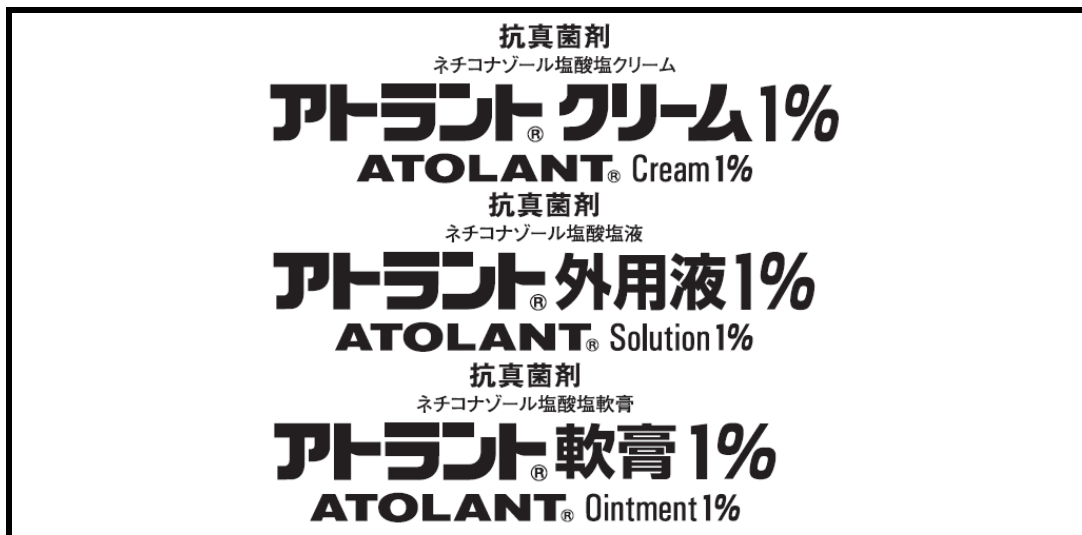


医薬品インタビューフォーム

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[一部2018（2019年更新版）に準拠]



剤	形	クリーム剤・外用液剤・軟膏剤
規 格 ・ 含 量		アトラント®クリーム 1%:1g 中ネチコナゾール塩酸塩 10mg 含有 アトラント®外用液 1%:1mL 中ネチコナゾール塩酸塩 10mg 含有 アトラント®軟膏 1% :1g 中ネチコナゾール塩酸塩 10mg 含有
一 般 名		和名：ネチコナゾール塩酸塩 (JAN) 洋名：Neticonazole hydrochloride (JAN)
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		製造承認年月日 : 2003年2月17日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日 : 2003年7月4日 (販売名変更による) 発売年月日：〈クリーム・外用液〉 : 1993年9月1日 発売年月日：〈軟 膏〉 : 1998年6月22日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名		製造販売元：久光製薬株式会社
担当者の連絡先・電話番号 ・FAX番号		

®：登録商標

本IFは、2023年9月改訂（クリーム、外用液、軟膏）の添付文書に基づき改訂した。

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下、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）など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	IV-16 その他	10
I-1 開発の経緯	1	V. 治療に関する項目	11
I-2 製品の特徴及び有用性	1	V-1 効能又は効果	11
II. 名称に関する項目	2	V-2 用法及び用量	11
II-1 販売名	2	V-3 臨床成績	11
(1)和名	2	(1)臨床効果	11
(2)洋名	2	(2)臨床薬理試験：忍容性試験	11
(3)名称の由来	2	(3)探索的試験：用量反応探索試験	12
II-2 一般名	2	(4)検証的試験	12
(1)和名（命名法）	2	1)無作為化平行用量反応試験	12
(2)洋名（命名法）	2	2)比較試験	12
II-3 構造式又は示性式	2	3)安全性試験	12
II-4 分子式及び分子量	2	4)患者・病態別試験	12
II-5 化学名（命名法）	2	(5)治療的使用	12
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1)使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	12
II-7 CAS登録番号	2	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	12
III. 有効成分に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	13
III-1 有効成分の規制区分	3	VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13
III-2 物理化学的性質	3	VI-2 薬理作用	13
(1)外観・性状	3	(1)作用部位・作用機序	13
(2)溶解性	3	(2)薬効を裏付ける試験成績	14
(3)吸湿性	3	VII. 薬物動態に関する項目	20
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点	3	VII-1 血中濃度の推移、測定法	20
(5)酸塩基解離定数	3	(1)治療上有効な血中濃度	20
(6)分配係数	3	(2)最高血中濃度到達時間	20
(7)その他の主な示性値	3	(3)通常用量での血中濃度	20
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	4	(4)中毒症状を発現する血中濃度	20
III-4 有効成分の確認試験法	5	VII-2 薬物速度論的パラメータ	21
III-5 有効成分の定量法	5	(1)吸収速度定数	21
IV. 製剤に関する項目	6	(2)バイオアベイラビリティ	21
IV-1 剤形	6	(3)消失速度定数	21
(1)投与経路	6	(4)クリアランス	21
(2)剤形の区別、規格及び性状	6	(5)分布容積	21
(3)製剤の物性	6	(6)血漿蛋白結合率	21
(4)識別コード	6	VII-3 吸収	21
(5)無菌の有無	6	VII-4 分布	21
(6)酸価、ヨウ素価等	6	(1)血液－脳関門通過性	21
IV-2 製剤の組成	6	(2)胎児への移行性	21
(1)有効成分（活性成分）の含量	6	(3)乳汁中への移行性	21
(2)添加剤	6	(4)髄液への移行性	21
(3)添付溶解液の組成及び容量	7	(5)その他の組織への移行性	21
IV-3 用時溶解して使用する製剤の調製法	7	VII-5 代謝	22
IV-4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(1)代謝部位及び代謝経路	22
IV-5 製剤の各種条件下における安定性	7	(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	23
IV-6 溶解後の安定性	9	(3)初回通過効果の有無及びその割合	23
IV-7 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9	(4)代謝物の活性の有無及び比率	23
IV-8 混入する可能性のある夾雑物	9	(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	23
IV-9 溶出試験	9	VII-6 排泄	23
IV-10 生物学的試験法	9	(1)排泄部位	23
IV-11 製剤中の有効成分の確認試験法	9	(2)排泄率	23
IV-12 製剤中の有効成分の定量法	10	(3)排泄速度	23
IV-13 力価	10	VII-7 透析等による除去率	23
IV-14 容器の材質	10		
IV-15 刺激性	10		

(1)腹膜透析	23		
(2)血液透析	23		
(3)直接血液灌流	23		
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	24		
VIII-1 警告内容とその理由	24		
VIII-2 禁忌内容とその理由	24		
VIII-3 効能又は効果に関連する注意とその理由	24		
VIII-4 用法及び用量に関連する注意とその理由	24		
VIII-5 重要な基本的注意とその理由	24		
VIII-6 特定の背景を有する患者に関する注意	24		
(1)合併症・既往歴等のある患者	24		
(2)腎機能障害患者	24		
(3)肝機能障害患者	24		
(4)生殖能を有する者	24		
(5)妊婦	24		
(6)授乳婦	24		
(7)小児等	24		
(8)高齢者	24		
VIII-7 相互作用	24		
(1)併用禁忌とその理由	24		
(2)併用注意とその理由	24		
VIII-8 副作用	24		
(1)重大な副作用と初期症状	24		
(2)その他の副作用	25		
VIII-9 臨床検査結果に及ぼす影響	26		
VIII-10 過量投与	26		
VIII-11 適用上の注意	26		
VIII-12 その他の注意	26		
(1)臨床使用に基づく情報	26		
(2)非臨床試験に基づく情報	26		
IX. 非臨床試験に関する項目	27		
IX-1 一般薬理	27		
IX-2 毒性	27		
(1)単回投与毒性試験	27		
(2)反復投与毒性試験	27		
(3)生殖発生毒性試験	28		
(4)その他の特殊毒性	28		
X. 取扱い上の注意等に関する項目	29		
X-1 有効期間又は使用期限	29		
X-2 貯法・保存条件	29		
X-3 薬剤取扱い上の注意点	29		
X-4 承認条件	29		
X-5 包装	29		
X-6 同一成分・同効薬	29		
X-7 国際誕生年月日	29		
X-8 製造・輸入承認年月日及び承認番号	29		
X-9 薬価基準収載年月日	29		
X-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	29		
X-11 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	29		
X-12 再審査期間	29		
X-13 長期投与の可否	29		
X-14 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	29		
X-15 保険給付上の注意	29		
		X I. 文献	30
		XI-1 引用文献	30
		XI-2 その他の参考文献	31
		XI-3 文献請求先及び問い合わせ先	31
		X II. 参考資料	32
		XII-1 主な外国での発売状況	32
		X III. 備考	32
		XIII-1 その他の関連資料	32

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

近年、抗菌スペクトルが広く、白癬、皮膚カンジダ症、癬風などに有効で、一般的に毒性も低いことよりイミダゾール系抗真菌剤が広く用いられるようになってきている。

このイミダゾール系化合物の中からイミダゾール環が置換ビニル基に結合した化合物に着目し系統的に合成及び抗菌スクリーニングを行なった結果、抗菌活性が強く、抗菌スペクトルも広くかつ皮膚刺激性の低い化合物としてネチコナゾール塩酸塩を選び開発を行なった。

一般的に皮膚外用療法は症状等の病態に応じた剤形ごとの使い分けが行なわれており、皮膚真菌症に対する幅広い適用を目的として、ネチコナゾール塩酸塩を成分に、アトラント®クリーム、外用液を1993年、軟膏を1998年に発売した。

発売後、アトラント®クリーム・外用液については、1994年4月～1997年3月にかけて、また、アトラント®軟膏については、1998年7月～1999年7月にかけて使用成績調査を実施し、1999年9月に再審査申請を行い、2000年12月21日付で、承認の「効能又は効果」「用法及び用量」どおり変更がない旨の再審査結果が通知された。

2003年2月、販売名を変更した「アトラント®クリーム1%」「アトラント®外用液1%」「アトラント®軟膏1%」の製造承認を得て、同年7月に薬価基準収載された。

I-2. 製品の特徴及び有用性

(1)イミダゾール系抗真菌剤である。(P.13 参照)

(2)1日1回の塗布により白癬、皮膚カンジダ症、癬風への有効性が認められている。(P.11 参照)

