

2010年4月改訂（第5版）
2005年4月（新様式第1版）

日本標準商品分類番号
872655

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領（1998年9月）に準拠して作成



剤形	外用剤(クリーム)
規格・含量	1g 中にイソコナゾール硝酸塩 10mg を含有
一般名	和名 :イソコナゾール硝酸塩 洋名 :Isoconazole nitrate
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	承認年月日 : 2009年4月13日 薬価基準収載年月日 : 2009年9月25日 発売年月日 : 1982年8月12日
開発・製造・ 輸入・発売・提携 ・販売会社名	製造販売元 : バイエル薬品株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX 番号	

本 IF は 2010 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

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で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。

IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目 1

1. 開発の経緯
2. 製品の特徴及び有用性

II. 名称に関する項目 2

1. 販売名
 - (1) 和名
 - (2) 洋名
 - (3) 名称の由来
2. 一般名
 - (1) 和名 (命名法)
 - (2) 洋名 (命名法)
3. 構造式又は示性式
4. 分子式及び分子量
5. 化学名 (命名法)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号
7. CAS 登録番号

III. 有効成分に関する項目 3

1. 有効成分の規制区分
2. 物理化学的性質
 - (1) 外観・性状
 - (2) 溶解性
 - (3) 吸湿性
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点
 - (5) 酸塩基解離定数
 - (6) 分配係数
 - (7) その他の主な示性値
3. 有効成分の各種条件下における安定性
4. 有効成分の確認試験法
5. 有効成分の定量法

IV. 製剤に関する項目 (外用剤) 4

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

8. 混入する可能性のある夾雑物
9. 溶出試験
10. 生物学的試験法
11. 製剤中の有効成分の確認試験法
12. 製剤中の有効成分の定量法
13. 力価
14. 容器の材質
15. 刺激性
16. その他

V. 治療に関する項目 6

1. 効能又は効果
2. 用法及び用量
3. 臨床成績
 - (1) 臨床効果
 - (2) 臨床薬理試験：忍容性試験
 - (3) 探索的試験：用量反応探索試験
 - (4) 検証的試験
 - 1) 無作為化平行用量反応試験
 - 2) 比較試験
 - 3) 安全性試験
 - 4) 患者・病態別試験
 - (5) 治療的使用
 - 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験
 - 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

VI. 薬効薬理に関する項目 8

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群
2. 薬理作用
 - (1) 作用部位・作用機序
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績

VII. 薬物動態に関する項目 9

1. 血中濃度の推移・測定法
 - (1) 治療上有効な血中濃度
 - (2) 最高血中濃度到達時間
 - (3) 通常用量での血中濃度
 - (4) 中毒症状を発現する血中濃度
2. 薬物速度論的パラメータ
 - (1) 吸収速度定数
 - (2) バイオアベイラビリティ
 - (3) 消失速度定数
 - (4) クリアランス
 - (5) 分布容積
 - (6) 血漿蛋白結合率

3. 吸収
4. 分布
 - (1) 血液-脳関門通過性
 - (2) 胎児への移行性
 - (3) 乳汁中への移行性
 - (4) 髄液への移行性
 - (5) その他の組織への移行性
5. 代謝
 - (1) 代謝部位及び代謝経路
 - (2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種
 - (3) 初回通過効果の有無及びその割合
 - (4) 代謝物の活性の有無及び比率
 - (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
6. 排泄
 - (1) 排泄部位
 - (2) 排泄率
 - (3) 排泄速度
7. 透析等による除去率
 - (1) 腹膜透析
 - (2) 血液透析
 - (3) 直接血液灌流

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11

1. 警告内容とその理由
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由
5. 慎重投与内容とその理由
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法
7. 相互作用
 - (1) 併用禁忌とその理由
 - (2) 併用注意とその理由
8. 副作用
 - (1) 副作用の概要
 - 1) 重大な副作用と初期症状
 - 2) その他の副作用
 - (2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧
9. 高齢者への投与
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
11. 小児等への投与
12. 臨床検査結果に及ぼす影響
13. 過量投与
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）
15. その他の注意
16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目 14

