0.40)	0.07±0.00 (0.41)	0.02±0.00 (0.50)
臍	0.15±0.00 (0.75)	0.12±0.01 (0.71)	0.02±0.00 (0.50)
脂肪	0.13±0.01 (0.65)	0.08±0.01 (0.47)	N.D.
褐色脂肪	0.13±0.02 (0.65)	0.09±0.01 (0.53)	0.02±0.01 (0.50)
骨格筋	0.04±0.00 (0.20)	0.04±0.00 (0.24)	N.D.
筋肉(塗布部)	0.35±0.26 (1.75)	0.16±0.05 (0.94)	0.01±0.00 (0.25)
皮膚	0.09±0.02 (0.45)	0.08±0.00 (0.47)	0.03±0.01 (0.75)

皮膚(塗布部)	12.09±0.31 (60.45)	8.91±2.06 (52.41)	2.64±0.34 (66.00)
骨髓	0.07±0.01 (0.35)	0.10±0.02 (0.59)	N.D.
膀胱	0.12±0.03 (0.60)	0.14±0.02 (0.82)	0.03±0.00 (0.75)
胃	0.22±0.02 (1.10)	0.12±0.02 (0.71)	0.02±0.01 (0.50)
小腸	0.16±0.05 (0.80)	0.20±0.07 (1.18)	0.01±0.00 (0.25)
大腸	0.33±0.07 (1.65)	0.10±0.05 (0.59)	0.03±0.02 (0.75)
動脈	0.06±0.00 (0.30)	0.10±0.01 (0.59)	0.03±0.01 (0.75)
前立腺	0.08±0.01 (0.40)	0.07±0.01 (0.41)	0.01±0.00 (0.25)
睾丸	0.11±0.01 (0.55)	0.08±0.01 (0.47)	0.01±0.00 (0.25)
血球移行率(%)	4.3±2.2	21.1±7.1	40.6±2.9

平均±標準誤差(n=3), () : 血漿に対する比率, N.D. : 検出限界以下

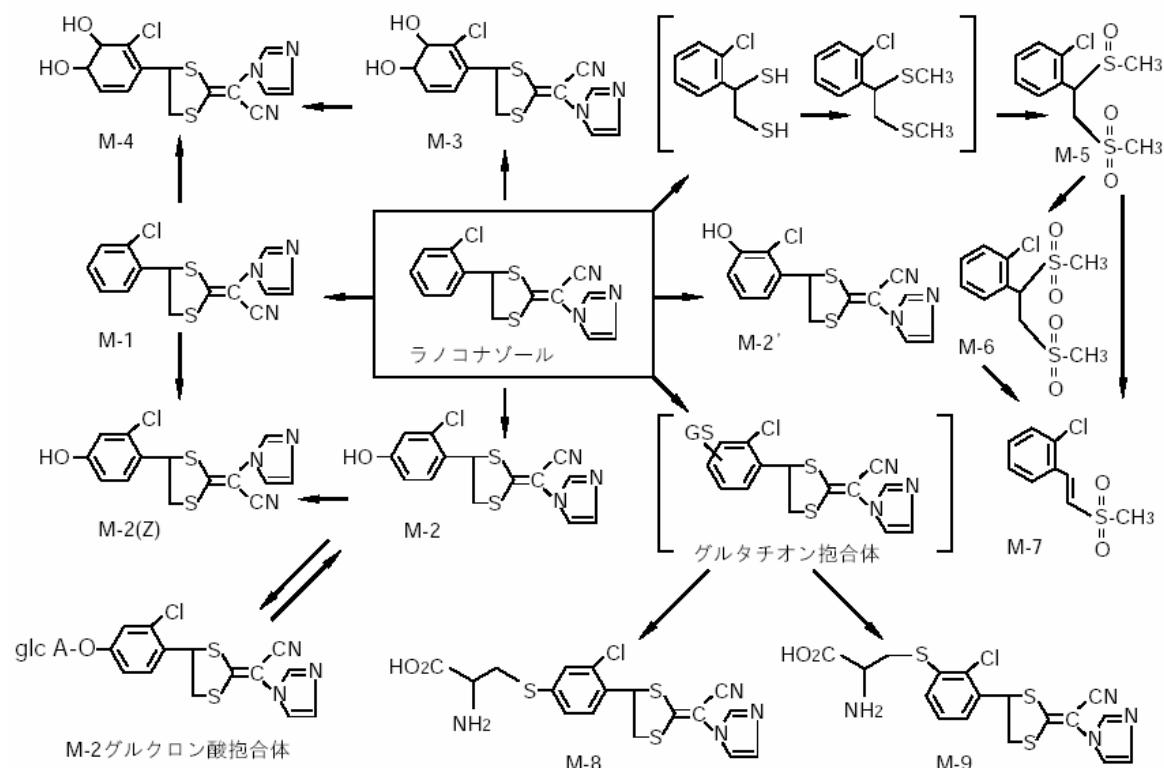
5.代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