(3)皮膚糸状菌、黒色真菌、酵母状真菌、癬風菌、その他の病原糸状菌、好気性グラム陽性菌及び、一部の嫌気性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを示し、なかでも、皮膚糸状菌に対して強い抗真菌活性が認められている。(P.14 参照)

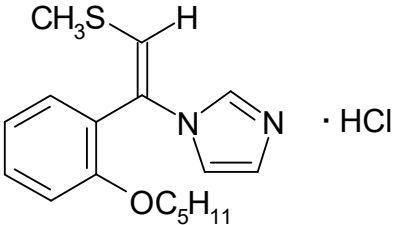
(4)モルモットにおける試験で、皮膚での貯留性が示唆されている。(P.19 参照)

(5)クリーム剤・外用液剤・軟膏剤の3つの剤形により、症状にあわせた使い分けが可能である。(P.6 参照)

(6)安全性 (P.24 参照)

8,388例中副作用が報告されたのは123例(1.47%)で、その主なものは接触(性)皮膚炎56件(0.67%)、投与部位反応39件(0.46%)、投与部位刺激感30件(0.36%)等であった。(承認時及び市販後)

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名	
(1) 和名	アトラント®クリーム 1% アトラント®外用液 1% アトラント®軟膏 1%
(2) 洋名	ATOLANT® Cream 1% ATOLANT® Solution 1% ATOLANT® Ointment 1%
(3) 名称の由来	特になし
II-2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	ネチコナゾール塩酸塩 (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Neticonazole hydrochloride (JAN)
II-3. 構造式又は示性式	
II-4. 分子式及び分子量	分子式 : C ₁₇ H ₂₂ N ₂ OS·HCl 分子量 : 338.90
II-5. 化学名 (命名法)	(<i>E</i>)-1-[2-Methylthio-1-[2-(pentyloxy) phenyl]ethenyl]-1 <i>H</i> -imidazole hydrochloride
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	治験番号 : アトラント®クリーム1%…SS717-C アトラント®外用液1%……SS717-L アトラント®軟膏1%……SS717-O
II-7. CAS登録番号	130773-02-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 有効成分の規制区分

該当しない

Ⅲ-2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶または結晶性の粉末で、わずかに特異なおいがある。

(2) 溶解性

溶 媒	ネチコナゾール塩酸塩 1g を溶解するのに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解度表現
水	0.5	極めて溶けやすい
メタノール	0.7	極めて溶けやすい
エタノール(95)	0.9	極めて溶けやすい
無水酢酸	5.0	溶けやすい
ジエチルエーテル	10,000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

相対湿度30～72%まで、吸湿性はほとんど認められなかった。相対湿度84%以上で重量増加を示し、本品は吸湿性であった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：145～148℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=5.8

(6) 分配係数

1-オクタノール、Britton-Robinson 緩衝液 (pH2～9) 系における分配係数 (1-オクタノール層中の濃度/水層中の濃度) は pH により変化し、酸性からアルカリ性になるに従い、1-オクタノール層への分配の増加が認められ、pH8.0 以上では1-オクタノール層にほとんど分配された。

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

III-3. 有効成分の各種条件下における安定性

<安定性試験成績>

保存条件			保存期間	結果		
長期保存試験	室温		42 カ月	性状（色、形状、におい、溶解性）、確認試験、融点、純度試験、乾燥減量、強熱残分及び定量値とも変化は認められず安定であった。		
苛酷試験	温度	40℃	6 カ月	性状（色、形状、におい）、定量値とも変化がなく分解物も検出されなかった。		
		50℃	3 カ月			
		60℃	3 カ月			
	湿度	40℃・75%RH		6 カ月	1 カ月後に潮解し、無色澄明となったが、成分含量に変化は認められず、分解物も検出されなかった。	
		50℃・75%RH		3 カ月		
		60℃・75%RH		3 カ月		
	光	1,000lx		3 カ月	3 カ月後に分解物が認められた。	
		直射日光			1 カ月後、変色と同時に分解物が認められた。	
	中性溶液	温度	室温	水：エタノール (99.5) (9:1)	6 カ月	性状（外観）、定量値とも変化がなく、分解物も検出されなかった。
			60℃		3 カ月	性状（外観）、定量値とも変化がなく、分解物も検出されなかった。
		光	1,000lx		3 カ月	1 日後に分解物が認められた。3 カ月後含量は約 15%低下が認められた。
			直射日光		2 日	1 カ月後に分解物が認められた。2 日後含量は約 30%低下が認められた。
	酸性溶液	温度	室温	0.1mol/L HCl 試液	6 カ月	性状（外観）、含量とも変化がなく、分解物も検出されず安定であった。
60℃			3 カ月		性状（外観）に変化はなかったが、含量は 3~4%低下し、分解物が認められた。	
アルカリ性溶液	温度	室温	0.1mol/L NaOH 試液・ 無水エタノール (1:1)溶液	6 カ月	性状（外観）、定量値とも変化がなく、分解物も検出されなかった。	
		60℃		3 カ月		

<強制分解による生成物>

ネチコナゾール塩酸塩の水溶液（1→200）を直射日光照射下で 5 日間保存及びネチコナゾール塩酸塩の 0.1mol/L 塩酸試液溶液（1→200）を 100℃で 5 日間保存で認められた分解物は、ネチコナゾール塩酸塩が異性化した(Z)-1-[2-メチルチオ-1-[2-(ペンチルオキシ)フェニル]エチル]-1H-イミダゾールである。

Ⅲ-4. 有効成分の確認試験法

(1)硫酸イオンの定性反応（日局）

本品0.03gをとり、水20mLを吸収液とし、酸素フラスコ燃焼法により分解し、燃焼ガスを吸収させた後、煮沸し冷却した液は硫酸塩の定性反応(1)及び(2)を呈する。

(2)ライネッケ塩による沈殿反応：

本品2mgを0.01mol/L塩酸試液5mLに溶かし、ライネッケ塩試液3滴を加えるとき淡赤色の沈殿を生じる。

(3)赤外吸収スペクトル法：

本品及びネチコナゾール塩酸塩標準物質につき、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し、両者のスペクトルを比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(4)塩化物の定性反応（日局）：

本品0.6gを水6mLに溶かし、アンモニア試液を加えてアルカリ性とし、生じた沈殿をろ過する。ろ液に希硝酸を加えて、酸性とした液は塩化物の定性反応を呈する。

Ⅲ-5. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー（内標準法）により定量する。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長286nm）

カラム：内径約4mm、長さ約25cmのステンレス管に5 μ mの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を充填する。

カラム温度：50 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：メタノール/pH2.0の0.05mol/L酒石酸水素ナトリウム溶液混液（6：5）

流量：ネチコナゾールの保持時間が約13分になるよう調整する。

カラムの選定：ネチコナゾール塩酸塩2mg及びネチコナゾールZ異性体2mgを薄めたメタノール（1 \rightarrow 2）100mLに溶かす。この液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ネチコナゾールZ異性体、ネチコナゾールの順に溶出し、その分離度が1.5以上のものを用いる。

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 投与経路

経皮

(2) 剤形の区別、規格及び性状

	性 状
アトラント®クリーム 1%	白色のクリーム剤で、わずかに特異なおいがある。
アトラント®外用液 1%	無色澄明の液で、特異なおいがある。
アトラント®軟膏 1%	白色～微黄色の軟膏で、わずかに特異なおいがある。

(3) 製剤の物性

pH : 5.0~7.0 (アトラント®クリーム1%・アトラント®外用液1%)
 比重 d_{20}^{20} : 0.89~0.92 (アトラント®外用液1%)

(4) 識別コード

アトラント®クリーム1% HP251C
 アトラント®外用液1% HP250L
 アトラント®軟膏1% HP252-O

(5) 無菌の有無

本剤は無菌製剤ではない

(6) 酸価、ヨウ素価等

該当資料なし

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

アトラント®クリーム 1% : 1g 中ネチコナゾール塩酸塩を 10mg 含有
 アトラント®外用液 1% : 1mL 中ネチコナゾール塩酸塩を 10mg 含有
 アトラント®軟膏 1% : 1g 中ネチコナゾール塩酸塩を 10mg 含有

(2) 添加剤

アトラント®クリーム 1% : エデト酸ナトリウム、ステアリアルアルコール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、トリエタノールアミン、白色ワセリン、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸メチル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、モノステアリン酸グリセリン
 アトラント®外用液 1% : エタノール、セバシン酸ジエチル、トリエタノールアミン、モノラウリン酸ポリエチレングリコール
 アトラント®軟膏 1% : エデト酸ナトリウム、ジブチルヒドロキントルエン、水酸化ナトリウム、セバシン酸ジエチル、ソルビタンセスキオレイン酸エステル、白色ワセリン

(3) 添付溶解液の組成及び容量	該当しない
IV-3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	該当しない
IV-4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	該当しない
IV-5. 製剤の各種条件下における安定性	

アトラント®クリーム 1%

保存条件		保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	室温	42 カ月*	アルミニウムチューブに充填し直射日光を避けた室内に保存	性状、確認試験及び定量値とも変化は認められず安定であった。	
苛酷試験	温度	40°C	6 カ月	無色透明のガラス容器に充填し保存	40°Cでは変化は認められなかった。 50°Cで3カ月後 TLCによる分解物の検索で分解物のスポットが認められ、60°Cで3カ月後 TLC及びHPLCによる分解物の検索で分解物のスポットとピークが認められた。
		50°C	3 カ月		
		60°C			
	湿度	40°C・75%RH	6 カ月	アルミニウムチューブに充填し保存	性状、定量値とも変化は認められず安定であった。
	光	1,000lx	3 カ月	無色透明のガラス容器に充填し保存	1カ月後、3カ月後で含量低下が認められ、TLC及びHPLCによる分解物の検索で分解物のスポットとピークが認められた。
直射日光		30 日	10日後、30日後で含量低下及び変色が認められ、TLC及びHPLCによる分解物の検索で分解物のスポットとピークが認められた。		

