

外用抗真菌剤
ビホナゾール製剤

ビホナゾールクリーム1%「イワキ」

ビホナゾール外用液1%「イワキ」

Bifonazole Cream 1%・Solution 1% "IWAKI"

貯法：室温保存

有効期間：3年

	クリーム	外用液
承認番号	23100AMX00049	23100AMX00048
販売開始	1996年7月	1996年7月

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ビホナゾールクリーム1% 「イワキ」	ビホナゾール外用液1% 「イワキ」
有効成分	1g中 日局 ビホナゾール 10mg (1%)	1mL中 日局 ビホナゾール 10mg (1%)
添加剤	モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セタノール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、pH調節剤、その他1成分	エタノール、ミリスチン酸イソプロピル、オクチルドデカノール

3.2 製剤の性状

販売名	ビホナゾールクリーム1% 「イワキ」	ビホナゾール外用液1% 「イワキ」
性状	白色のクリーム剤で、わずかに特異なおいがある	無色～淡黄色澄明の液で、わずかに特異なおいがある

4. 効能又は効果

下記の皮膚真菌症の治療

- 白癬：足部白癬、体部白癬、股部白癬
- カンジダ症：指間びらん症、間擦疹、皮膚カンジダ症
- 癬風

6. 用法及び用量

1日1回患部に塗布する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 他のイミダゾール系抗真菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者

9.5 妊婦

妊婦（3ヵ月以内）又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。

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。動物実験（ラット静脈内投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行的、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。

11.2 その他の副作用

〈クリーム〉

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚	皮膚炎、発赤	紅斑、そう痒、びらん、水疱	局所の刺激感、鱗屑、亀裂、皮膚軟化、乾燥、浮腫、じん麻疹

〈外用液〉

	0.1～5%未満	頻度不明
皮膚	亀裂、皮膚炎、そう痒、発赤、びらん、乾燥	局所の刺激感、紅斑、鱗屑、水疱、皮膚軟化、浮腫、じん麻疹

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

基剤として使用されている油脂性成分は、コンドーム、ペッサリー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。

14.2 薬剤投与時の注意

〈製剤共通〉

14.2.1 眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。

14.2.2 著しいびらん面には使用しないこと。

〈外用液〉

14.2.3 亀裂、びらん面には注意して使用すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人の無傷皮膚（臍上部）及び炎症皮膚（大腿部の慢性湿疹）表面200cm²に¹⁴C-ビホナゾールの1%含有クリーム1.52gを塗布、6時間密封包帯した後洗浄し、118時間にわたって血中濃度を測定した場合、無傷皮膚では約9.5時間後、炎症皮膚では約8時間後、それぞれ約1.0ng/mL、3.4ng/mLの最高血中濃度に達する¹⁾（外国人データ）。また、健康成人の無傷皮膚（臍上部）及び炎症皮膚（背部の急性湿疹）表面200cm²に¹⁴C-ビホナゾールの1%含有液1.56mLを塗布、6時間密封包帯した後洗浄し、118時間にわたって血中濃度を測定した場合、無傷皮膚では約10時間後、炎症皮膚では約5時間後、それぞれ約1.6ng/mL、約8.0ng/mLの最高血中濃度に達する¹⁾（外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 吸収率

健康成人の無傷皮膚（臍上部）及び炎症皮膚（大腿部の慢性湿疹）表面200cm²に¹⁴C-ビホナゾールの1%含有クリーム1.52gを塗布、6時間密封包帯した後洗浄したところ、皮膚からの吸収率は無傷皮膚では約0.6%、炎症皮膚では2.4%である¹⁾（外国人データ）。また、健康成人の無傷皮膚（臍上部）及び炎症皮膚（背部の急性湿疹）表面200cm²に¹⁴C-ビホナゾールの1%含有