ヒト尿中にM-7が検出されたことから、ヒトにおいてもラットやイヌと同様にジチオラン環の開裂が代謝経路の一つであると考えられた¹⁰⁾²⁶⁾。

<参考>

ラット及びイヌにおける推定代謝経路を以下に示す³¹⁾。



glc A = glucuronic acid

GS = glutathione

* []内は推定中間体

(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

ヒトの尿中より検出されたM-7(「5.(1)代謝部位及び代謝経路」を参照すること)は、抗真菌作用を示さなかった³²⁾。

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

1) 尿中排泄

健常人によるクリームの単回及び反復塗布試験時の尿から代謝物であるM-7が検出され、未変化体はほとんど検出されなかつた¹⁰⁾。

2) 粪中排泄

健常人によるクリームの単回塗布試験時の糞中から未変化体が12例中7例に検出された。その排泄率は投与量の0.27%以下であった³³⁾。

(2) 排泄率

「6. (1) 排泄部位」を参照すること。

(3) 排泄速度

尿中排泄量が少ないため算出できない。

7. 透析等による除去率

該当資料なし

VII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

再使用により、再度過敏症状を起こす危険性が高いため設定した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認前の調査 1,688 例中報告された副作用は 1.4% (23 例) で、主な副作用は、クリームでは接触性皮膚炎 0.4% (4 例) の他、乾燥、小水疱、発赤、びらん等であった。外用液では刺激感 1.3% (6 例)、接触性皮膚炎 0.4% (2 例) の他、発赤、そう痒、角化の悪化等であった。軟膏では接触性皮膚炎 1.2% (3 例)、刺激感であった。なお、本剤に起因するとと思われる臨床検査値の異常変動は認められなかった。

承認後における使用成績調査 I (1994 年 9 月～1997 年 10 月) 3,062 例中報告された副作用は 1.3% (40 例) で、主な副作用は、皮膚炎・接触性皮膚炎 0.8% (25 件)、発赤 0.1% (4 件) 等であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

下記のような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満
皮膚	皮膚炎(接触性皮膚炎等)、発赤	小水疱、刺激感、そう痒感、亀裂、乾燥、腫脹

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 項目別副作用発現頻度

臨床試験における副作用発現状況

項目	クリーム	外用液	軟膏
評価症例数	978	465	245
副作用発現症例数	9	10	4
副作用発現件数	12	11	4
副作用発現症例率	0.9%	2.2%	1.6%
副作用の種類	接触性皮膚炎(4) 潮紅(皮膚)(1) 腫脹(1) 亀裂部位の乾燥(1) 小水疱(1) 投与部位発赤(1) 皮膚びらん(1) 感染(1) 熱感(皮膚)(1)	投与部位刺激感(6) 接触性皮膚炎(2) 投与部位発赤(1) そう痒感(1) 角化の悪化(1)	接触性皮膚炎(3) 投与部位刺激感(1)

() 内数値は件数

使用成績調査 I における副作用発現状況¹¹⁾

項目	クリーム	外用液	軟膏	複数剤形使用
評価症例数	2,305	344	335	78
副作用発現症例数	25	2	10	3
副作用発現件数	26	2	10	3
副作用発現症例率	1.1%	0.6%	3.0%	3.8%
副作用の種類	皮膚炎(8) 接触性皮膚炎(5) 小水疱(2) 紅斑(2) 投与部位刺激感(2) そう痒症(1) そう痒感(1) 水疱(1) 皮膚乾燥(1) 皮膚亀裂(1) 皮膚びらん(1) 落屑(1)	皮膚炎(1) 投与部位発赤(1)	皮膚炎(5) 接触性皮膚炎(4) 投与部位発赤(1)	接触性皮膚炎(2) 爪変色(1)