1. 一般薬理
2. 毒性
 - (1) 単回投与毒性試験
 - (2) 反復投与毒性試験
 - (3) 慢性毒性
 - (4) 生殖発生毒性試験
 - (5) その他の特殊毒性

X. 取扱い上の注意等に関する項目 16

1. 有効期間又は使用期限
2. 貯法・保存条件
3. 薬剤取扱い上の注意点
4. 承認条件
5. 包装
6. 同一成分・同効薬
7. 国際誕生年月日
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号
9. 薬価基準収載年月日
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
12. 再審査期間
13. 長期投与の可否
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード
15. 保険給付上の注意

XI. 文献 17

1. 引用文献
2. その他の参考文献

XII. 参考資料 18

1. 主な外国での発売状況

XIII. 備考 19

1. その他の関連資料

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

本邦において、イソコナゾール硝酸塩 (アデスタンクリーム) は 1977年 から臨床試験が実施され、白癬、カンジダ症および癬風に対して塗布による有効性が確認され、1982年に承認された。同年 8月に発売され、1989年 9月に再審査結果が報告された。2009年に医療事故防止対策の一環として、販売名がアデスタンクリームからアデスタンクリーム 1%に変更となった。

2. 製品の特徴及び有用性

① *in vitro* の試験において、広範囲な抗菌活性スペクトルを示す。

② 白癬、カンジダ症、癬風に高い有効性を示す。

③ 副作用

総症例 4,121 例中 56 例 (1.4%) に副作用が認められ、主な副作用は発赤 34 件 (0.8%)、瘙痒 31 件 (0.8%)、刺激感 31 件 (0.8%)、接触皮膚炎 20 件 (0.5%)、疼痛 10 件 (0.2%) 等であった。(再審査終了時)

Ⅱ. 名称に関する項目

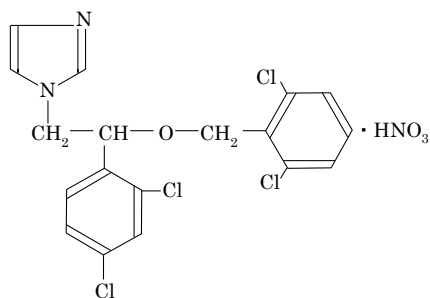
1. 販売名

- (1) 和名
アデスタン®クリーム 1%
- (2) 洋名
Adestan® cream
- (3) 名称の由来
特になし

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法)
イソコナゾール硝酸塩(JAN)
- (2) 洋名 (命名法)
Isoconazole nitrate (JAN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₈H₁₄Cl₄N₂O · HNO₃
分子量 : 479.15

5. 化学名 (命名法)

1-{2-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl}imidazole nitrate (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号 : SHK 265

7. CAS 登録番号

24168-96-5 (Isoconazole Nitrate)
27523-40-6 (Isoconazole)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分	特になし
2. 物理化学的性質	<p>(1) 外観・性状 本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末で、においはない。</p> <p>(2) 溶解性 本品はメタノールにやや溶けやすく、酢酸 (100) にやや溶けにくく、エタノール (95) に溶けにくく、水に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。</p> <p>(3) 吸湿性 37±1℃で相対湿度 96%における吸湿性を検討した結果、本品は吸湿をほとんど認めなかった。</p> <p>(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 融点：約 178 °C (分解)</p> <p>(5) 酸塩基解離定数 該当資料なし</p> <p>(6) 分配係数 該当資料なし</p> <p>(7) その他の主な示性値 吸光度；$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (273nm) 15.0～16.0 (乾燥後、0.03g、メタノール、100mL) 旋光性；本品は不斉炭素 1 個を有するが、旋光性を示さず、光学的には不活性なラセミ体である。</p>
3. 有効成分の 各種条件下における安定性	<p><イソコナゾール硝酸塩の安定性> 本品を無色硬質ガラスびんを用いて、室温 (室内散乱光 1000 ルクス) にて 24 カ月間、加温 (40℃、50℃)、加湿 85% (25℃、40℃)、太陽光線下に 6 カ月間保存した試料は、いずれの条件下においても経時的変化を認めず、安定であった。</p>
4. 有効成分の確認試験法	<p>1) 本品のメタノール溶液 (1→100) 1mL にライネック塩試液 1mL を加えるとき、淡赤色の沈殿を生じる。</p> <p>2) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3120cm^{-1}、1543cm^{-1}、1384cm^{-1}、1095cm^{-1}及び 761cm^{-1}付近に吸収を認める。</p> <p>3) 本品につき、「日局」炎色反応試験(2)を行うとき、緑色を呈する。</p> <p>4) 本品 0.025g に水 5mL を加えて振り混ぜた液は、硝酸塩の定性反応を呈する。</p>
5. 有効成分の定量法	<p>本品を乾燥し、その約 0.35g を精密に量り、氷酢酸 50mL を加え、加温して溶かし、冷後、0.1mol/L 加塩素酸で滴定する (電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。</p> <p>0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 47.91mg $\text{C}^{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HNO}_3$</p>