液 1.56mL を塗布、6 時間密封包帯した後洗浄したところ、皮膚からの吸収率は無傷皮膚では約 0.8%、炎症皮膚では 3.6%である¹⁾ (外国人データ)。

16.2.2 皮膚浸透性

健康成人の背部無傷皮膚表面 100cm² に¹⁴C-ビホナゾールの 1% 含有クリーム 500mg を塗布、その後 24~168 時間にわたり各時点でテープはく離法 (15 回はく離) を施行し、皮膚 (角質層) を採取した (はく離 1~5 回目: 層 1、6~10 回目: 層 2、11~15 回目: 層 3)。これら標本の経時的放射能推移曲線下の面積を指標とした場合、それぞれ 7066 (層 1)、1237 (層 2)、626 (層 3) $\mu\text{Ci}\cdot\text{h}$ と良好な浸透性を示している²⁾ (外国人データ)。

また、健康成人の無傷皮膚表面 20cm² に¹⁴C-ビホナゾールの 1% 含有液 0.15mL を塗布、12 時間密封包帯した後、皮膚の各層の濃度を測定した場合、次のとおりである¹⁾ (外国人データ)。

角質層	有棘層	乳頭層	網状層
200-1000 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$	約 20 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$	5-10 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$	約 2 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$

16.5 排泄

健康成人の無傷皮膚 (臍上部) 及び炎症皮膚 (大腿部の慢性湿疹) 表面 200cm² に¹⁴C-ビホナゾールの 1% 含有クリーム 1.52g を塗布、6 時間密封包帯した後洗浄したところ、5 日目までの排泄は無傷皮膚では約 0.3% が尿中、約 0.25% が糞便中、炎症皮膚では約 1% が尿中、約 1.2% が糞便中に排泄される¹⁾ (外国人データ)。

また、健康成人の無傷皮膚 (臍上部) 及び炎症皮膚 (背部の急性湿疹) 表面 200cm² に¹⁴C-ビホナゾールの 1% 含有液 1.56mL を塗布、6 時間密封包帯した後洗浄したところ、5 日目までの排泄は無傷皮膚では約 0.4% が尿中、約 0.3% が糞便中、炎症皮膚では約 1.7% が尿中に排泄される。炎症皮膚での糞便中への排泄についてのデータは得られていない¹⁾ (外国人データ)。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ビホナゾールは、真菌細胞に対して二元的な作用機序を有する。低濃度域では細胞膜の必須構成脂質成分であるエルゴステロールの合成を阻害し、高濃度域ではそれに加えて細胞膜のリン脂質と特異的に結合することにより膜の物性を変化させる。いずれの効果も最終的に細胞膜の構造・機能を障害し、その結果、抗真菌作用が発現される^{3)、4)}。

18.2 抗真菌作用

18.2.1 ビホナゾールは、Kimmig 培地上で各種ヒト病原真菌の 90% 以上の菌株において 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の最小発育阻止濃度 (MIC) を示す⁵⁾。

18.2.2 ビホナゾールは、発育期にある皮膚糸状菌に対して極めて低い濃度 (ナノグラム単位) より菌糸の発育を抑制し、5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の濃度で殺真菌作用を示す。また、*Candida albicans* に対しては、0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の濃度で寄生形態である仮性菌糸の形成を抑制する^{5)、6)}。

18.2.3 *Trichophyton mentagrophytes* によるモルモット実験的白癬モデルにビホナゾール 1% クリームまたはビホナゾール 1% 液を感染後 3 日目に 1 回局所適用した場合、無処置対照群では症状の増悪が認められるが、処置群では数日以内に治癒する⁵⁾。

18.3 感染防御効果

モルモットの背部皮膚面に 1% クリーム 0.5g を塗布し、12、24、48、72 時間後に *Trichophyton mentagrophytes* の分生子浮遊液を接種した実験では、48~72 時間にわたり感染防御効果が認められている⁵⁾。

また、モルモットの背部皮膚面に 1% 液 0.5mL を塗布し、

12、24、48、72 時間後に *Trichophyton mentagrophytes* の分生子浮遊液を接種した実験では、36~48 時間にわたり感染防御効果が認められている⁵⁾。