※有効期間は3年です。

試験項目 長期保存試験：性状、確認試験、定量

苛酷試験：性状、定量、分解物の検索

アトラント®外用液 1%

保存条件		保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	室温	42 カ月*	ポリエチレン容器に充填し紙箱に入れ、直射日光を避けた室内に保存	性状、確認試験、pH 及び定量値とも変化は認められず安定であった。	
苛酷試験	温度	40℃	6 カ月	無色透明のガラスアンプルに充填し保存	1 カ月後、TLC による分解物の検索でスポットが認められた。
		50℃	3 カ月		
		60℃			
	湿度	40℃・75%RH	6 カ月	ポリエチレン容器に充填し保存	40℃・75%RH で 1 カ月後 TLC による分解物の検索でスポットが認められた。 50℃・75%RH で 1 カ月後 TLC による分解物の検索でスポットが認められ、3 カ月後含量の増加が認められた。 60℃・75%RH で 1 カ月後 TLC による分解物の検索でスポットが認められ、3 カ月後含量の増加と変色が認められた。
		50℃・75%RH	3 カ月		
		60℃・75%RH			
	光	1,000lx	3 カ月	無色透明のガラスアンプルに充填し保存	1 カ月後 TLC 及び HPLC による分解物の検索で分解物のスポットとピークが認められ、3 カ月後含量低下が認められた。
		直射日光	3 時間		1 時間後 TLC 及び HPLC による分解物の検索で分解物のスポットとピークが認められ、3 時間後含量低下が認められた。

※有効期間は 3 年です。

試験項目 長期保存試験：性状、確認試験、pH、定量

苛酷試験：性状、pH、定量、分解物の検索

アトラント®軟膏 1%

保存条件		保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	室温	42 カ月※	アルミニウムチューブに充填し直射日光を避けた室内に保存	性状、確認試験及び定量値とも変化は認められず安定であった。	
苛酷試験	温度	40℃	6 カ月	無色透明のガラス容器に充填し保存	性状及び定量値とも変化は認められなかった。
		50℃	3 カ月		
		60℃			
	湿度	40℃・75%RH	6 カ月	無色透明のガラス容器に充填し保存	性状及び定量値とも変化は認められなかった。
		50℃・75%RH	3 カ月		
		60℃・75%RH			
	光	1,000lx	3 カ月	無色透明のガラス容器に充填し保存	1 カ月後 TLC 及び HPLC による分解物の検索で分解物のスポットとピーク及び変色が認められ、3 カ月後含量低下が認められた。
		直射日光	1 カ月		10 日後 TLC 及び HPLC による分解物の検索で分解物のスポットとピーク、変色及び含量低下が認められた。

※有効期間は 3 年です。

試験項目 長期保存試験：性状、定量、確認試験

苛酷試験：性状、水分、定量、分解物の検索

IV-6.	溶解後の安定性	該当しない
IV-7.	他剤との配合変化 (物理化学的変化)	該当資料なし
IV-8.	混入する可能性のある夾雑物	2-ヒドロキシ-2-メチルチオアセトフェノン (製造原料) (E)-1-[1-(2-ヒドロキシフェニル)-2-(メチルチオ)エチニル]-1H-イミダゾール (中間体)
IV-9.	溶出試験	該当しない
IV-10.	生物学的試験法	該当しない
IV-11.	製剤中の有効成分の確認試験法	<アトラント®クリーム1%> (1)ライネッケ塩による沈殿反応： (2)薄層クロマトグラフィー (TLC)： <アトラント®外用液1%> (1)ライネッケ塩による沈殿反応 (2)薄層クロマトグラフィー (TLC)

IV-11.	製剤中の有効成分の 確認試験法 (つづき)	<アトラント®軟膏1%> (1)ライネッケ塩による沈殿反応 (2)薄層クロマトグラフィー (TLC)
IV-12.	製剤中の有効成分の 定量法	<アトラント®クリーム1%・外用液1%・軟膏1%> 液体クロマトグラフィー
IV-13.	力価	該当しない
IV-14.	容器の材質	アトラント®クリーム1% : アルミニウムチューブ アトラント®外用液1% : ポリエチレン容器 アトラント®軟膏1% : アルミニウムチューブ
IV-15.	刺激性 ¹⁾	皮膚疾患患者を対象にクリーム剤、外用液剤及びそれぞれの基剤を用いたパッチテストを実施した結果、皮膚刺激性は弱いものであった。
IV-16.	その他	該当しない

V. 治療に関する項目

V-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
- 皮膚カンジダ症：指間びらん症、間擦疹
- 癬 風

V-2. 用法及び用量

1日1回患部に塗布する。

V-3. 臨床成績

(1) 臨床効果^{1,2,3)}

<アトラント[®]クリーム1%>

一般臨床試験として546例、比較臨床試験として385例の総計931例について臨床試験を実施し、本剤の有効性が認められている。

<アトラント[®]外用液1%>

378例について臨床試験を実施し、本剤の有効性が認められている。

<アトラント[®]軟膏1%>

一般臨床試験として318例について臨床試験を実施し、本剤の有効性が認められている。

疾患名		有効率 (%) (有効以上/評価例数)		
		アトラント [®] クリーム 1%	アトラント [®] 外用液 1%	アトラント [®] 軟膏 1%
白癬	足 白 癬	76.1 (232/305)	71.0 (66/93)	73.2 (60/82)
	体 部 白 癬	84.3 (150/178)	91.3 (63/69)	97.0 (64/66)
	股 部 白 癬	90.8 (108/119)	90.2 (55/61)	96.6 (56/58)
皮膚カンジダ症	指間びらん症	83.6 (61/73)	90.9 (40/44)	95.7 (22/23)
	間 擦 疹	95.0 (133/140)	93.5 (43/46)	89.8 (53/59)
癬風		86.2 (100/116)	90.8 (59/65)	96.7 (29/30)
計		84.2 (784/931)	86.2 (326/378)	89.3 (284/318)

久光製薬集計

(2) 臨床薬理試験: 忍容性試験¹⁾

健常成人男子 5 名に対し 2.0%ネチコナゾール塩酸塩クリームを 5g 上背部中央皮膚 20cm×25cm の面積に塗布したところ、塗布後 5~9 時間に軽度の痒痒が 2 名にみられたが、それ以外、一般臨床検査及び尿検査にも本剤による異常はみられなかった。

※本剤の承認された濃度は 1%である。

引用文献: 1) 久光製薬社内資料. アトラント[®]クリーム 1%, 外用液 1%, 軟膏 1% 承認時評価資料, 臨床試験の試験成績に関する資料.

(3) 探索的試験:用量反応探索試験 ¹⁾	<p>健常成人男子28名及び接触皮膚炎を中心とした皮膚疾患患者24名を対象に0.5～2%ネチコナゾール塩酸塩クリーム及び基剤、0.5～2%ネチコナゾール塩酸塩外用液及び基剤を塗布し、パッチテストにより皮膚刺激性の程度を検討した。その結果、0.5%と1%は同程度の非常に弱い刺激が認められ、2%では刺激が強くみられたことから、ネチコナゾール塩酸塩の濃度は1.0%が妥当と考えられた。</p> <p>※本剤の承認された濃度は1%である。</p> <p>引用文献: 1) 久光製薬社内資料. アトラント®クリーム 1%, 外用液 1%, 軟膏 1% 承認時評価資料, 臨床試験の試験成績に関する資料.</p>
(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 ³⁾	<p>アトラント®クリーム 1%について、足白癬、体部白癬、股部白癬、間擦疹型皮膚カンジダ症、カンジダ性指間びらん及び癬風を対照とし、対照薬として1%ビホナゾールクリーム剤を用いて実施した。</p> <p>その結果、アトラント®クリーム 1% は対照薬である1%ビホナゾールクリーム剤に比べ、最終菌検査の足白癬で優れる傾向 ($p < 0.10$)、最終皮膚所見判定では間擦疹型皮膚カンジダ症及びカンジダ性指間びらんで明らかに優れ ($p < 0.05$)、足白癬及び股部白癬で優れる傾向 ($p < 0.10$) がみられた。最終総合効果判定では足白癬、間擦疹型皮膚カンジダ症及びカンジダ性指間びらんで明らかに優れ ($p < 0.05$)、股部白癬で優れる傾向 ($p < 0.10$) がみられた。安全性には差はみられなかった。有用性では足白癬及び間擦疹型皮膚カンジダ症で明らかに優れ ($p < 0.05$)、股部白癬及びカンジダ性指間びらんで優れる傾向 ($p < 0.10$) がみられた。</p> <p>引用文献: 3) 香川三郎 ほか: 基礎と臨床 1991; 25(7): 2411-42.</p>
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
(5) 治療的使用	
1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験 ⁴⁾	<p>アトラント®クリーム 1%、外用液 1%及び軟膏 1%の市販後の安全性・有効性などを把握することを目的として市販後使用成績調査を実施し、以下の結果を得た。</p> <p>1) 1994年4月1日～1997年3月31日の3年間(軟膏のみ1998年7月2日から1年間)の調査において、剤形併せて7,109症例を収集した。</p> <p>2) 安全性評価における解析対象症例数は、クリーム 4,945例、外用液 948例、軟膏 772例であった。</p> <p>3) 有効性評価における解析対象症例数は、クリーム 4,671例、外用液 897例、軟膏 714例であった。</p> <p>4) 副作用発現率は、クリーム 1.07%、外用液 1.05%、軟膏 2.20%であった。</p> <p>5) 臨床症状改善度は、クリーム 94.1%、外用液 90.6%、軟膏 93.3%であった。</p> <p>6) アトラント®クリーム 1%、外用液 1%及び軟膏 1%は足白癬、体部白癬、股部白癬、カンジダ性指間びらん症、カンジダ性間擦疹及び癬風に対して、開発時治験と同様に優れた効果がみられた。</p>
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