IV. 製剤に関する項目（外用剤）

1. 剤形	(1) 投与経路 経皮 (2) 剤形の区別、規格及び性状 1g 中にイソコナゾール硝酸塩 10mg を含有する白色～帯黄白色のクリーム剤 (3) 識別コード 商品名をチューブに印刷 (4) 無菌の有無 該当しない (5) 酸価、ヨウ素価等 該当しない
2. 製剤の組成	(1) 有効成分（活性成分）の含量 1g 中、イソコナゾール硝酸塩 10mg 含有(1%)。 (2) 添加物 ポリソルベート 60、モノステアリン酸ソルビタン、セトステアリルアルコール、流動パラフィン、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	<室温（室内散乱光、約 1000 ルクス）> アルミチューブ包装（密せん）、無色硬質ガラスびん（密せん）で 24 カ月間安定であった。 <加温（30℃、40℃）> アルミチューブ包装（密せん）で 6 カ月間安定であった。 <加湿 85%（25℃、40℃）> アルミチューブ包装（密せん）で 6 カ月間安定であった。 無色硬質ガラスびん（開せん）では、2 カ月目より水分の蒸発、クリーム表面の硬化を認め、3 カ月以降は、微黄白色に着色した。 <光（太陽光線）> アルミチューブ包装（密せん）では 6 カ月間安定であった。 無色硬質ガラスびん（密せん）では 3 カ月目よりクリーム表面が微黄白色に着色したが、定量値に変化を認めなかった。
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. 混入する可能性のある夾雑物	特になし
9. 溶出試験	該当しない

IV. 製剤に関する項目（外用剤）

10. 生物学的試験法	該当しない
11. 製剤中の 有効成分の確認試験法	III.4. 有効成分の確認試験法に準じる
12. 製剤中の有効成分の定量法	III.5. 有効成分の定量法に準じる
13. 力価	該当しない
14. 容器の材質	チューブ：アルミニウム
15. 刺激性	「IX. 2. (4) - 3)：局所刺激性」の項参照
16. その他	特になし

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

白癬：体部白癬（斑状小水疱性白癬、頑癬）、股部白癬（頑癬）、
足部白癬（汗疱状白癬）

カンジダ症：指間びらん症、間擦疹、乳児寄生菌性紅斑、爪囲炎、
外陰部カンジダ症、皮膚カンジダ症

癬風

2. 用法及び用量

1日2～3回患部に塗布する。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

<有効率>

二重盲検比較試験¹⁾を含む臨床試験603例における有効率は下記の通りであった。(承認時) また、菌陰転率は89.5%(529/591)であった。

<有効率内訳(例数)>

白癬・・・・・・・・・・・・・・・・・・81.9%(272/332)

体部白癬・・・・・・・・・・・・・・・・90.6%(106/117)

股部白癬・・・・・・・・・・・・・・・・91.9%(102/111)

