

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2021.03.19 初版

有効成分	ブテナフィン塩酸塩	
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	ブテナフィン塩酸塩クリーム1%「トーワ」 東和薬品
	2	ブテナフィン塩酸塩クリーム1%「ファイザー」 マイラン製薬
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	ボレークリーム1% 久光製薬
	②	メンタックスクリーム1% 科研製薬
効能・効果	http://www.bbdb.jp	
用法・用量	http://www.bbdb.jp	
添加物	http://www.bbdb.jp	
解離定数	見かけの酸解離定数（ pK_a' ）：8.7 ¹⁾ $pK_a=8.7$ ²⁾	
溶解度	水（1mL） 4.17×10^{-3} （g/mL）（測定温度：20±5℃） ¹⁾ 水 100mL 以上 1000mL 未満（1g を溶かすのに要する溶媒量）、溶けにくい（日本薬局方の溶解度表記）。 ²⁾	

原薬の安定性	水	1)					
		保存条件				保存期間	結果
		苛酷試験	溶液状態	ケミカルランプ (0.35mW/cm ²)	室温、曝光、密封容器 (ガラスアンプル) pH: 1, 7, 13	7時間	性状及び定量値の変化なし pH1 において5時間より薄層クロマトグラム上及び液体クロマトグラム上にナフタレンメタノールのスポット及びピークを検出
		2)					
保存条件				保存期間	測定項目	結果	
苛酷試験	溶液状態	ケミカルランプ (0.35mW/cm ²) (pH1, 7, 13)	室温、曝光、密封容器 (ガラスアンプル)	7時間	・性状(外観) ・分解物検出(TLC) ・定量(HPLC)	pH1の溶液において、TLC・HPLCにてごくわずかな光分解物を認めた。	
液性(pH)		1)					
		保存条件				保存期間	結果
		苛酷試験	溶液状態	各種 pH 液 (0.02%塩酸ブテナフィンの希エタノール溶液)	40°C、遮光、密封容器 (ガラスアンプル) pH: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13	7日間	各種 pH 溶液共に変化なし
		2)					
保存条件				保存期間	測定項目	結果	
苛酷試験	溶液状態	各種 pH 液 (pH1, 3, 5, 7, 9, 11, 13)	40°C、遮光、密封容器 (ガラスアンプル)	7日	・性状(外観) ・分解物検出(TLC) ・定量(HPLC)	変化なし	

保存条件			保存期間	結果	
苛酷試験	固体状態	室内散乱光 300~500Lux	曝光、気密容器 (透明ガラス瓶)	12 箇月	変化なし
		白色蛍光灯	曝光、密閉容器 (ガラス製シャーレ)	約 1 箇月	変化なし
			遮光、密閉容器 (ガラス製シャーレ)	約 1 箇月	変化なし
		ケミカルランプ (0.35mW/cm ²)	曝光、密閉容器 (ガラス製シャーレ)	14 日間	変化なし
			遮光、密閉容器 (ガラス製シャーレ)	14 日間	変化なし
		太陽光	曝光、密閉容器 (ガラス製シャーレ)	30 時間	変化なし
			遮光、密閉容器 (ガラス製シャーレ)	30 時間	変化なし

保存条件			保存期間	測定項目	結果	
苛酷試験	固体状態	室内散乱光 300~500Lux	曝光、気密容器 (透明ガラス瓶)	12 ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> ・性状(外観およびにおい、pH) ・確認試験(沈殿反応、塩化物、吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法) ・純度試験(溶状、TLC) ・乾燥減量 ・定量(HPLC) 	変化なし
		ケミカルランプ (0.35mW/cm ²)	曝光、密閉容器 ※	14 日		
			遮光、密閉容器 ※	14 日		
		太陽光	曝光、密閉容器 ※	30 時間		
			遮光、密閉容器 ※	30 時間		
		白色蛍光灯 (30, 60, 90 万 Lux・hr)	曝光、密閉容器 ※	約 1 ヶ月		
			遮光、密閉容器 ※	約 1 ヶ月		