18.4 生物学的同等性試験

18.4.1 *in vitro* 抗菌力

ビホナゾールクリーム 1% 「イワキ」とマイコスポールクリーム 1% の各真菌に対する MIC 値は (ビホナゾール濃度として) 皮膚糸状菌に対し 0.39~6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、酵母類に対し 31.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、癬風菌に対し 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、優れた抗菌活性を示し、すべての真菌に対して同じ MIC 値を示したことから、両剤の生物学的同等性が確認された⁷⁾。また、ビホナゾール外用液 1% 「イワキ」とマイコスポール外用液 1% の各真菌に対する MIC 値は (ビホナゾール濃度として) 皮膚糸状菌に対し 0.39~6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、酵母類に対し 31.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、癬風菌に対し 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、優れた抗菌活性を示し、すべての真菌に対して同じ MIC 値を示したことから、両剤の生物学的同等性が確認された⁷⁾。

18.4.2 治療効果

Trichophyton mentagrophytes によるモルモット実験的白癬モデルに、ビホナゾールクリーム 1% 「イワキ」とマイコスポールクリーム 1% をそれぞれ感染後 3 日目より 14 日間連続塗布 (ビホナゾールとして 3mg/日) し、塗布 8 日目以降、有意な症状の改善を認め、切片陽性率も有意な陰性化を示した。その結果、両剤の治療効果に有意な差は認められず、両剤の生物学的同等性が確認された⁷⁾。また、ビホナゾール外用液 1% 「イワキ」とマイコスポール外用液 1% において同様の試験を行った結果、両剤の治療効果に有意な差は認められず、両剤の生物学的同等性が確認された⁷⁾。

18.4.3 感染防御効果

モルモット背部にビホナゾールクリーム 1% 「イワキ」とマイコスポールクリーム 1% を 1 回塗布し (ビホナゾールとして 3mg)、2~3 日後に *Trichophyton mentagrophytes* を接種したが、3 日間にわたり病変スコア及び切片陽性率の有意な低下が認められ、明らかな感染防御効果を示した。その結果、両剤の感染防御効果に有意な差は認められなかったことから、両剤の生物学的同等性が確認された⁷⁾。また、ビホナゾール外用液 1% 「イワキ」とマイコスポール外用液 1% において同様の試験を行った結果、両剤の感染防御効果に有意な差は認められず、両剤の生物学的同等性が確認された⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

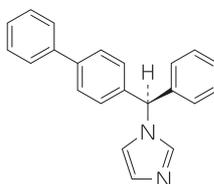
一般的名称: ビホナゾール (Bifonazole)

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

分子式: C₂₂H₁₈N₂

性状: 本品は白色~微黄色の粉末で、におい及び味はない。本品はジクロロメタンに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品のメタノール溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

化学構造式:



及び鏡像異性体

20. 取扱い上の注意

〈外用液〉

- 20.1 火気を避けて保存すること。
- 20.2 低温（約3℃以下）で凝固するので注意すること。
- 20.3 合成樹脂を軟化したり、塗料を溶かすことがあるので注意すること。

22. 包装

〈ビホナゾールクリーム 1% 「イワキ」〉

- 10本 [10g (チューブ) ×10]
- 50本 [10g (チューブ) ×50]
- 600g [ボトル]

〈ビホナゾール外用液 1% 「イワキ」〉

- 10本 [10mL (ボトル) ×10]
- 50本 [10mL (ボトル) ×50]

23. 主要文献

- 1) Patzschke K, et al.: *Arzneim-Forsch.* 1983; 33: 745-750
- 2) Lücker PW, et al.: *Dermatologica.* 1984; 169 (Suppl.1) : 51-56
- 3) 山口英世他: *Chemotherapy.* 1984; 32: 829-841
- 4) Barug D, et al.: *Arzneim-Forsch.* 1983; 33: 528-537
- 5) Plempel M, et al.: *Arzneim-Forsch.* 1983; 33: 517-525
- 6) Osumi M, et al.: *Dermatologica.* 1984; 169 (Suppl.1) : 19-31
- 7) 岩城製薬株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

岩城製薬株式会社 マーケティング部 学術グループ
〒103-8434 東京都中央区日本橋本町 4-8-2
TEL 03-6626-6251 FAX 03-6626-6261

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



岩城製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町4-8-2