足白癬・・・・・・・・・・・・・・・・61.5%(64/104)

皮膚カンジダ症・・・・・・・・・・・・91.6%(208/227)

指間びらん症・・・・・・・・・・・・96.0%(24/25)

間擦疹・・・・・・・・・・・・・・86.0%(80/93)

乳児寄生菌性紅斑・・・・・・・・・・94.6%(35/37)

爪囲炎・・・・・・・・・・・・・・95.2%(20/21)

外陰部カンジダ症・・・・・・・・・・96.4%(27/28)

その他の皮膚カンジダ症・・・・・・・・95.7%(22/23)

癬風・・・・・・・・・・・・・・100%(44/44)

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

本剤の皮膚安全性を、接触皮膚炎患者30例でパッチテストおよび光パッチテストにより検討した結果、皮膚刺激指数は許容品の範囲であった。また、光毒性に関しては安全と判定された。²⁾

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

1% Isoconazole クリームの皮膚真菌症に対する有効性が、1% Clotrimazole クリームを対照薬として、全国18施設による二重盲検比較試験により検討された。その結果、足白癬、体部白癬、股部白癬および皮膚カンジダ症に対する本剤の有効性が確認された。¹⁾

V. 治療に関する項目

3) 安全性試験

<長期投与試験> (4週間ないしそれ以上の投与試験)

白癬、皮膚カンジダ症または癬風の患者 32 例に、本剤を 1 日 2~3 回塗布し、4 週間治療した試験において、副作用としてしみる感じ（刺激感）が 2 例にあったが治療の継続に支障はなかった。³⁾

白癬、皮膚カンジダ症または癬風の患者 31 例に、本剤を 1 日 2~3 回塗布し、4 週間ないしそれ以上治療した試験において、副作用は認められなかった。また 17/31 例では、臨床検査を実施したが、異常値は認められなかった。⁴⁾

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

<使用成績調査>

本剤の使用成績調査結果を疾患別にみると、白癬 2,917 例に対しては著明改善 1,411 例(48.4%)、改善以上 2,250 例(77.1%)、やや改善以上 2,732 例(93.6%)で、カンジダ症 401 例に対しては著明改善 201 例(67.3%)、改善以上 357 例(89.0%)、やや改善以上 393 例(98.0%)で、癬風 172 例に対しては著明改善 97 例(56.4%)、改善以上 135 例(78.0%)、やや改善以上 163 例(94.8%)であり、いずれも高い改善率であった。

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

特になし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある
化合物又は化合物群

クロトリマゾール、ミコナゾール硝酸塩、エコナゾール硝酸塩
ケトコナゾール

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：皮膚

抗真菌作用機序：イソコナゾール硝酸塩は真菌類の細胞膜の透過性を迅速かつ強力に変化させることによって、抗真菌作用を発揮する。この結果、細胞呼吸が抑制され、細胞膜構造が破壊される。⁵⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗菌作用

イソコナゾール硝酸塩はin vitroの試験の結果、皮膚糸状菌、酵母及び酵母様真菌、カビ類、グラム陽性細菌、腔のトリコモナスに対して広範な抗菌活性スペクトルを示した。^{6~8)}

最小発育阻止濃度 (MIC) ⁸⁾

SPECIES	MICROORGANISMS	MIC(μ g/mL)
Dermatophytes	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0.10–3.13
	<i>Trichophyton rubrum</i>	0.10–0.39
	<i>Microsporum canis</i>	0.10–3.13
	<i>Epidermophyton floccosum</i>	0.10–0.20
Yeasts & yeastlike fungi	<i>Candida albicans</i>	0.20–3.13
	<i>Candida tropicalis</i>	0.78–3.13
	<i>Candida parapsilosis</i>	0.78–1.56
	<i>Candida stellatoidea</i>	0.10–0.20
	<i>Torulopsis glabrata</i>	1.56–6.25
Moulds	<i>Aspergillus fumigatus</i>	1.56–6.25
	<i>Aspergillus niger</i>	0.78–1.56
Grampositive bacteria	<i>Nocardia asteroides</i>	0.78–1.56
	<i>Srrophylococcus / Mycrococcus*</i>	1.6 –6.3