※密閉容器：ガラス製シャーレに試料の厚さが約 3mm になるように入れ、ポリ塩化ビニリデン (PVDC) フィルムで覆う。

その他	1)				
	保存条件		保存期間	結果	
	長期保存試験	室温、遮光気密容器（ガラス瓶）	37 箇月	変化なし	
	苛酷試験	固体状態	40℃、遮光、気密容器（ガラス瓶）	6 箇月	変化なし
			60℃、遮光、気密容器（ガラス瓶）	6 箇月	変化なし
			30℃、75%RH、遮光、開放容器（ガラス製シャーレ）	6 箇月	変化なし
			40℃、75%RH、遮光、開放容器（ガラス製シャーレ）	6 箇月	変化なし
	2)				
	保存条件		保存期間	測定項目	結果
	長期保存試験	室温、遮光、気密容器（ガラス瓶）	37 ヲ月	<ul style="list-style-type: none"> ・性状（外観およびにおい、pH） ・確認試験（沈殿反応、塩化物、吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法） ・純度試験（溶状、TLC） ・乾燥減量 ・定量（HPLC） 	変化なし
苛酷試験	固体状態	40℃、遮光、気密容器（ガラス瓶）	6 ヲ月		
		60℃、遮光、気密容器（ガラス瓶）	6 ヲ月		
		30℃、82%RH、遮光、開放容器（ガラス製シャーレ）	3 ヲ月		
		30℃、75%RH、遮光、開放容器（ガラス製シャーレ）	6 ヲ月		
		40℃、75%RH、遮光、開放容器（ガラス製シャーレ）	6 ヲ月		
膜透過性	なし				
BCS・Biowaiver option	なし				
薬効分類	265 寄生性皮膚疾患用剤				
規格単位	1% 1 g				

【記載データ一覧】

	品目名	製造販売業者	BE	品質再評価	検討会	検査
1	ブテナフィン塩酸塩クリーム1%「トーワ」	東和薬品	○+	外 記載 対象		
2	ブテナフィン塩酸塩クリーム1%「ファイザー」	マイラン製薬	○+			

注)「BE」は、生物学的同等性 (BE) 試験結果を示し、○印がついているものは本情報集にデータを掲載している。○印の右に+印がついているものは動物試験のデータ。【6~10 ページ】

注)「品質再評価」は品質再評価結果通知が発出されている品目を示す。品質再評価は、内用固形製剤の溶出性を溶出試験で確認したものであり、外用剤は検討対象外である。【11 ページ】

注)「検討会」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、試験を実施した品目である(上記表中の番号は、本情報集に掲載された試験結果中の番号と対応している)。全品目で空欄となっている場合は、試験未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該試験実施以降に承認された品目等である。【12 ページ】

注)「検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。全品目で空欄となっている場合は、検査未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該検査実施以降に承認された品目等である。【13 ページ】