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

イミダゾール系抗真菌剤

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

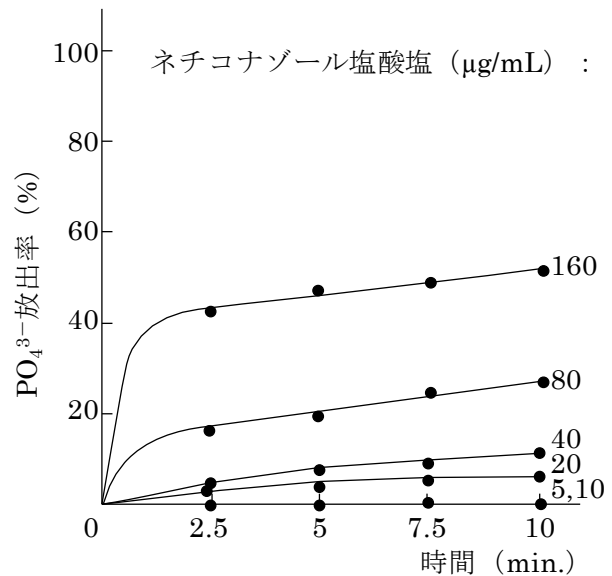
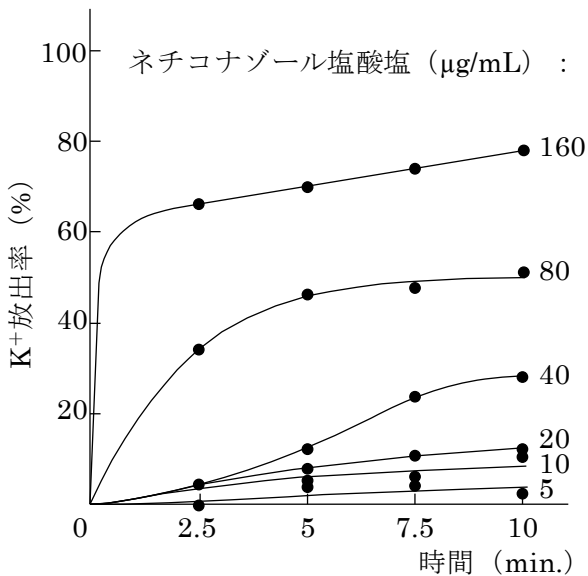
作用部位：皮膚

作用機序⁵⁾：ネチコナゾール塩酸塩の作用機序は、完全発育阻止及び殺菌的作用を示す高濃度域では直接的細胞膜障害が、また部分的発育阻止を示す濃度域においては真菌細胞の構成成分であるエルゴステロールの合成阻害が主で、その作用による膜脂質組成の変化が前者の作用を増強するものと考えられる。

作用機序を裏付ける試験

①直接的細胞膜障害作用⁵⁾

Candida albicans 細胞浮遊液に各濃度のネチコナゾール塩酸塩を添加して、細胞外に放出される K^+ 及び PO_4^{3-} の量を測定した。その結果、ネチコナゾール塩酸塩は $20\mu\text{g/mL}$ 以上の濃度で細胞膜障害の指標となる細胞内 K^+ 、 PO_4^{3-} を明らかに放出させた。この作用は真菌細胞膜のリン脂質との物理化学的相互作用に基づく直接的細胞障害と推察される。



②エルゴステロール合成阻害作用⁵⁾

Candida albicans 細胞から Ryder らの方法に準拠して不飽和脂質を抽出し、ガスクロマトグラフィーにより分析を行った。その結果、部分的発育阻止作用を示す $0.08\mu\text{g/mL}$ から $5\mu\text{g/mL}$ の濃度のネチコナゾール塩酸塩存在下で培養した細胞においては全ステロール中のエルゴステロールの割合は顕著に低下し、これに伴って 24-メチレン-ジヒドロラノステロールなどの前駆体の比率が増大した。このエルゴステロール合成阻害の作用点は、メチル化ステロールの脱メチル化の段階にあることが推察される。

Candida albicans のステロール合成に及ぼすネチコナゾール塩酸塩の影響

ステロール	薬剤無 処理 対照 ^{a)}	ネチコナゾール塩酸塩処理濃度			
		0.08µg/mL	0.31µg/mL	1.25µg/mL	5.00µg/mL
エルゴステロール	92.5	21.7	<0.1	<0.1	<0.1
ジヒドロラノステロール	<0.1	20.2	17.5	8.9	8.8
ラノステロール	7.6	6.6	6.3	5.4	5.3
24-メチレン-ジヒドロ ラノステロール	<0.1	51.5	76.3	85.8	85.9
発育 (%) ^{b)}	100	64.3	40.0	27.1	8.0

a) : 全ステロール中の割合 (%)

b) : 乾燥重量 (mg/mL 培養液) を指標とした *Candida albicans* 細胞の発育割合

定量分析 : ガスクロマトグラフィー

(2) 薬効を裏付ける試験
成績

① 臨床新鮮分離菌に対する最小発育阻止濃度^{6,7)}

ネチコナゾール塩酸塩は、皮膚糸状菌をはじめ酵母状真菌、癬菌菌などに優れた抗真菌作用を示した。主な臨床分離株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は次のとおりである。

菌 種	MIC (µg/mL) 幾何平均値 (最小～最大)
<i>Trichophyton rubrum</i>	0.07 (0.05～0.10)
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0.13 (0.10～0.20)
<i>Microsporum canis</i>	0.04 (0.012～0.05)
<i>Microsporum gypseum</i>	0.39 (0.39)
<i>Epidermophyton floccosum</i>	0.012 (0.012)
<i>Candida albicans</i>	12.90 (6.25～25)
<i>Malassezia furfur</i> *	0.58 (0.08～5)

培地 : サブロー・デキストロース寒天培地

* イースト・ニトロゲン・ベース Tween60 添加寒天培地

② 最小発育阻止濃度^{6,7)}

真菌33種71株及び細菌22種27株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。その結果、ネチコナゾール塩酸塩は、皮膚糸状菌、黒色真菌、酵母状真菌、癬菌菌、その他の病原糸状菌、好気性グラム陽性菌及び、一部の嫌気性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを示した。なかでも、*Trichophyton rubrum*、*Trichophyton mentagrophytes*を含む皮膚糸状菌に対して強い抗真菌活性が認められた。

真菌のMIC測定は、サブロー・デキストロース (2%) 寒天培地を用いた寒天培地希釈法にておこない、培養及び判定は酵母状真菌は27°Cで3日後、皮膚糸状菌は7日後、その他の真菌は5日後に判定した。ただし、癬菌菌はイースト・ニトロゲン・ベースにビタミン及びTween60を添加した培地を用い、5日後に判定した。好気性及び嫌気性の細菌は日本化学療法学会標準法に準じておこなった。

菌名()内は株数	MIC(μg/mL)	菌名()内は株数	MIC(μg/mL)
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> (3)	0.16 (0.10~0.20)	<i>Cryptococcus neoformans</i> * (3)	4.96 (1.56~12.5)
<i>Trichophyton rubrum</i> (3)	0.16 (0.10~0.20)	<i>Debaryomyces hansenii</i> * (1)	0.20
<i>Trichophyton tonsurans</i> (1)	0.05	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> * (1)	0.20
<i>Microsporum gypseum</i> (1)	0.39	<i>Saccharomyces ruxii</i> * (1)	0.20
<i>Microsporum audouinii</i> (1)	0.20	<i>Malassezia furfur</i> * (12)	2.97 (2.5~5)
<i>Microsporum cookei</i> (1)	0.78	<i>Bacillus subtilis</i> * (1)	6.25
<i>Microsporum canis</i> (1)	0.78	<i>Staphylococcus aureus</i> * (3)	6.25
<i>Aspergillus niger</i> * (1)	0.78	<i>Staphylococcus epidermidis</i> * (1)	3.12
<i>Aspergillus fumigatus</i> * (1)	0.39	<i>Streptococcus faecalis</i> * (1)	6.25
<i>Aspergillus terreus</i> * (1)	0.39	<i>Micrococcus luteus</i> * (1)	0.78
<i>Aspergillus flavus</i> * (1)	0.78	<i>Micrococcus lysodeikticus</i> * (1)	3.12
<i>Penicillium chrysogenum</i> * (1)	1.56	<i>Escherichia coli</i> * (1)	>100
<i>Penicillium notatum</i> * (1)	0.39	<i>Salmonella typhi</i> * (1)	>100
<i>Penicillium citrinum</i> * (1)	0.78	<i>Shigella flexneri</i> * (1)	25
<i>Mucor spinosus</i> * (1)	12.5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> * (1)	>100
<i>Rhizopus oryzae</i> * (1)	3.12	<i>Klebsiella pneumoniae</i> * (1)	>100
<i>Fusarium moniliforme</i> * (1)	0.39	<i>Proteus unlgaris</i> * (1)	>100
<i>Fonsecaea pedrosoi</i> * (2)	0.10 (0.05~0.20)	<i>Proteus rettgeri</i> * (1)	>100
<i>Fonsecaea compacta</i> * (2)	0.28 (0.20~0.39)	<i>Serratia marcescens</i> * (1)	>100
<i>Cladosporium bantianum</i> * (1)	1.56	<i>Clostridium perfringens</i> * (1)	50
<i>Phialophora verrucosa</i> * (1)	0.39	<i>Clostridium botulinum</i> * (3)	3.94 (1.56~6.25)
<i>Candida albicans</i> (6)	12.49 (3.12~50)	<i>Clostridium tetani</i> * (1)	6.25
<i>Candida glabrata</i> (12)	0.93 (0.39~1.56)	<i>Peptococcus magnum</i> * (1)	12.5
<i>Candida tropicalis</i> (3)	15.85 (6.25~25)	<i>Propionibacterium acnes</i> * (1)	50
<i>Candida krusei</i> (2)	0.78	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> * (1)	50
<i>Candida guilliermondii</i> (1)	3.12	<i>Bacteroides vulgatus</i> * (1)	25
<i>Candida parapsilosis</i> (1)	25	<i>Bacteroides gingivalis</i> * (1)	50
<i>Candida kefyr</i> (1)	<0.006		

MIC は幾何平均値

注 1) * : 承認効能外菌種 2) 複数の菌株の場合は幾何平均値として算出した。なお、>25 は 50 として算出し、<0.006 は 0.003 として算出した。3) MIC の括弧内の数値は最小値と最大値

③真菌に対する殺菌的作用と静菌的作用⁶⁾

ネチコナゾール塩酸塩は、液体培地希釈法による最小発育阻止濃度及び最小殺菌濃度測定の結果より、皮膚糸状菌に対して殺菌的に作用し、酵母状真菌に対しては静菌的作用を示した。

ネチコナゾール塩酸塩の酵母状真菌及び皮膚糸状菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) と最小殺菌濃度 (MCC)

菌名 () は株数	MIC (µg/mL)	MCC (µg/mL)
<i>Trichophyton rubrum</i> (3)	0.06	0.49
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> (3)	0.31	0.98
<i>Trichophyton tonsurans</i> (1)	0.20	0.78
<i>Microsporum gypseum</i> (1)	0.78	6.25
<i>Microsporum canis</i> (1)	0.78	12.5
<i>Candida albicans</i> (4)	6.25	84.1
<i>Candida glabrata</i> (4)	1.11	25
<i>Candida tropicalis</i> (2)	6.24	200