MIC定量は、Sabouraud's dextrose agar (ブドウ糖 2%) の寒天平板希釈法による。⁸⁾ (*液体培地の倍数希釈法による。⁶⁾)

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
該当資料なし
- (3) 通常用量での血中濃度
該当資料なし
- (4) 中毒症状を発現する血中濃度
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 吸収速度定数
ヒトの正常及び損傷皮膚に 1mgの³H-イソコナゾール硝酸塩 (1%クリーム; 100mg/16cm²) を塗布すると、正常皮膚では角層内に塗布後 4 時間および 7 時間後に投与量の約 15%が検出された。尿中には塗布後 3 日までに投与量の 0.03%が排泄された。一方、損傷皮膚では角層内に塗布 4 時間および 7 時間目に約 6~7%検出された。尿中には塗布後 3 日目までに投与量の 0.18%が排泄された。従って、ヒトでの経皮吸収は極めて少ないものと考えられた。(外国データ)⁹⁾
- (2) バイオアベイラビリティ
該当資料なし
- (3) 消失速度定数
健康ヒト 2 例に³H-イソコナゾール硝酸塩 0.5mgを静注したとき、血漿中からの消失半減期は³H-イソコナゾール 1.5 ないし 1.8 時間、³H-総活性 5.4 ないし 3.9 時間であり、血中のイソコナゾールは速やかに代謝を受けることが示唆された。(外国データ)¹⁰⁾
- (4) クリアランス
該当資料なし
- (5) 分布容積
該当資料なし
- (6) 血漿蛋白結合率
<参考>
ラット血漿蛋白への³H-イソコナゾール硝酸塩の結合率は、10~1,000 ng/mLの濃度範囲において 98.5%であった¹¹⁾

3. 吸収

吸収部位：皮膚
イソコナゾール硝酸塩 1%含有クリームをヒト皮膚切片に塗布したところ、角層中に速やかに浸透し、遅くとも 1 時間後には表皮及び真皮中におけるイソコナゾール硝酸塩の平均濃度は、皮膚糸状菌、酵母及びその他カビ類の臨床関連菌種に対する最小発育阻止濃度 (MIC) の中央値よりも明らかに高かった。(外国データ)¹²⁾
³H-イソコナゾール硝酸塩クリームを局所に塗布し、経皮吸収を糞尿中への排泄を指標に測定したところ、吸収は正常及び損傷皮膚のいずれにおいても 1%以下であった。(外国データ)⁹⁾

4. 分布

- (1) 血液-脳関門通過性
該当資料なし
- (2) 胎児への移行性
<参考>
妊娠ラットに³H-イソコナゾール硝酸塩 1mg/kgを静注した場合、胎盤、羊水および胎仔中の放射活性濃度は母獣血中濃度より低い値を示し、母獣血中濃度よりも速く排泄された。¹³⁾