【生物学的同等性 (BE) 試験結果】

1 <参考>

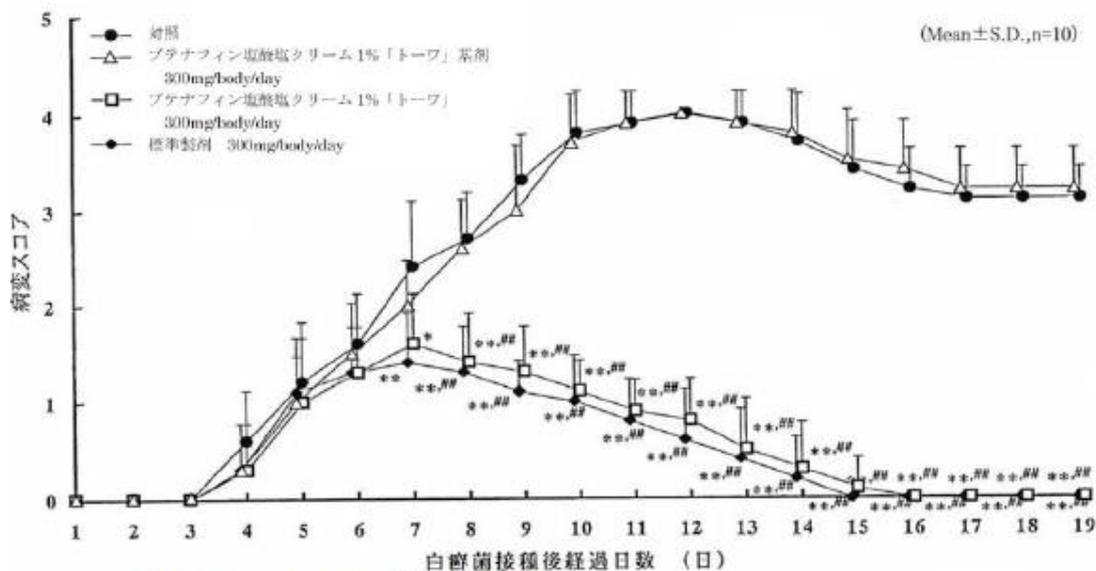
(1) 白癬菌に対する抗真菌作用

Hartley 雄性モルモット実験的白癬菌感染モデル(1群 10 匹)におけるブテナフィン塩酸塩クリーム1%「トローワ」及び標準製剤(300 mg/body/day を 14 日間塗布)の皮膚病変スコア及び皮膚切片の菌陽性率を比較検討した。

本剤及び標準製剤は、いずれも皮膚病変の進行を抑制し感染部位の菌を死滅させ、両製剤の効果は生物学的に同等と判断された。

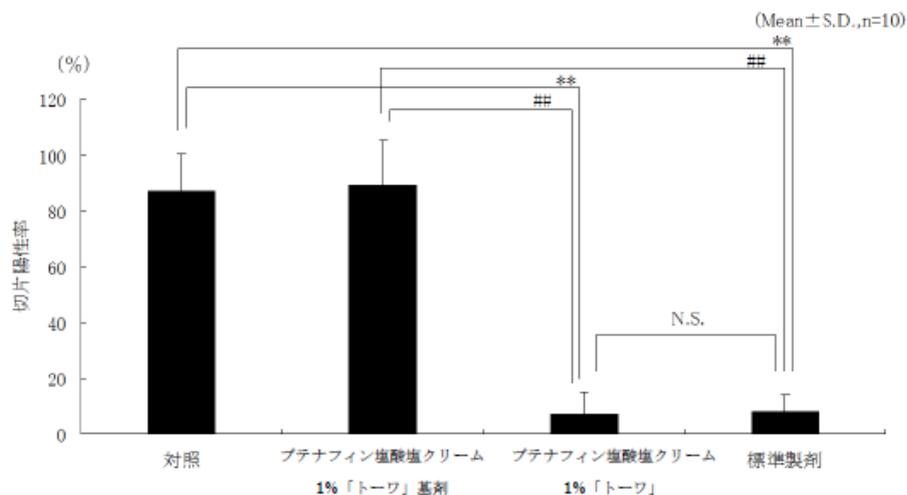
病変度の評価基準

0	局所病変が全く認められない状態
1	少数個の小さな紅斑性丘疹が島状に散在する状態
2	紅斑が感染部位全面に拡大し、しかも部分的に強い紅斑、炎症、表皮剥離などの症状が認められる状態
3	感染部位の中で部分的に痂皮形成が認められる状態
4	厚い痂皮形成及び出血性膿瘍を伴って、病変が極期に達した状態



*p<0.05, ** p<0.01, vs 対照群(Tukey 検定)
 ## p<0.01, vs ブテナフィン塩酸塩クリーム1%「トローワ」基剤群(Tukey 検定)
 ブテナフィン塩酸塩クリーム1%「トローワ」及び標準製剤間に有意差なし(Tukey 検定)

切片陽性率(%)=陽性切片数/皮膚切片総数×100



** p<0.01, vs 対照群(Tukey 検定)
 ## p<0.01, vs ブテナフィン塩酸塩クリーム1%「トローワ」基剤群(Tukey 検定)
 N.S.: Not significant ブテナフィン塩酸塩クリーム1%「トローワ」及び標準製剤間に有意差なし(Tukey 検定)