MIC、MCC は幾何平均値

④抗真菌作用に及ぼす血清添加の影響⁶⁾

ネチコナゾール塩酸塩の影響として 10%ウマ血清をサブロー・デキストロース (2%) 寒天培地に添加し、MIC を測定した。

菌名 () は株数	MIC	
	無添加 (µg/mL)	10%ウマ血清添加 (µg/mL)
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> (2)	0.14	0.97
<i>Trichophyton rubrum</i> (2)	0.14	0.20
<i>Trichophyton tonsurans</i> (1)	0.10	0.20
<i>Microsporum gypseum</i> (1)	0.39	0.39
<i>Microsporum audouinii</i> (1)	0.20	0.39
<i>Microsporum cookei</i> (1)	0.78	0.78
<i>Microsporum canis</i> (1)	0.78	1.56
<i>Candida albicans</i> (3)	4.96	4.96
<i>Candida glabrata</i> (2)	1.10	12.5
<i>Candida tropicalis</i> (2)	17.7	35.4
<i>Candida krusei</i> (1)	0.78	3.12
<i>Candida guilliermodii</i> (1)	6.25	12.5
<i>Candida parapsilosis</i> (1)	25	50

MIC は幾何平均値

培養及び判定：27℃で酵母状真菌は 3 日後、皮膚糸状菌は 7 日後及びその他の糸状菌は 5 日後。

⑤抗真菌作用に及ぼすケラチン添加の影響⁸⁾

角質層及び毛髪の主構成成分であるケラチンの影響を、MIC値の測定により検討を行った。試験培地にSDA 培地を用い、ケラチンは1%濃度添加した。その結果、ケラチン添加による明らかなMIC値の上昇が認められ、ケラチンへの吸着が示唆された。

そこでケラチンに吸着したネチコナゾール塩酸塩の抗真菌活性を検討すべく、SDB培地に1%のケラチンを添加し、30℃で1 時間振盪して薬剤を吸着させ、同SDB 培地にて洗浄して薬剤吸着ケラチンのMIC をSDA 培地にて測定し、未洗浄ケラチンのMIC と比較した。その結果、洗浄及び未洗浄共に同じMIC 値が得られ、ケラチンへの強い吸着性と吸着したネチコナゾール塩酸塩の抗真菌剤としての有効性が示された。

以上のことから、ネチコナゾール塩酸塩は浅在性真菌症の感染部位である角層内や毛嚢内のケラチンに親和性を示し、強い吸着により長時間作用して優れた治療効果が期待される。

最小発育阻止濃度に対するケラチンの影響

菌名 () は株数	MIC	
	無添加 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	ケラチン添加 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> (2)	0.14	4.42
<i>Trichophyton rubrum</i> (2)	0.14	2.21
<i>Trichophyton tonsurans</i> (1)	0.10	3.12
<i>Microsporum gypseum</i> (1)	0.78	25
<i>Microsporum audouinii</i> (1)	0.20	6.25
<i>Microsporum cookei</i> (1)	1.56	25
<i>Microsporum canis</i> (1)	0.78	25
<i>Candida albicans</i> (3)	4.96	63.00
<i>Candida glabrata</i> (2)	1.56	141.42
<i>Candida tropicalis</i> (2)	17.68	50
<i>Candida krusei</i> (1)	1.56	25
<i>Candida guilliermodii</i> (1)	12.5	25
<i>Candida parapsilosis</i> (1)	25	>100

MIC は幾何平均値

薬剤吸着ケラチンによる抗真菌活性

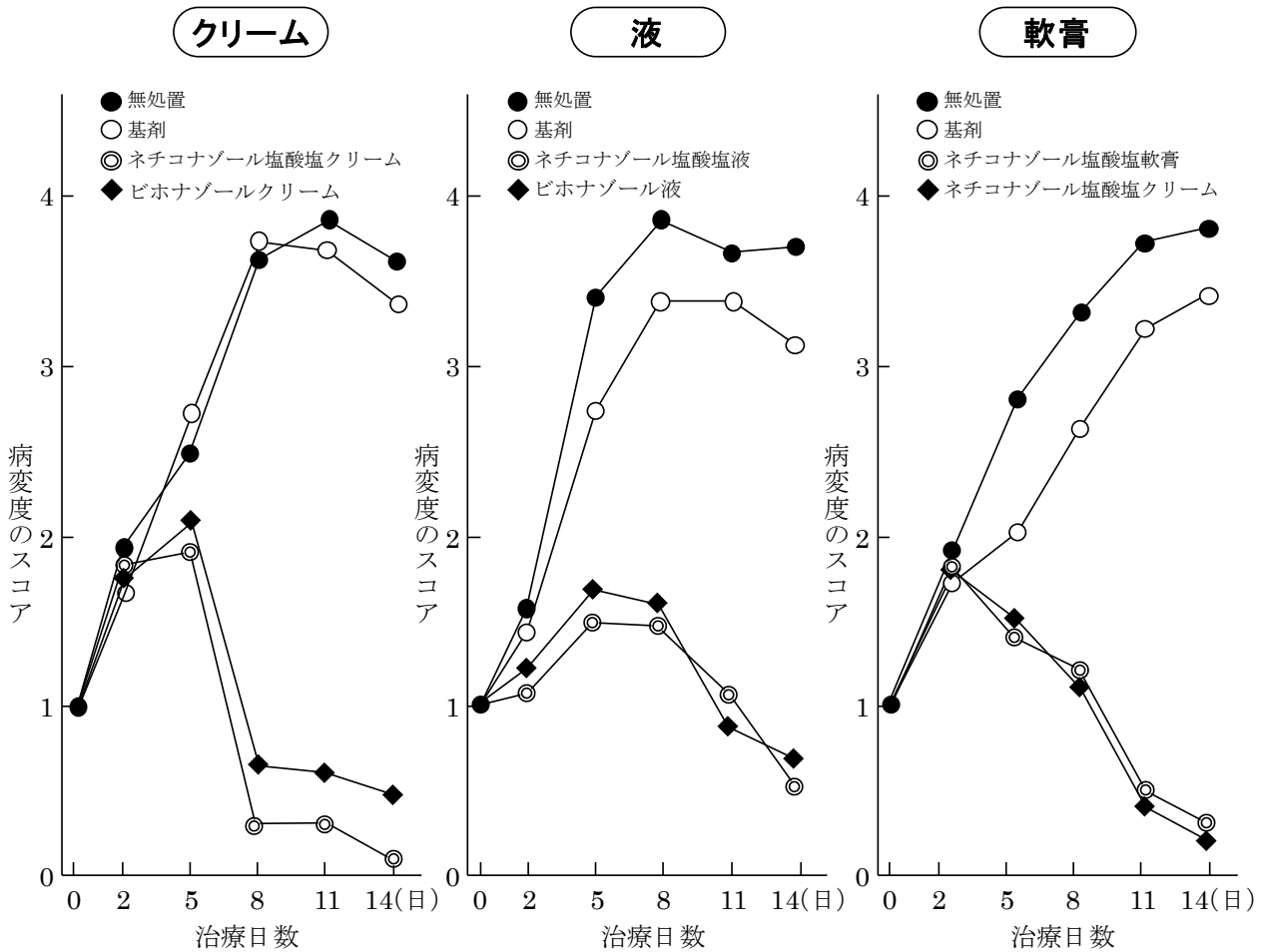
菌名 () は株数	MIC	
	未洗浄ケラチン ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	洗浄ケラチン ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> (2)	4.42	4.42
<i>Trichophyton rubrum</i> (2)	2.21	2.21
<i>Trichophyton tonsurans</i> (1)	1.56	1.56

MIC は幾何平均値

⑥モルモット実験的白癬に対する効果^{9,10)}

モルモット（Hartley系雌雄モルモット）の背部に *Trichophyton mentagrophytes* を接種し、明らかに感染が成立した5日目より、ネチコナゾール塩酸塩クリーム、ビホナゾールクリーム、ネチコナゾール塩酸塩外用液及びビホナゾール外用液を1日1回の塗布で14日間治療をおこなった。薬剤塗布量は各クリーム製剤が1感染部位当たり0.3g、外用液剤が0.2mLとした。その結果、ネチコナゾール塩酸塩クリーム、ネチコナゾール塩酸塩外用液共に無処置対照群や基剤群に比較して、経日的変化に明らかな病変の改善が認められ、治療14日後の最終判定では統計学的にも有意な治療効果（ $p < 0.01$ ）が認められた。

また、同様にモルモット（Hartley系雌性モルモット）の背部に *Trichophyton mentagrophytes* を接種し、明らかに感染が成立した5日目より、ネチコナゾール塩酸塩軟膏及びネチコナゾール塩酸塩クリームを1日1回、1感染部位当たり0.3gの塗布で14日間治療をおこなった。その結果ネチコナゾール塩酸塩軟膏及びネチコナゾール塩酸塩クリームともに無処置対照群や基剤群に比較して、経日的変化に明らかな病変の改善が認められ、治療14日後の最終判定では統計学的にも有意な治療効果（ $p < 0.01$ ）が認められた。なお、軟膏、クリームの間には有意な差は認められなかった。