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

	<p>(3) 乳汁中への移行性 該当資料なし</p> <p>(4) 髄液への移行性 該当資料なし</p> <p>(5) その他の組織への移行性 <参考> ³H-イソコナゾール硝酸塩 (20mg/kg) をラットに皮下投与した場合、投与 24 時間まで肝臓、腎臓、腸管、脂肪、副腎中に血漿中濃度より高い放射活性が検出されたが、その後の経時的減少速度は血漿中濃度のそれより大きいことが認められた。11)</p>
5. 代謝	<p>(1) 代謝部位及び代謝経路 ヒト皮膚切片 (in vitro) に³H-イソコナゾール硝酸塩の 1% クリーム剤 6mg/cm² を塗布、インキュベートし、塗布後 7 時間までの角層中及びその他の皮膚層中の代謝物を薄層クロマトグラフィーにより検索したが、代謝物を認めず、皮膚中に検出された³H-活性は未変化有効成分イソコナゾールであった。14) <参考> 血中移行後は主に肝臓で速やかに代謝され糞尿中へ排泄される。15)</p> <p>(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種 該当資料なし</p> <p>(3) 初回通過効果の有無及びその割合 該当資料なし</p> <p>(4) 代謝物の活性の有無及び比率 該当資料なし</p> <p>(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ 該当資料なし</p>
6. 排泄	<p>(1) 排泄部位 腎・肝</p> <p>(2) 排泄率 <参考> ラットに³H-イソコナゾール硝酸塩 20mg/kg を皮下投与すると、投与後 2 日までに投与量の 52% が、16 日までに 76% が糞尿中に排泄された。尿/糞中排泄比率は約 1 : 4 であった。11)</p> <p>(3) 排泄速度 該当資料なし</p>
7. 透析等による除去率	<p>(1) 腹膜透析 該当資料なし</p> <p>(2) 血液透析 該当資料なし</p> <p>(3) 直接血液灌流 該当資料なし</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	該当しない				
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	<p>[禁忌] (次の患者には使用しないこと)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> <p>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) 本剤使用による副作用発現の可能性が高い</p>				
3. 効能・効果に関連する 使用上の注意とその理由	該当しない				
4. 用法・用量に関連する 使用上の注意とその理由	該当しない				
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	該当しない				
8. 副作用	<p>(1) 副作用の概要</p> <p>副作用</p> <p>総症例 4,121 例中 56 例 (1.4%) に副作用が認められ、主な副作用は発赤 34 件 (0.8%)、瘙癢 31 件 (0.8%)、刺激感 31 件 (0.8%)、接触皮膚炎 20 件 (0.5%)、疼痛 10 件 (0.2%) 等であった。(再審査終了時)</p> <p>下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には使用を中止すること。</p> <table border="1" data-bbox="622 1332 1404 1467"> <thead> <tr> <th data-bbox="622 1332 805 1400">種類 \ 頻度</th> <th data-bbox="805 1332 1404 1400">0.1~1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="622 1400 805 1467">過敏症</td> <td data-bbox="805 1400 1404 1467">刺激感、発赤、瘙癢、接触性皮膚炎、疼痛</td> </tr> </tbody> </table>	種類 \ 頻度	0.1~1%未満	過敏症	刺激感、発赤、瘙癢、接触性皮膚炎、疼痛
種類 \ 頻度	0.1~1%未満				
過敏症	刺激感、発赤、瘙癢、接触性皮膚炎、疼痛				

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

総症例 4,121 例中 56 例（1.4%）に副作用が認められ、主な副作用は発赤 34 件（0.8%）、癢痒 31 件（0.8%）、刺激感 31 件（0.8%）、接触皮膚炎 20 件（0.5%）、疼痛 10 件（0.2%）等であった。（再審査終了時）

対 象 \ 時 期	承認時迄の 調 査	使用成績調査 の累計 (昭和 57 年 6 月 15 日～昭和 63 年 6 月 14 日)	計
調 査 施 設 数 ①	35	397	432
調 査 症 例 数 ②	609	3,512	4,121
副作用発現症例数③	19	37	56
副作用発現件数④	26	108	134
副作用発現症例率 (③/②×100)	3.1%	1.1%	1.4%
副 作 用 の 種 類	副作用発現件数(%)		
皮膚・皮膚付属器障害	6(1.0)	30(0.9)	36(0.9)
癢 痒	6(1.0)	25(0.7)	31(0.8)
鱗 屑	—	1(0.03)	1(0.02)
水 疱	—	1(0.03)	1(0.02)
皮 膚 乾 燥	—	1(0.03)	1(0.02)
皮 膚 の 腫 脹	—	1(0.03)	1(0.02)
膿 疱	—	1(0.03)	1(0.02)
角 質 増 殖	—	1(0.03)	1(0.02)
皮 膚 び ら ん	—	1(0.03)	1(0.02)
皮 膚 亀 裂	—	1(0.03)	1(0.02)
中枢・抹消神経障害	12(2.0)	19(0.5)	31(0.8)
皮 膚 刺 激 感	12(2.0)	19(0.5)	31(0.8)
心臓外血管障害	5(0.8)	29(0.8)	34(0.8)
発 赤	5(0.8)	29(0.8)	34(0.8)
適用部位傷害	3(0.5)	23(0.7)	26(0.6)
塗 布 後 疼 痛	1(0.2)	9(0.3)	10(0.2)
接 触 皮 膚 炎	2(0.3)	18(0.5)	20(0.5)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 高齢者への投与	特に設定されていない。
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	妊娠中の使用に関する安全性は確立していないので、妊婦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。
11. 小児等への投与	特に設定されていない。
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当しない
13. 過量投与	該当資料なし
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 （患者等に留意すべき必須事項等）	(1) 顔面に使用する場合には、目に入らないように注意すること。 (2) 著しいびらん面には使用しないこと。 (3) 本剤の基剤として使用されている油脂性成分は、コンドーム等の避妊用ラテックスゴム製品の品質を劣化・破損する可能性があるため、これらとの接触を避けさせること。
15. その他の注意	小児の手のとどかない所に保管するよう指導すること。
16. その他	特になし