注) 使用成績調査 I : 1994年9月～1997年10月までの集計結果

() 内数値は件数

2) 臨床検査値異常一覧

承認時までに得た臨床検査値異常は以下のとおりであった。

いずれも薬剤との因果関係は不明であった。

	検査項目	発現件数(%)	処置方法
クリーム	GOT上昇	0.4(1/249)	軽度で継続塗布
	GPT上昇	0.4(1/249)	軽度で継続塗布
	BUN上昇	0.4(1/244)	軽度で継続塗布
外用液	GOTの軽度上昇	0.9(1/115)	軽度で継続塗布

(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¹¹⁾

使用成績調査 I 3,062例における患者背景別の副作用発現状況は、以下のとおりであった。
いずれの患者背景においても副作用発現率に大きな差は認められなかった。

患者背景別副作用発現状況

患者背景		副作用発現症例率(%)	副作用発現症例率(%)	副作用発現症例率(%)	副作用発現症例率(%)
合計		1.3(40/3,062)	クリーム	外用液	軟膏
性別	男性	1.3(21/1,570)	1.0(12/1,176)	0.6(1/171)	3.9(7/178)
	女性	1.3(19/1,492)	1.2(13/1,129)	0.6(1/173)	1.9(3/157)
年齢(歳)	~19	2.9(6/210)	1.2(2/164)	0.0(0/9)	10.8(4/37)
	20~29	1.0(3/289)	1.3(3/240)	0.0(0/18)	0.0(0/24)
	30~39	1.5(6/389)	2.1(6/286)	0.0(0/52)	0.0(0/39)
	40~49	0.9(5/556)	0.7(3/423)	0.0(0/57)	0.0(0/57)
	50~59	1.3(7/551)	1.7(7/420)	0.0(0/69)	0.0(0/49)
	60~69	0.9(5/552)	0.2(1/406)	1.4(1/73)	3.4(2/59)
	70~	1.6(8/515)	0.8(3/366)	1.5(1/66)	5.7(4/70)
使用理由*	足白癬	1.2(27/2,171)	1.2(19/1,607)	0.8(2/264)	1.3(3/231)
	趾間型	1.1(10/898)	1.2(8/668)	0.0(0/120)	1.2(1/86)
	小水疱型	2.4(12/509)	2.2(9/402)	2.6(1/39)	1.9(1/52)
	角質増殖型	0.9(7/811)	0.5(3/571)	0.9(1/112)	1.0(1/96)
	体部白癬	1.5(5/324)	1.1(3/280)	0.0(0/11)	6.3(2/32)
	股部白癬	1.9(4/216)	1.1(2/178)	0.0(0/8)	7.4(2/27)
	カンジダ症	1.1(2/188)	0.0(0/133)	0.0(0/21)	6.3(2/32)
	間擦疹	0.9(1/114)	0.0(0/89)	0.0(0/2)	4.3(1/23)
	指間びらん症	2.0(1/51)	0.0(0/37)	0.0(0/6)	12.5(1/8)
	爪園炎	0(0/23)	0.0(0/7)	0.0(0/13)	0.0(0/1)
	癪風	1.1(1/91)	1.4(1/71)	0.0(0/14)	0.0(0/5)
	その他	1.4(1/73)	0.0(0/37)	0.0(0/26)	12.5(1/8)
患者区分	外来	1.3(38/2,928)	1.1(24/2,209)	0.6(2/332)	2.9(9/313)
	入院	1.9(2/104)	1.3(1/76)	0.0(0/8)	5.3(1/19)
	入院↔外来	0(0/29)	0.0(0/19)	0.0(0/4)	0.0(0/3)
アレルギー歴	無	1.3(39/2,915)	1.1(24/2,198)	0.6(2/322)	3.1(10/323)
	有	0.7(1/147)	0.9(1/107)	0.0(0/22)	0.0(0/12)