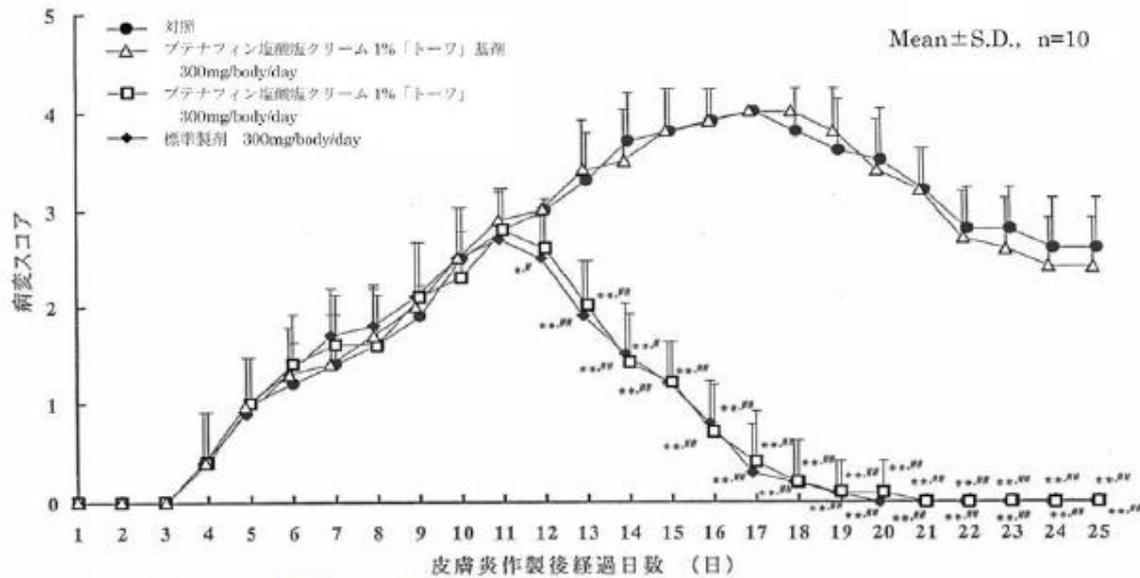
(2) 脂漏性皮膚炎に対する抗真菌作用

Hartley 雄性モルモット実験的脂漏性皮膚炎モデル(1群 10匹)におけるブテナフィン塩酸塩クリーム1%「トローワ」及び標準製剤(300 mg/body/day を14日間塗布)の皮膚病変スコア及び皮膚切片の菌陽性率を比較検討した。

本剤及び標準製剤は、いずれも皮膚病変の進行を抑制し感染部位の菌を死滅させ、両製剤の効果は生物学的に同等と判断された。

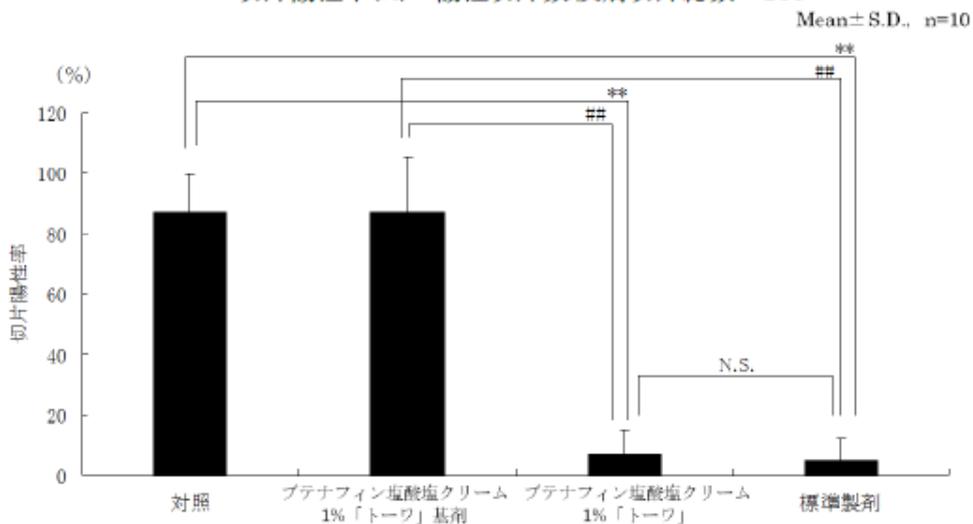
病変度の評価基準

0	局所病変が全く認められない状態
1	少数個の小さな紅斑性丘疹が島状に散在する状態
2	紅斑が感染部位全面に拡大し、しかも部分的に強い紅斑、炎症、表皮剥離などの症状が認められる状態
3	感染部位の中で部分的に痂皮形成が認められる状態
4	厚い痂皮形成及び出血性膿瘍を伴って、病変が極期に達した状態



* p<0.05, ** p<0.01, vs 対照群(Tukey 検定)
 # p<0.05, ## p<0.01, vs ブテナフィン塩酸塩クリーム1%「トローワ」基剤群(Tukey 検定)
 ブテナフィン塩酸塩クリーム1%「トローワ」及び標準製剤間に有意差なし(Tukey 検定)