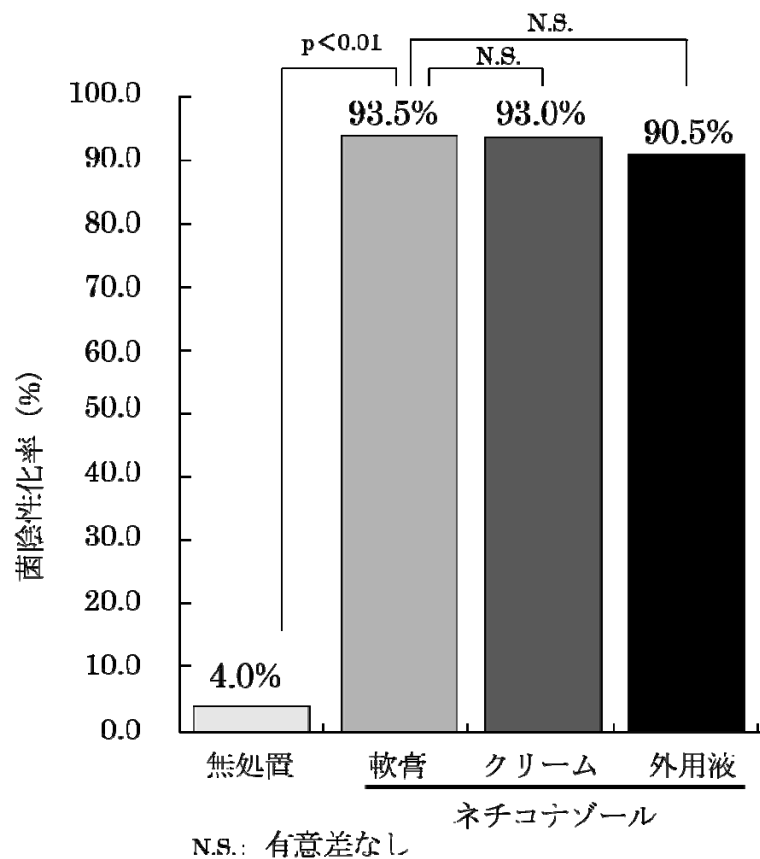
⑦実験的白癬に対するクリーム剤前投与による感染防御効果⁹⁾

薬剤前投与による感染防御効果を調べるため、モルモット（Hartley系雌雄モルモット）の背部皮膚面に *Trichophyton mentagrophytes* 接種24、48及び72時間前にネチコナゾール塩酸塩クリームを接種部位当たり0.3g塗布した。判定は菌接種12日後、接種部位組織小片培養陽性率にて検討した。その結果、菌接種72時間前にネチコナゾール塩酸塩クリームを塗布した群においても低い菌陽性率を示し、統計学的に明らかな感染防御効果（ $p < 0.01$ ）が認められた。このことから、モルモット皮膚での貯留性が示唆された。

	対照群	菌接種 24時間前塗布	菌接種 48時間前塗布	菌接種 72時間前塗布
組織小片培養陽性率	93.3%	1.7%	3.3%	13.3%

⑧モルモットの実験的白癬に対する菌陰性化率^{11,12)}

モルモット（Hartley系雌性モルモット）の背部に *Trichophyton mentagrophytes* を接種し、明らかに感染が成立した5日目より、ネチコナゾール塩酸塩軟膏、ネチコナゾール塩酸塩クリーム及びネチコナゾール塩酸塩外用液を1日1回の塗布で14日間治療をおこなった。薬剤塗布量は軟膏、クリームとも1感染部位当たり0.2g、外用液は0.2mLとした。その結果ネチコナゾール塩酸塩軟膏、ネチコナゾール塩酸塩クリーム及びネチコナゾール塩酸塩外用液ともに無処置対照群に比較して、統計学的にも有意な菌陰性化率（ $p < 0.01$ ）が認められた。なお軟膏、クリーム及び外用液の間に有意な差は認められなかった。

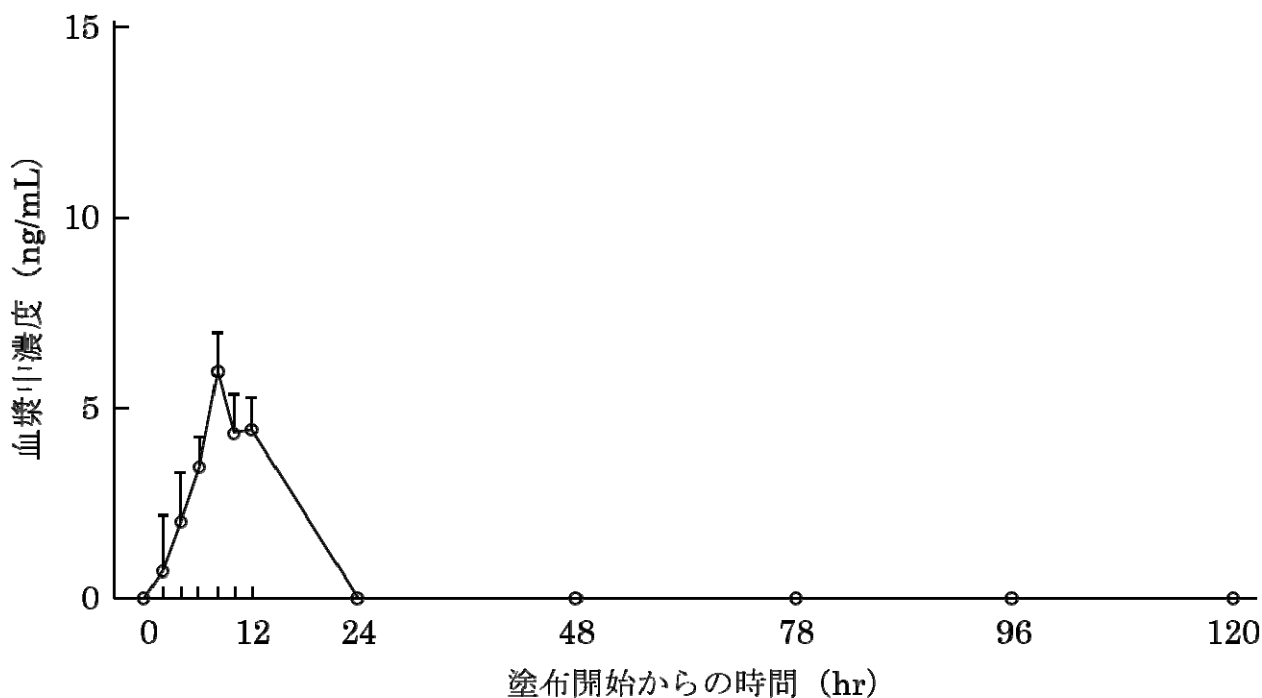


VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移、測定法

- | | |
|----------------|--|
| (1) 治療上有効な血中濃度 | 該当しない |
| (2) 最高血中濃度到達時間 | 8時間 |
| (3) 通常用量での血中濃度 | 健康成人男子背部に、2% ^{注)} ネチコナゾール塩酸塩クリーム5g（ネチコナゾール塩酸塩として100mg）を10時間密封塗布し、血中濃度を経時的に測定したところ、ネチコナゾール塩酸塩濃度は塗布後8時間まで上昇し、以後比較的速やかに消失し、24時間後には測定限界以下となった。 ¹³⁾
注) 本剤の承認された濃度は1%である。 |

製剤	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₁₂₀ (ng·hr/mL)
2%ネチコナゾール塩酸塩クリーム	5.9±1.0	8.0±0	7.63	63.3±12.9



2.0%塩酸ネチコナゾールクリーム5g（塩酸ネチコナゾールとして100mg）を健康人5名の背部にそれぞれ10時間塗布したときの平均血漿中塩酸ネチコナゾール濃度推移（平均値+標準偏差）

- | | |
|-------------------|--------|
| (4) 中毒症状を発現する血中濃度 | 該当資料なし |
|-------------------|--------|

VII-2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 吸収速度定数	該当資料なし
(2) バイオアベイラビリティ	VII-1.(3)「通常用量での血中濃度」の項参照
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(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	該当資料なし
VII-3. 吸収	吸収部位：皮膚 吸収率：該当資料なし
VII-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	該当資料なし ＜参考＞動物のデータ ¹⁴⁾ 妊娠13及び18日目ラットに ¹⁴ C-ネチコナゾール塩酸塩を単回皮下投与(25mg/kg)したとき、胎児組織への放射能の分布はほぼ均一であり、特定組織への局在は認められなかった。
(3) 乳汁中への移行性	該当資料なし ＜参考＞動物のデータ ¹⁴⁾ 分娩後10～11日目の哺育中ラットに ¹⁴ C-ネチコナゾール塩酸塩を単回皮下投与(25mg/kg)したとき、乳汁中放射能濃度は投与後8時間までの血漿中放射能濃度の1.5～1.7倍を示したが、24時間には血漿と同程度の濃度になり、48時間以降は検出限界以下であった。
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	該当資料なし ＜参考＞動物のデータ ¹⁵⁾ ①マイクロオートラジオグラム ¹⁴ C-ネチコナゾール塩酸塩クリーム及び外用液を雄モルモットの除毛背部に16時間密封経皮投与し、薬剤除去後の投与部位のマイクロオートラジオグラムにおいて、両薬剤とも表皮部位に薬剤が多く認められ、次いで毛包に見られた。一方、皮脂腺を含む真皮及び筋層にはほとんど認められなかったことから、経皮投与されたネチコナゾール塩酸塩は、表皮(特に角質層)に貯留し、一部が経毛包ルートにより吸収されることが示唆された。

②全身オートラジオグラフィ

¹⁴C-ネチコナゾール塩酸塩クリーム及び外用液を雄ラットの除毛背部に 12 及び 24 時間密封経皮投与（ネチコナゾール塩酸塩として 25mg/kg）したとき、両薬剤群とも投与部位の皮膚、腸内容物、胆管内胆汁、胃内容物、膀胱内貯尿、肝、腎及び肺において他の組織よりも放射能が高いことが示された。