()内は副作用症例数/評価症例数

*対象疾患が複数記載されたものについてはそれぞれの疾患でカウントし、延べ症例数として示してある。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

過敏症状をおこす可能性があるので、必要に応じてパッチテストを実施すること。

9.高齢者への投与

該当資料なし

10.妊娠、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊娠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投与すること。
〔使用経験が少ない。〕

11.小児等への投与

該当資料なし

12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13.過量投与

該当資料なし

14.適用上の注意

《適用上の注意》

投与部位：

[クリーム、軟膏]

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

[外用液]

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

(解説)

同種同効薬に一般的に記載されている項目のため記載することとした。特に外用液はアルコール性溶剤のため、亀裂・びらん面への適用は局所の刺激感を誘発する可能性があるため記載することとした。

また、眼科用製剤との混用については、外用液においては、容器の形状を点眼剤と間違えないよう配慮して設計しているが、記載することとした。クリーム・軟膏においては、眼軟膏との混用を避けるため記載することとした。

《薬剤交付時の注意》

<クリーム>

製剤上の特性により、高温において内容物が漏出する可能性があるため、保管は高温を避けるよう注意すること。また、光により分解するので、容器を変更する場合は、遮光容器を使用すること。

<外用液>

基剤に有機溶媒(エタノール、メチルエチルケトン)を用いているため、火気を避け、涼しい所に密栓して保管するよう注意すること。また、光により分解するので、容器を変更する場合は遮光容器を使用すること。

<軟膏>

製剤上の特性により、高温(40°C以上)にて成分の均一性が損なわれる所以、保管は高温を避けるよう注意すること。また、光により分解する所以、容器を変更する場合は遮光容器を使用すること。

15.その他の注意

該当資料なし

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」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験³⁴⁾

	実験項目	動物・経路	実験方法	実験結果
一般症状及び中枢神経系	一般症状	マウス 経口	Irwinの多次元観察法	眼瞼下垂が200mg/kg以上、自発運動の抑制及び警戒心の低下あるいは跳躍作用が1000mg/kg投与で認められた。
	自発運動量	マウス 経口	自発運動測定装置による観察	自発運動量の低下が200及び1000mg/kg投与後、1時間にのみ認められた。
	麻酔作用	マウス 経口	ペントバルビタール及びチオペンタールによる睡眠時間測定	睡眠増強作用が50mg/kg以上の投与で認められた。
	抗痙攣作用	マウス 経口	最大電撃痙攣及びペンテトラゾール痙攣	抗痙攣作用が200あるいは1000mg/kg投与で認められた。
	鎮痛作用	マウス 経口	酢酸writhing法及び熱板法	鎮痛作用が酢酸writhing法のみ200mg/kg以上の投与で認められた。
	体温	ラット 経口	サーミスターによる直腸温度の測定	体温低下が200mg/kg投与で認められた。
自律神経及び平滑筋	協調運動	マウス 経口	ロータロッド法	協調運動の低下が200mg/kg以上の投与で認められた。
	摘出回腸	モルモット <i>in vitro</i>	自動運動 抗アセチルコリン作用 抗ヒスタミン作用	摘出回腸では 10^{-5} mol/L以上で、自動運動及び収縮薬に対する反応が抑制された。
	摘出輸精管	モルモット <i>in vitro</i>	抗ノルアドレナリン作用	抗ノルアドレナリン作用が 3×10^{-5} mol/Lで認められた。
呼吸及び循環器系	摘出子宮(非妊娠、妊娠)	ラット <i>in vitro</i>	自動運動	自動運動が 10^{-4} mol/Lで抑制され、妊娠子宮と非妊娠子宮の間に差はなかった。
消化器系	呼吸、血圧、心拍数及び心電図	ウサギ 静脈内	ウレタン麻酔下、気流抵抗管／差圧、血圧トランസデューサー及び標準双極肢第二誘導によりポリグラフで測定	呼吸、血圧及び心拍数が3mg/kg以上の投与で低下した。心電図に変化はなかった。
	摘出心臓	モルモット <i>in vitro</i>	Langendorff法	2×10^{-3} mg/heartで摘出心臓に対する影響は認められなかった。
炭末輸送能	マウス 経口	腸管内炭末輸送距離を測定	炭末輸送能に対する影響は1000mg/kg投与で認められなかった。	