切片陽性率(%) = 陽性切片数/皮膚切片総数 × 100



** p<0.01, vs 対照群(Tukey 検定)
 ## p<0.01, vs ブテナフィン塩酸塩クリーム1%「トローワ」基剤群(Tukey 検定)
 N.S.: Not significant ブテナフィン塩酸塩クリーム1%「トローワ」及び標準製剤間に有意差なし(Tukey 検定)

(図はインタビューフォームより)

2 <参考>

モルモット

モルモット実験的感染モデルに対する治療効果

モルモットに白癬菌 (*Trichophyton mentagrophytes*) 及び癬風菌 (*Malassezia furfur*) を接種し、各々感染モデルを作成した (n=10)。感染確認後、ブテナフィン塩酸塩クリーム1%「ファイザー」及び標準製剤(クリーム剤、1%)を各々塗布し(300mg/body/day)、経日的な病変部の観察とスコア化、感染部位の細菌学的検討により治療効果の比較検討を行った。その結果、ブテナフィン塩酸塩クリーム1%「ファイザー」と標準製剤は同様に優れた治療効果を示し、両剤間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。

[群構成表]

群	塗布量 (mg/body/day)	塗布日数	動物数 (匹)
対照	0	—	10
試験製剤基剤	300	14	10
試験製剤	300	14	10
標準製剤	300	14	10

[病変度の評価基準 (病変スコア)]