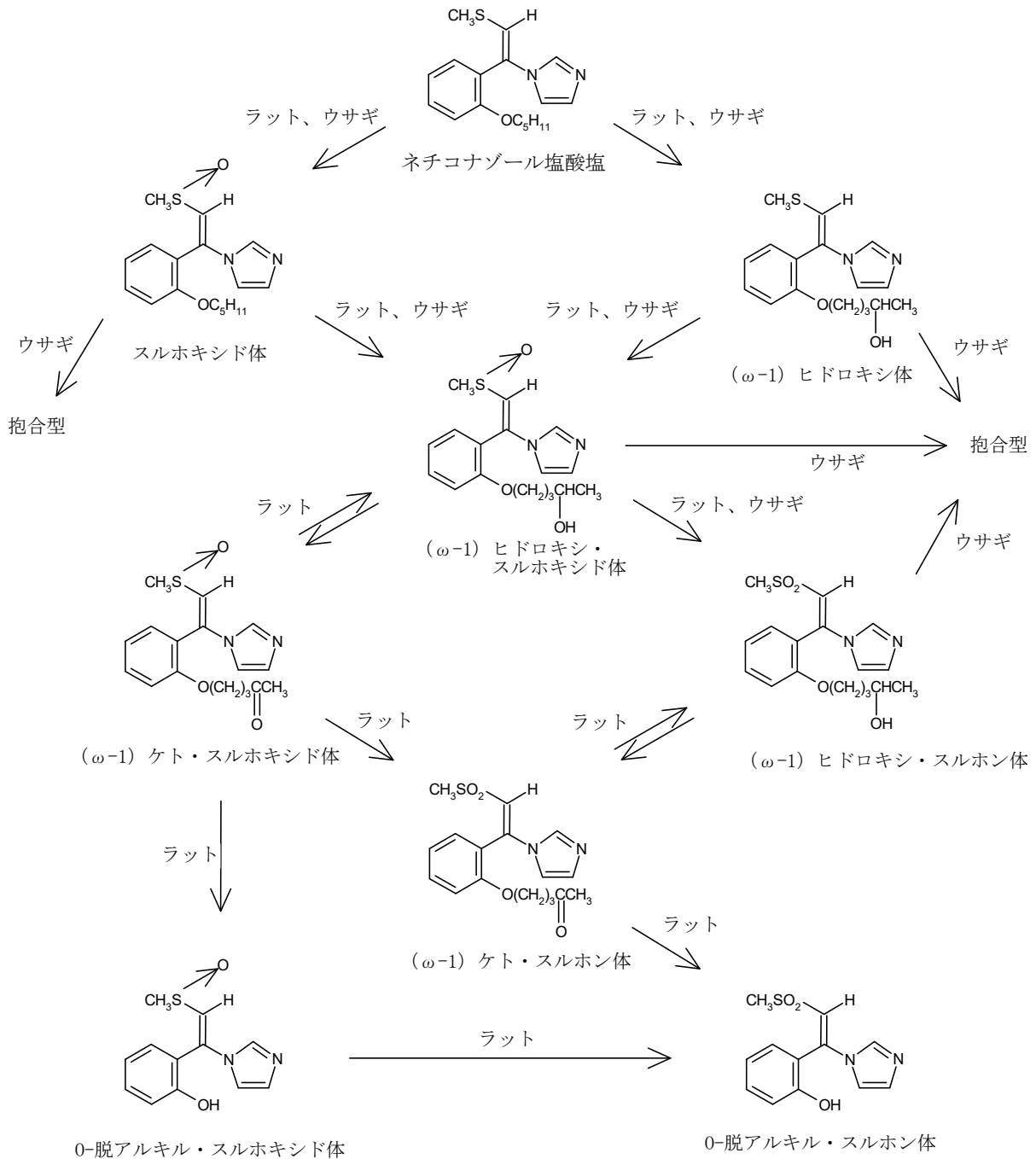
VII-5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>動物のデータ¹⁶⁾

ネチコナゾール塩酸塩のラット及びウサギにおける代謝経路は、下図のように考えられる。



(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	該当資料なし
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
VII-6. 排泄	
(1) 排泄部位	該当資料なし
(2) 排泄率	<p>該当資料なし</p> <p><参考>動物のデータ¹⁵⁾</p> <p>①クリーム</p> <p>¹⁴C-ネチコナゾール塩酸塩クリームを雄ラットに単回経皮投与 (25mg/kg) したとき、投与後120時間までの尿及び糞中排泄率は、それぞれ投与量の3.8%及び1.8%であった。また、投与後120時間における体内残存率 (投与部位皮膚を除く) は投与量の0.3%であった。</p> <p>②外用液</p> <p>¹⁴C-ネチコナゾール塩酸塩外用液を雄ラットに単回経皮投与 (25mg/kg) したとき、投与後120時間までの尿及び糞中排泄率は、それぞれ投与量の3.6%及び1.7%であった。また、投与後120時間における体内残存率 (投与部位皮膚を除く) は投与量の0.2%であった。</p>
(3) 排泄速度	該当資料なし
VII-7. 透析等による除去率	
(1) 腹膜透析	該当資料なし
(2) 血液透析	該当資料なし
(3) 直接血液灌流	該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1.	警告内容とその理由	設定されていない
VIII-2.	禁忌内容とその理由	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
VIII-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
VIII-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
VIII-5.	重要な基本的注意とその理由	設定されていない
VIII-6.	特定の背景を有する患者に関する注意	
	(1) 合併症・既往歴等のある患者	設定されていない
	(2) 腎機能障害患者	設定されていない
	(3) 肝機能障害患者	設定されていない
	(4) 生殖能を有する者	設定されていない
	(5) 妊婦	設定されていない
	(6) 授乳婦	設定されていない
	(7) 小児等	設定されていない
	(8) 高齢者	設定されていない
VIII-7.	相互作用	
	(1) 併用禁忌とその理由	設定されていない
	(2) 併用注意とその理由	設定されていない
VIII-8.	副作用	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使用を中止するなど適切な処置を行うこと。
	(1) 重大な副作用と初期症状	設定されていない

(2) その他の副作用

<アトラント[®]クリーム 1%>

11.2 その他の副作用

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚	局所の刺激感、皮膚炎、発赤・紅斑、そう痒感、湿潤、落屑の増加等	亀裂、白癬疹	自家感作性皮膚炎

注) 発現頻度は使用成績調査を含む。

<アトラント[®]外用液 1%>

11.2 その他の副作用

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
皮膚	局所の刺激感、皮膚炎、発赤・紅斑、そう痒感等	亀裂

注) 発現頻度は使用成績調査を含む。

<アトラント[®]軟膏 1%>

11.2 その他の副作用

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚	局所の刺激感、皮膚炎、発赤・紅斑、そう痒感、湿潤、落屑の増加等	亀裂、白癬疹	自家感作性皮膚炎

注) 発現頻度は使用成績調査を含む。

◆ 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覽

	承認時迄の状況	使用成績調査				合計
		クリーム	外用液	軟膏	使用成績調査の累計	
調査施設数	62	553	218	159	930	992
調査症例数	1723	4945	948	772	6665	8388
副作用等の発現症例数	43	53	10	17	80	123
副作用等の発現件数	51	81	15	25	121	172
副作用等の発現症例率	2.50%	1.07%	1.05%	2.20%	1.20%	1.47%
副作用の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)					
皮膚・皮膚付属器障害	4 (0.23)	16 (0.32)	2 (0.21)	2 (0.26)	20 (0.30)	24 (0.29)
アレルギー性湿疹	1 (0.06)	—	—	—	—	1 (0.01)
皮膚落屑	1 (0.06)	7 (0.14)	1 (0.11)	—	8 (0.12)	9 (0.11)
皮膚亀裂	1 (0.06)	3 (0.06)	—	—	3 (0.05)	4 (0.05)
皮膚剥離	—	—	1 (0.11)	—	1 (0.02)	1 (0.01)
皮膚湿润	1 (0.06)	2 (0.04)	—	1 (0.13)	3 (0.05)	4 (0.05)
皮膚びらん	—	5 (0.10)	—	1 (0.13)	6 (0.09)	6 (0.07)
適用部位障害	42 (2.44)	49 (0.99)	9 (0.95)	17 (2.20)	75 (1.13)	117 (1.39)
接触 (性) 皮膚炎	21 (1.22)	25 (0.51)	3 (0.32)	7 (0.91)	35 (0.53)	56 (0.67)
投与部位刺激感	14 (0.81)	8 (0.16)	5 (0.53)	3 (0.39)	16 (0.24)	30 (0.36)
投与部位熱感	—	—	—	1 (0.13)	1 (0.02)	1 (0.01)
投与部位疼痛	4 (0.23)	—	—	—	—	4 (0.05)
投与部位発赤	—	9 (0.18)	3 (0.32)	5 (0.65)	17 (0.26)	17 (0.20)
投与部位反応	8 (0.46)	22 (0.44)	2 (0.21)	7 (0.91)	31 (0.47)	39 (0.46)

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

設定されていない

VIII-11. 適用上の注意

<アトラント®クリーム 1%・アトラント®軟膏 1%>

14. 適用上の注意
 14.1 薬剤投与時の注意
 14.1.1 適用部位
 (1) 眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。
 (2) 著しいびらん面には使用しないこと。

<アトラント®外用液 1%>

14. 適用上の注意
 14.1 薬剤投与時の注意
 14.1.1 適用部位
 (1) 眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。
 (2) 著しいびらん面には使用しないこと。
 (3) 亀裂、びらん面には注意して使用すること。

VIII-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) 非臨床使用に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 一般薬理

ネチコナゾール塩酸塩はイミダゾール系抗真菌剤共通の一過性の血圧下降と反射性の心拍数及び呼吸数の増加、軽度の胃粘膜障害作用がみられた以外、特別な薬理作用を示さなかった。²⁴⁾

IX-2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

1)LD₅₀¹⁸⁾

		ICR 系マウス (5 週齢)	SD 系ラット (5 週齢)
経口	雄	860	1700
	雌	820	1650
皮下	雄	970	>5000
	雌	890	4740

(単位 : mg/kg)

2)イヌ (雌雄ビーグル犬) では、ネチコナゾール塩酸塩皮下 200mg/kg の最大投与量でも著明な毒性症状は認められなかった。¹⁹⁾

(2) 反復投与毒性試験

1)亜急性毒性²⁰⁾

ラット (SD 系雌雄 5 週齢) 13 週間皮下投与では、5mg/kg/day では投与部皮膚局所にのみ変化がみられ、15、50mg/kg/day では投与部位に出血、炎症に起因する変化がみられた。

2)慢性毒性^{21,22)}

①ラット (SD 系雌雄 5 週齢ラット) ネチコナゾール塩酸塩 0.5mg/kg/day、4mg/kg/day、30mg/kg/day 26 週間皮下投与 (4 週間回復期間) したところ、4mg/kg/day 以上の投与で局所刺激性によると思われる皮膚症状がみられたため、最大無影響量は 0.5mg/kg/day であると推定される。

②イヌ (雌雄ビーグル犬) を用いた 26 週間皮下投与試験において、0.5mg/kg/day 投与においても薬剤に起因した変化の認められなかった 0.5mg/kg/day が最大無影響量であると推定された。

(3) 生殖発生毒性試験

1)妊娠前及び妊娠初期投与試験（皮下投与）²³⁾

ラット（SD系7週齢）雄に交尾前60日間、（SD系11週齢）雌に交尾前14日間及び妊娠7日目までネチコナゾール塩酸塩を投与した。
50mg/kg/dayで、雄親に体重増加抑制及び摂餌量の減少、雌親の心、脾及び副腎の重量増加がみられたが、生殖能に影響はなく、胎児の致死作用、発育抑制及び催奇形成作用もみられなかった。