(4) その他の薬理試験³⁴⁾

実験項目	動物・経路	実験方法	実験結果
その他	抗炎症作用 経口	ラット ヒスタミンによる血管透過性亢進及びカラゲニン足浮腫抑制作作用	カラゲニン浮腫抑制作作用が200mg/kgで認められた。
	溶血作用 <i>in vitro</i>	ウサギ 赤血球浮遊液における溶血の程度を分光光度計で測定	溶血作用は10 ⁻⁴ mol/Lで認められなかった。
	局所麻酔作用 点眼	モルモット 角膜刺激に対する反応の有無を測定	局所麻酔作用は1%で認められなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg)³⁵⁾³⁶⁾

動物種 投与経路	マウス (Swiss系)		ラット (SD系)		イヌ (ビーグル)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
経口	3224	2715	993	652	—	—
腹腔内	2158	1743	1655	2596	—	—
皮下	>5000	>5000	>5000	>5000	>500	>500
経皮	—	—	>5000	>5000	—	—

(2) 反復投与毒性試験

SD系ラット雌雄に、5、30、180 mg/kg/日を4週間皮下投与、2.5、10、40 mg/kg/日を4週間経皮投与、0.2、1、5、25 mg/kg/日を6カ月間皮下投与し、また、ビーグルイヌ雌雄に、1、5、25 mg/kg/日を4週間皮下投与、2、10、50 mg/kg/日を6カ月間経皮投与し、試験を実施した。無影響量は、ラット及びイヌとも皮下投与では1 mg/kg/日、経皮投与では10 mg/kg/日であった。なお、無影響量を超える投与群では、主な所見として総ビリルビン増加及び肝重量増加等が認められたが、4週間の休薬によりいずれも回復した^{36)~40)}。

(3) 生殖発生毒性試験

- 妊娠前及び妊娠初期投与試験(SD系ラット、0.2、1、5、25、125 mg/kg/日、皮下)
5 mg/kg/日以上で交尾率の低下及び交尾成立までの時間延長を認めたが、他のイミダゾール系抗真菌剤において認められる所見と同様であった⁴¹⁾⁴²⁾。
- 周産期・授乳期投与試験(SD系ラット、1、10、100 mg/kg/日、皮下)
100 mg/kg/日において出生仔の死亡増加と体重低下を認めたことを除き、特記すべき所見はみられなかった。無影響量は母仔とともに10 mg/kg/日であった⁴³⁾。
- 器官形成期投与試験(SD系ラット、NZWウサギ)
ラット(1、7、50 mg/kg/日、皮下)：7 mg/kg/日以上で内臓変異(肝分葉異常及び腎孟・尿管拡張)の増加を認めたが、催奇形性を示唆する所見ではなかった⁴⁴⁾。
ウサギ(1、10、100 mg/kg/日、皮下)：100 mg/kg/日で早産および全胚吸収が各1例に、また、10 mg/kg/日以上で母動物の摂餌量低下をともなう体重低下が認められたが、催奇形性は認められなかった⁴⁵⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 皮膚感作性・皮膚光感作性⁴⁶⁾⁴⁷⁾

モルモットを用いた皮膚感作性試験の結果、クリーム及び外用液では陰性であったが、軟膏に中等度の皮膚感作性が認められた。

モルモットを用いた皮膚光感作性試験の結果、液では陰性であったが、クリームでは皮膚光感作性が認められ、軟膏は軟膏基剤が有する皮膚光感作性の寄与による弱い皮膚反応が生じることが示唆された。

2) 遺伝毒性

復帰突然変異試験(*S. typhimurium*、*E. coli*)⁴⁸⁾、染色体異常試験(チャイニーズハムスター卵巣細胞)⁴⁹⁾、小核試験(マウス)⁵⁰⁾及び不定期DNA合成(UDS)試験(ラット肝細胞)⁵¹⁾の結果、遺伝毒性は認められなかった。