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

マウスまたはウサギを用いて、一般症状、自発運動量、抗電撃痙攣作用、鎮痛作用、Barbiturate睡眠に及ぼす作用、体温に及ぼす影響、自発脳波に及ぼす影響を検討した。Hexobarbital睡眠増強作用 ($ED_{50}=8.6\text{mg/kg}$) を認めたが、これはイソコナゾール硝酸塩による肝の薬物代謝酵素反応への拮抗によりhexobarbitalの肝における代謝分解が遅延したためと思われる。その他の作用は認められなかったので中枢神経系に対する影響はきわめて弱いと結論された。¹⁶⁾

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

イソコナゾール硝酸塩のLD₅₀(mg/kg)¹⁷⁾

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

(2) 反復投与毒性試験

<亜急性毒性（回復試験）>

イソコナゾール硝酸塩をラット（1000、250、60、15mg/kg）及びウサギ（15.3mg/kg）に5週間連続皮下投与したところ、認められた主な所見は、飼料摂取量と体重増加の抑制、貧血（赤血球数、hemoglobin量、hematocrit値の減少）、及び注射部皮下組織の非感染性の炎症変化などであった。なお、骨髓造血機能には障害がみとめられず、何れの変化も投与中止後、比較的早期に回復することが示唆された。¹⁸⁾

<慢性毒性（最大無作用量、最大安全性）>

ラットにイソコナゾール硝酸塩（50、10、2及び0.4mg/kg/日）を6カ月連続皮下投与したところ、認められた主な所見は貧血、血中総脂質の減少などであった。

外用した場合、特に危惧すべき全身作用を惹起するとは考えられなかった。¹⁹⁾ 最大無作用量：2mg/kgと10mg/kgの間であった。

(3) 生殖発生毒性試験

イソコナゾール硝酸塩を交配前及び妊娠初期（ラット）、器官形成期（ラット、ウサギ）及び周産期・授乳期（ラット）に皮下投与したところ、胎児毒性、催奇形性は認められなかった。²⁰⁾

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性

<Ames試験>

Salmonella typhimurium TA1535、TA1537、TA1538、TA100、TA98を用いisoconazole nitrateの変異原性について試験した結果、isoconazole nitrateは0.2～500µg/プレートでは全く変異原性を示さなかった。²¹⁾

<優性致死試験>

isoconazole nitrate 50、100、200mg/kg（腹腔内投与）では対照との間に優性致死率に関して差はなく、isoconazole nitrateの変異原性は認められなかった。²²⁾