2)胎児の器官形成期投与試験（皮下投与）²⁴⁾

a.ラット（SD系10週齢）に妊娠7日目から11日間ネチコナゾール塩酸塩を投与したところ、50mg/kg/dayで腰肋の発現頻度が増加したが、催奇形性は認められなかった。母動物に対する最大無影響量は50mg/kg/dayと考えられた。

b.ウサギ（日本白色種ウサギ）に妊娠6日目から13日間ネチコナゾール塩酸塩を投与したところ、50mg/kg/dayで催奇形性作用と考えられる変化が認められた。

最大無影響量15mg/kg/dayと考えられた。

3)周産期及び授乳期投与試験（皮下投与）²⁵⁾

ラット（SD系10週齢）に妊娠17日目から分娩後21日間まで26～27日間ネチコナゾール塩酸塩を投与した。50mg/kg/day投与では母体に軽度な毒性を示すものの新生児に影響を及ぼさなかった。15mg/kg/day及び5mg/kg/day投与では、母体及び新生児とも影響を認めなかった。

したがって、最大無影響量は母体15mg/kg/day、次世代について50mg/kg/dayと考えられた。

(4) その他の特殊毒性

1)抗原性試験²⁶⁾

モルモット（Hartley系雄性モルモット）を用いて、ASA反応及びPCA反応試験を行った結果、ネチコナゾール塩酸塩抗原性を示さなかった。

2)光感作性試験^{27,28)}

モルモット（Hartley系雌性モルモット）を用いて、ネチコナゾール塩酸塩クリーム・外用液・軟膏の光感作性試験をおこなったが、いずれの製剤にも光感作性は認められなかった。

3)変異原性試験^{29,30,31)}

細菌、ハムスター肺線維芽細胞を用いた試験及びマウスの小核試験において変異原性は認められなかった。

4)局所刺激試験^{32,33,34,35)}

ウサギの背部皮膚を用いた試験の結果、製剤の皮膚刺激性は弱く、またラット35日間の連続塗布試験においても問題となる刺激性は認められなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1.	有効期間又は使用期限	有効期間：3年
X-2.	貯法・保存条件	室温保存
X-3.	薬剤取扱い上の注意点	<p><アトラント[®]外用液 1%></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>20. 取扱い上の注意</p> <p>20.1 火気を避けて保管すること。</p> <p>20.2 プラスチックや塗料を溶かすことがあるので注意すること。</p> </div>
X-4.	承認条件	該当しない
X-5.	包装	アトラント [®] クリーム 1%：200g [10g (チューブ) ×20 本]、 アトラント [®] 外用液 1%：200mL [10mL (プラスチック容器) ×20 本] アトラント [®] 軟膏 1%：200g [10g (チューブ) ×20 本]
X-6.	同一成分・同効薬	同一成分：なし 同 効 薬：ブテナフィン塩酸塩、ビホナゾール、クロトリマゾール
X-7.	国際誕生年月日	不明
X-8.	製造・輸入承認年月日及び承認番号	アトラント [®] クリーム 1%：2003年2月17日（販売名変更による） 21500AMZ00054000 アトラント [®] 外用液 1%：2003年2月17日（販売名変更による） 21500AMZ00050000 アトラント [®] 軟膏 1%：2003年2月17日（販売名変更による） 21500AMZ00053000
X-9.	薬価基準収載年月日	2003年7月4日（販売名変更による）
X-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	該当しない
X-11.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	公表年月日：2000年12月21日（再審査結果通知年月日） 内容：薬事法第14条第2項（承認拒否事由）のいずれにも該当しない
X-12.	再審査期間	アトラント [®] クリーム 1%・外用液 1% ：1993年7月2日～1999年7月1日(終了) アトラント [®] 軟膏 1% ：1998年3月5日～1999年7月1日(終了)
X-13.	長期投与の可否	長期投与制限医薬品に該当しない
X-14.	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	アトラント [®] クリーム 1%：2655711N1034 アトラント [®] 外用液 1%：2655711Q1030 アトラント [®] 軟膏 1%：2655711M1039
X-15.	保険給付上の注意	該当しない

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- 1) 久光製薬社内資料. アトラント®クリーム1%, 外用液1%, 軟膏1%承認時評価資料, 臨床試験の試験成績に関する資料.
- 2) 山本泉 ほか: 基礎と臨床 1991; 25(5): 1605-15.
- 3) 香川三郎 ほか: 基礎と臨床 1991; 25(7): 2411-42.
- 4) 山本剛 ほか: *Progress in Medicine* 2001; 21(4): 1025-35.
- 5) 前橋一紀 ほか: 日本医真菌学会雑誌 1990; 31(4): 343-54.
- 6) 浅岡健光 ほか: *CHEMOTHERAPY* 1990; 38(8): 753-68.
- 7) 久光製薬社内資料. アトラント®クリーム1%, 外用液1%, 軟膏1%承認時評価資料, イミダゾール系抗真菌剤neticonazoleのMalassezia属酵母に対するin vitro抗菌活性.
- 8) 久光製薬社内資料. アトラント®クリーム1%, 外用液1%, 軟膏1%承認時評価資料, イミダゾール系抗真菌剤SS717の基礎的研究 in vitro抗菌活性に及ぼす角質層成分の影響.
- 9) 浅岡健光 ほか: *CHEMOTHERAPY* 1990; 38(8): 769-79.
- 10) 久光製薬社内資料. アトラント®クリーム1%, 外用液1%, 軟膏1%承認時評価資料, モルモット背部実験白癬に対するSS717軟膏の用量比較試験.
- 11) 久光製薬社内資料. アトラント®クリーム1%, 外用液1%, 軟膏1%承認時評価資料, SS717のモルモット実験の白癬に対する治療効果 軟膏剤とクリーム剤の生物学的同等性の検討.
- 12) 久光製薬社内資料. アトラント®クリーム1%, 外用液1%, 軟膏1%承認時評価資料, SS717のモルモット実験の白癬に対する治療効果 軟膏剤と液剤の生物学的同等性の検討.
- 13) 久光製薬社内資料. アトラント®クリーム1%, 外用液1%, 軟膏1%承認時評価資料, ヒトにおける体内動態試験.
- 14) 矢野憲一 ほか: 薬物動態 1991; 6(4): 535-52.
- 15) 矢野憲一 ほか: 薬物動態 1991; 6(4): 553-66.
- 16) 久光製薬社内資料. アトラント®クリーム1%, 外用液1%, 軟膏1%承認時評価資料, SS717を経口及び皮下投与時のラットあるいはウサギにおける代謝.
- 17) 川崎博己 ほか: 応用薬理 1991; 42(1): 21-38.
- 18) 久光製薬社内資料. アトラント®クリーム1%, 外用液1%, 軟膏1%承認時評価資料, SS717のマウスおよびラットにおける経口および皮下急性毒性試験.
- 19) 久光製薬社内資料. アトラント®クリーム1%, 外用液1%, 軟膏1%承認時評価資料, ビーグル犬における皮下単回投与急性毒性試験.
- 20) 久光製薬社内資料. アトラント®クリーム1%, 外用液1%, 軟膏1%承認時評価資料, SS717のラットにおける13週間皮下垂急性毒性試験および4週間回復性試験.
- 21) 伊藤隆太 ほか: 基礎と臨床 1990; 24(13): 6693-716.
- 22) 久光製薬社内資料. アトラント®クリーム1%, 外用液1%, 軟膏1%承認時評価資料, SS717のイヌにおける26週間反復皮下投与毒性試験及び4週間回復試験.
- 23) 久光製薬社内資料. アトラント®クリーム1%, 外用液1%, 軟膏1%承認時評価資料, SS717のラットにおける妊娠前および妊娠初期皮下投与試験.
- 24) 伊藤隆太 ほか: 基礎と臨床 1990; 24(13): 6753-72.
- 25) 久光製薬社内資料. アトラント®クリーム1%, 外用液1%, 軟膏1%承認時評価資料, SS717のラットにおける周産期および授乳期皮下投与試験.
- 26) 久光製薬社内資料. アトラント®クリーム1%, 外用液1%, 軟膏1%承認時評価資料, SS717のモルモットにおける抗原性試験.

- 27) 久光製薬社内資料. アトラント®クリーム1%, 外用液1%, 軟膏1%承認時評価資料, SS717製剤(クリーム・液)のモルモット光毒性,光感作性および皮膚感作性試験.
- 28) 久光製薬社内資料. アトラント®クリーム1%, 外用液1%, 軟膏1%承認時評価資料, SS717軟膏のモルモット皮膚光感作性試験.
- 29) 久光製薬社内資料. アトラント®クリーム1%, 外用液1%, 軟膏1%承認時評価資料, SS717の細菌を用いる復帰変異試験.
- 30) 久光製薬社内資料. アトラント®クリーム1%, 外用液1%, 軟膏1%承認時評価資料, SS717の哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験.
- 31) 久光製薬社内資料. アトラント®クリーム1%, 外用液1%, 軟膏1%承認時評価資料, SS717のマウスを用いた単回投与による小核試験.
- 32) 久光製薬社内資料. アトラント®クリーム1%, 外用液1%, 軟膏1%承認時評価資料, SS717製剤(クリーム、液)および各劣化品のウサギ皮膚一次刺激性試験.
- 33) 石塚修司 ほか: 基礎と臨床 1990; 24(13): 6717-51.
- 34) 久光製薬社内資料. アトラント®クリーム1%, 外用液1%, 軟膏1%承認時評価資料, SS717軟膏のラットにおける35日間反復塗布刺激性試験および28日間回復試験.
- 35) 久光製薬社内資料. アトラント®クリーム1%, 外用液1%, 軟膏1%承認時評価資料, SS717軟膏のウサギ皮膚一次刺激性試験.

XI-2. その他の参考文献

該当しない

XI-3. 文献請求先及び問い合わせ先

久光製薬株式会社 お客様相談室
〒135-6008 東京都江東区豊洲三丁目3番3号
TEL. 0120-381332
FAX.(03)5293-1723
受付時間／9:00-17:50 (土日・祝日・会社休日を除く)
医療関係者向けホームページ
<https://www.hisamitsu.co.jp/medical/index.html>

X II. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況	該当しない
--------------------	-------

X III. 備考

X III-1. その他の関連資料	該当しない
-------------------	-------