3) 局所刺激性

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験の結果、液及び軟膏は弱い刺激物と評価されたが、クリームでは中等度刺激物と評価された。

ウサギを用いた眼一次刺激性試験の結果、クリーム及び軟膏では陰性であったが、外用液ではやや強い刺激性が認められた^{52)～54)}。

モルモットを用いた光毒性はクリーム、外用液及び軟膏とも陰性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：該当しない

有効成分：ラノコナゾール 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：容器、外箱に表示(3年)

設定期限：安定性試験結果に基づく（「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」を参照すること）

3. 貯法・保存条件

遮光した気密容器

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

[クリーム]

チューブ：10g×10、10g×20、10g×50

[外用液]

10mL×10、10mL×20

[軟膏]

チューブ：10g×10、10g×20

7. 容器の材質

		容器	キャップ	中栓	スプリング
クリーム	チューブ	アルミニウム	ポリプロピレン	—	—
外用液	瓶	エチレン-ビニルアルコール共重合樹脂とポリプロピレンの多層(EVOH/PP)	ポリプロピレン	ポリエチレン	ポリエチレン
軟膏	チューブ	アルミニウム	ポリプロピレン	—	—

8.同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同 効 薬：ブテナфин塩酸塩、ビホナゾール、ケトコナゾール、ネチコナゾール塩酸塩、テルビナфин塩酸塩、アモロルфин塩酸塩等の各外用製剤

9.国際誕生年月日

1994年7月1日

10.製造販売承認年月日及び承認番号

アスタックリーム 1%
承認年月日：2008年9月10日(販売名変更による)
承認番号：22000AMX02086000
旧販売名「アスタックリーム」
承認年月日：1994年7月1日
承認番号：(06AM)1128
アスタッ外用液 1%
承認年月日：2008年9月10日(販売名変更による)
承認番号：22000AMX02084000
旧販売名「アスタッ液」
承認年月日：1994年7月1日
承認番号：(06AM)1129
アスタッ軟膏 1%
承認年月日：2008年9月10日(販売名変更による)
承認番号：22000AMX02085000
旧販売名「アスタッ軟膏」
承認年月日：1996年3月28日
承認番号：(08AM)0679

11.薬価基準収載年月日

アスタックリーム 1% : 2008年12月19日
旧販売名「アスタックリーム」: 1994年8月26日 経過措置期間満了：2010年8月31日
アスタッ外用液 1% : 2008年12月19日
旧販売名「アスタッ液」: 1994年8月26日 経過措置期間満了：2010年8月31日
アスタッ軟膏 1% : 2008年12月19日
旧販売名「アスタッ軟膏」: 1996年6月21日 経過措置期間満了：2010年8月31日

12.効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

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

再審査結果公表年月日：2003年6月27日
内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

14.再審査期間

再審査期間：1994年7月1日～2000年6月31日

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

16.各種コード

	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
アスタックトクリーム 1%	106614202	2655710N1030	620008957
アスタックト外用液 1%	106615902	2655710Q1036	620008956
アスタックト軟膏 1%	106613502	2655710M1034	620008958