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2) 抗原性

isconazole nitrateを用いた第一次誘発、二次誘発、ゲル内沈降反応、PCA反応では、何れも陰性であり抗原性は認められなかった。²³⁾

3) 局所刺激性

<皮膚一次刺激>

1%イソコナゾール硝酸塩クリーム²³⁾の皮膚刺激性は緩和で日局親水軟膏基剤と同等であった。²³⁾

<眼粘膜刺激性>

1%イソコナゾール硝酸塩クリーム及び同劣化品とクリーム基剤及び同劣化品は、日局親水軟膏基剤と最小刺激で有意差がなかった。²³⁾

<光過敏性>

光毒性

1%イソコナゾール硝酸塩クリーム、同基剤とも刺激性は認められなかった。²³⁾

アレルギー反応

1%イソコナゾール硝酸塩クリーム、同基剤ともアレルギー反応は認められなかった。²³⁾

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：5年
2. 貯法・保存条件	しゃ光して室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	該当しない
4. 承認条件	特になし
5. 包装	10g×10
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：アデスタン腔錠 300mg 同効薬：クロトリマゾール、ミコナゾール硝酸塩、エコナゾール硝酸塩、ケトコナゾール等
7. 国際誕生年月日	1979年12月19日
8. 製造・輸入承認年月日 及び承認番号	製造・輸入承認年月日：2009年4月13日 承認番号：22100AMX00591000
9. 薬価基準収載年月日	2009年9月25日
10. 効能・効果追加、用法・用量 変更追加等の年月日及び その内容	特になし
11. 再審査結果、再評価結果 公表年月日	再審査結果：1989年9月5日
12. 再審査期間	1982年6月～1988年6月（終了）
13. 長期投与の可否	該当しない
14. 厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	アデスタンクリーム 1%：2655703N1056
15. 保険給付上の注意	該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Isoconazole 研究班：西日本皮膚科 43 (1), 103-115 (1981)
- 2) 須貝哲郎：皮膚 23 (1), 147-150 (1981)
- 3) 白取昭ほか：基礎と臨床 15 (2), 659-662 (1981)
- 4) 児島孝行：新薬と臨床 29 (5), 705-710 (1980)
- 5) 西木克侑ほか：真菌と真菌症 23 (3), 227-239 (1982)
- 6) Kessler, H. J. : *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 29/II (9), 1344-1351 (1979)
- 7) 渡辺昌平ほか：皮膚科紀要 73 (3・4), 209-214 (1978)
- 8) 岩田和夫ほか：*Chemotherapy* 29 (10), 1149-1153 (1981)
- 9) Täuber, U. et al. : *Mykosen* 22 (7), 223-232 (1979)
- 10) Speck, U. et al. : バイエル薬品社内資料, 静注後の代謝(1977)
- 11) 戸田俊材ほか：基礎と臨床 15 (2), 629-633 (1981)
- 12) Täuber, U. et al. : *Mykosen* 22 (6), 201-206 (1979)
- 13) 戸田俊材ほか：基礎と臨床 15 (2), 655-658 (1981)
- 14) Speck, U. et al. : バイエル薬品社内資料, ヒト皮膚での代謝(1977)
- 15) 戸田俊材ほか：基礎と臨床 15 (2), 647-654 (1981)
- 16) 船木比佐子ほか：基礎と臨床 15 (2), 609-628 (1981)
- 17) 江角吉造ほか：基礎と臨床 15 (2), 539-550 (1981)
- 18) 中尾寿夫ほか：基礎と臨床 15 (2), 551-578 (1981)
- 19) 江角吉造ほか：基礎と臨床 15 (2), 579-608 (1981)
- 20) 飯田博司ほか：医薬品研究 12 (3), 762-783 (1981)
- 21) Kopp, R. et al. : バイエル薬品社内資料, Ames 試験 (1979)
- 22) Günzel, P. et al. : バイエル薬品社内資料, 優性致死試験 (1980)
- 23) 中河勇ほか：バイエル薬品社内資料, 局所刺激性・抗原性・光過敏性試験 (1980)

2. その他の参考文献

特になし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ドイツ、イタリア、オーストリア、韓国、ブラジル、メキシコ他

XⅢ. 備考

1. その他の関連資料

特になし

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://www.bayer.co.jp/byl>



Bayer HealthCare

ADC-I001-1004