17.保険給付上の注意

該当しない

X I. 文 献

1.引用文献

- 1) 大西明弘、安田耕太郎：臨床医薬, **8**(4)793(1992)
- 2) 大西明弘、安田耕太郎：皮膚刺激性に関する社内資料（クリーム・外用液）
- 3) 高澤謙二：皮膚刺激性に関する社内資料（軟膏）
- 4) TJN-318クリーム研究班：西日本皮膚科, **54**(5)954(1992)
- 5) TJN-318クリーム研究班：西日本皮膚科, **54**(5)962(1992)
- 6) TJN-318クリーム研究班：西日本皮膚科, **54**(5)977(1992)
- 7) TJN-318液剤研究班：西日本皮膚科, **54**(5)944(1992)
- 8) ラノコナゾール軟膏剤研究会：西日本皮膚科, **57**(4)829(1995)
- 9) 高橋久ら：西日本皮膚科, **55**(5)961(1993)
- 10) 大西明宏ら：臨床医薬, **8**(4)799(1992)
- 11) 使用成績調査に関する社内資料
- 12) 近江哲人ら：日本医真菌学会誌, **33**(3)349(1992)
- 13) 近江哲人ら：日本医真菌学会誌, **33**(3)339(1992)
- 14) 平谷民雄ら：日本医真菌学会誌, **33**(3)321(1992)
- 15) 内田勝久ら：日本医真菌学会誌, **33**(3)361(1992)
- 16) 庭野吉己ら：基礎と臨床, **30**(1)123(1996)
- 17) 庭野吉己ら：Jpn J Antibiot, **48**(1), 140(1995)
- 18) 内田勝久、山口英世：日本医真菌学会誌, **33**(2)217(1992)
- 19) 庭野吉己ら：Jpn J Antibiot, **48**(1), 146(1995)
- 20) Ohmi, T., et al. : Arzneim. - Forsch. (Drug Res.), **41**(II), (8)847(1991)
- 21) Oka, H., et al. : Arzneim - Forsch. (Drug Res.), **42**(I), (3)345(1992)
- 22) 庭野吉己ら：Jpn J Antibiot, **47**(9), 1192(1994)
- 23) 庭野吉己ら：Jpn J Antibiot, **48**(1), 150(1995)
- 24) 岡秀紀ら：日本医真菌学会誌, **33**(3)313(1992)
- 25) Niwano, Y., et al. : Antimicrob Agents Chemother., **38**(9)2204(1994)
- 26) 大西明宏ら：薬物動態に関する社内資料
- 27) 神義容ら：ヒト血漿蛋白結合率に関する社内資料
- 28) 定金千春ら：基礎と臨床, **30**(9)2319(1996)
- 29) 鈴木孝ら：応用薬理, **44**(1)1(1992)
- 30) 鈴木孝ら：応用薬理, **44**(1)21(1992)
- 31) 内田又左衛門ら：尿、糞、および胆汁中代謝物に関する社内資料
- 32) 平谷民雄ら：抗真菌作用に関する社内資料
- 33) 油田正樹ら：代謝および排泄に関する社内資料
- 34) 内田又左衛門ら：一般薬理に関する社内資料
- 35) Peter L. Munt, et al. : 応用薬理, **43**(2)195(1992)
- 36) 小野千鶴子ら：応用薬理, **43**(2)137(1992)
- 37) R. Mayfield, et al. : 応用薬理, **43**(3)273(1992)
- 38) 山口一喜ら：応用薬理, **44**(1)93(1992)
- 39) R. Mayfield, et al. : 基礎と臨床, **26**(6)2439(1992)
- 40) 鎌田智昭ら：基礎と臨床, **26**(6)2417(1992)
- 41) R. Mayfield, et al. : 応用薬理, **43**(4)353(1992)
- 42) 子林孝司ら：応用薬理, **30**(3)451(1985)
- 43) R. Mayfield, et al. : 応用薬理, **43**(4)369(1992)
- 44) R. Mayfield, et al. : 応用薬理, **43**(4)383(1992)
- 45) R. Mayfield, et al. : 応用薬理, **43**(4)395(1992)
- 46) 武吉正博ら：モルモットにおける光毒性、皮膚感作性に関する社内資料（クリーム・外用液）
- 47) 武吉正博ら：モルモットにおける皮膚感作性に関する社内資料（軟膏）

- 48) D. M. Reynolds, C. G. Riach : 復帰突然変異試験に関する社内資料
- 49) I. A. Leddy, M. Holmstrom : 染色体異常試験に関する社内資料
- 50) L. M. Holmstrom : 小核試験に関する社内資料
- 51) D. Mebride, C. G. Riach : 不定期D N A合成 (UDS) 試験に関する社内資料
- 52) 武吉正博ら : 皮膚および眼に対する一次刺激性試験に関する社内資料 (クリーム・外用液)
- 53) 武吉正博ら : 皮膚に対する一次刺激性試験に関する社内資料 (軟膏)
- 54) 武吉正博ら : 眼に対する一次刺激性試験に関する社内資料 (軟膏)

2. その他の参考文献

X II.参考資料

1.主な外国での発売状況

2009年2月現在、外国では発売されていない。

2.海外における臨床支援情報

該当資料なし

X III 備考

その他の関連資料