0: 局所病変が全く認められない状態。

1: 少数個の小さな紅斑性丘疹が島状に点在する状態。

2: 紅斑が感染部位全面に拡大し、しかも部分的に強い紅斑、炎症、表皮剥離などの症状が認められる状態。

3: 感染部位の中で部分的に痂皮形成が認められる状態。

4: 厚い痂皮形成及び出血性膿瘍を伴って、病変が極期に達した状態。

図1 モルモット実験的白癬菌感染モデルに対する治療効果—病変スコア—

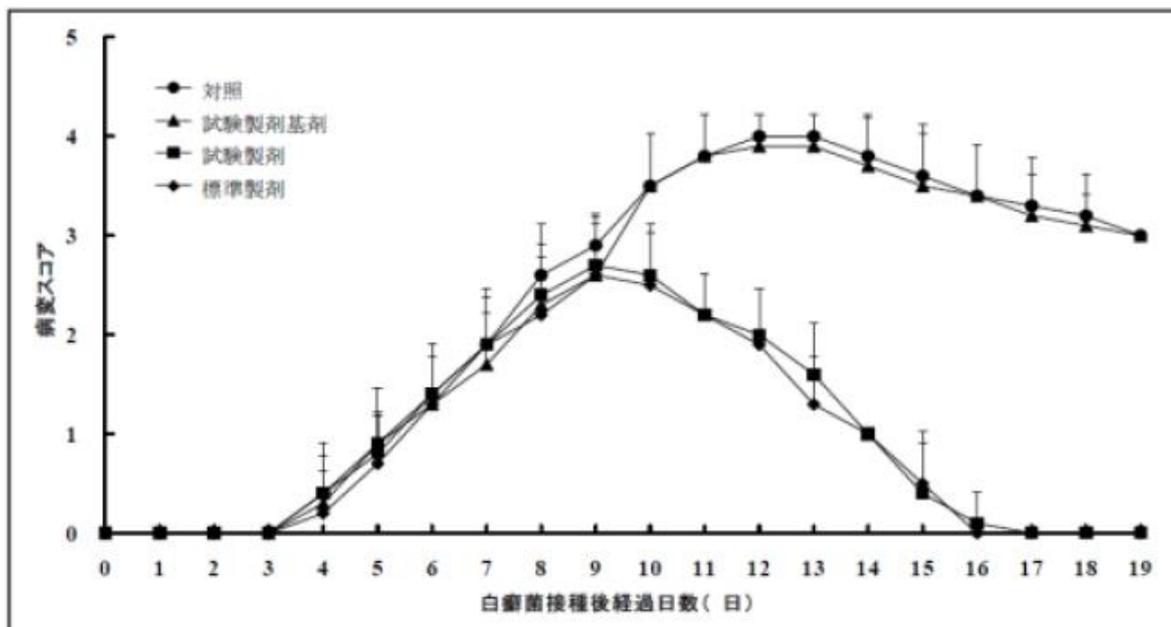


図2 モルモット実験的白癬菌感染モデルに対する治療効果—逆培養結果—

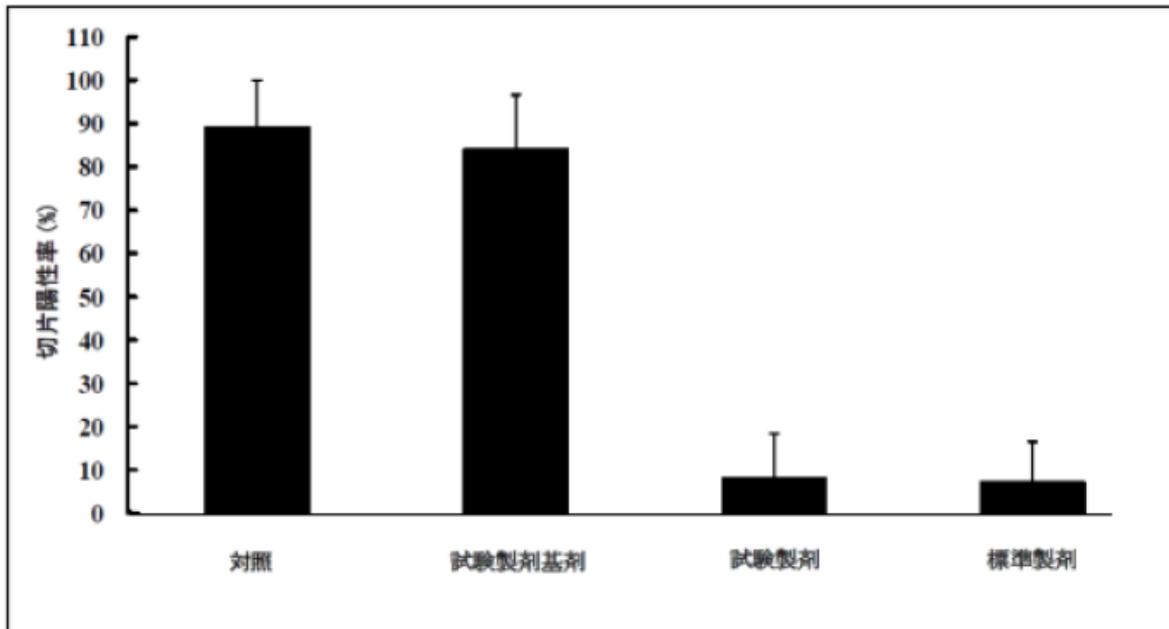


図3 モルモット実験的癩菌感染モデルに対する治療効果—病変スコア—

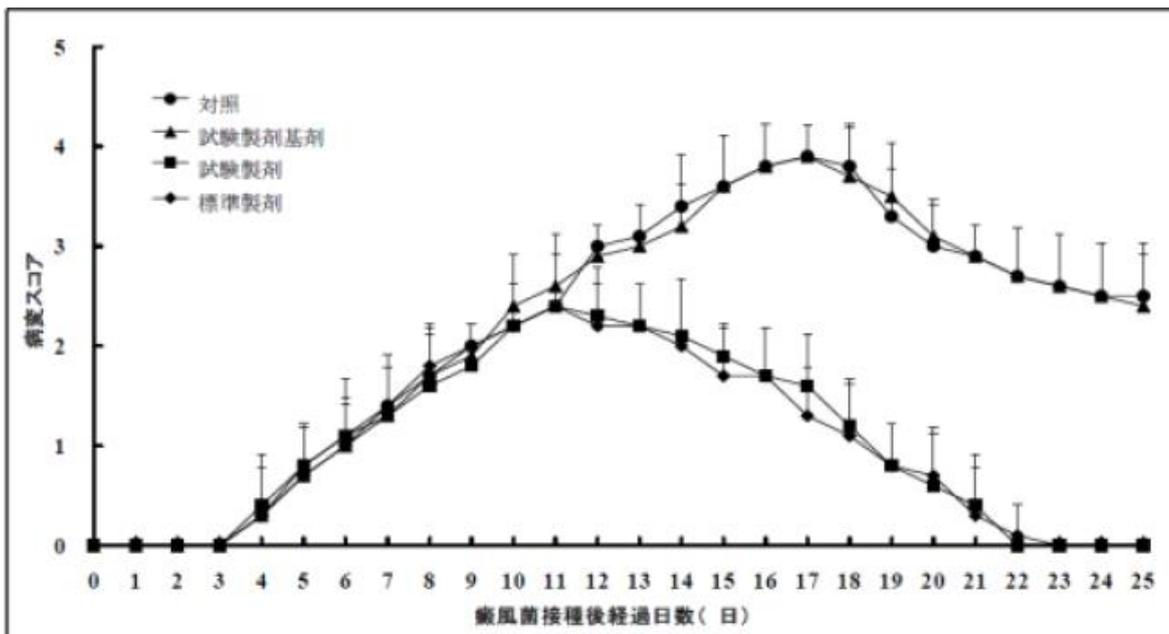
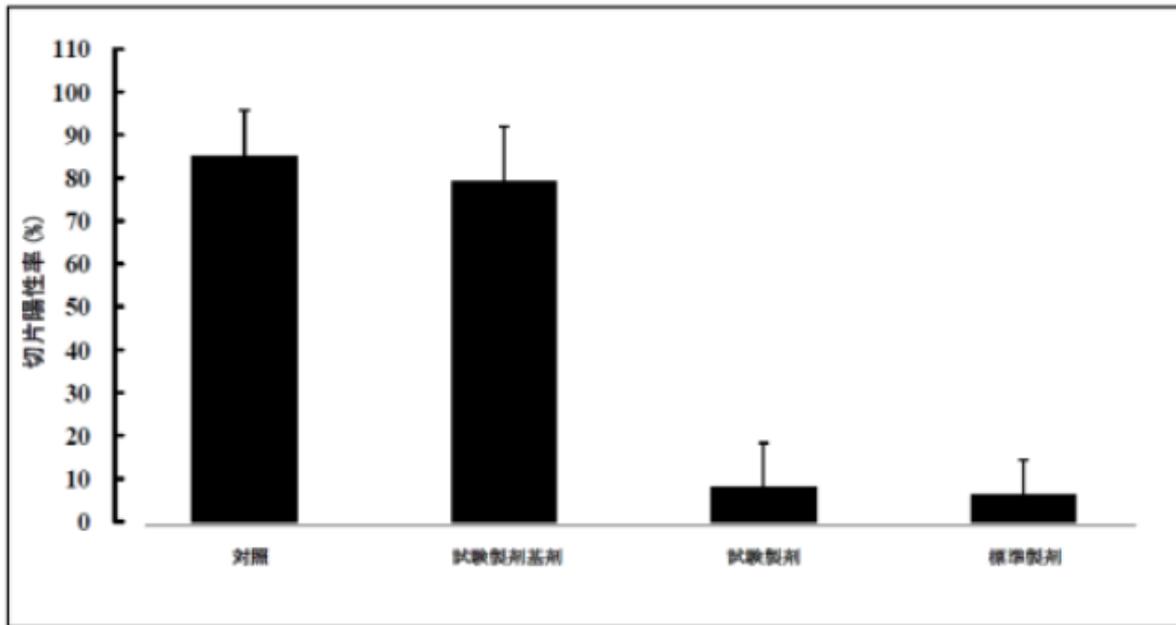


図4 モルモット実験的癩菌感染モデルに対する治療効果—逆培養結果—



(インタビューフォームより)

【品質再評価（医療用医薬品品質情報（オレンジブック））】

記載対象外

【試験結果（ジェネリック医薬品品質情報検討会）】

なし

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】

なし

ブテナフィン塩酸塩クリーム
Butenafine Hydrochloride Cream
塩酸ブテナフィンクリーム

定量法 本品のブテナフィン塩酸塩 ($C_{23}H_{27}N \cdot HCl$) 約 5mg に対応する量を精密に量り、メタノール 20mL を加え、内標準溶液 10mL を正確に加える。これを水浴中で 5 分間加温した後、20 分間激しく振り混ぜる。次に 15 分間水冷した後、遠心分離し、上澄液を孔径 $0.45 \mu m$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 5mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別に定量用ブテナフィン塩酸塩を酸化リン(V)を乾燥剤として $60^{\circ}C$ で 3 時間減圧乾燥し、その約 25mg を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 100mL とする。この液 20mL を正確に量り、内標準溶液 10mL を正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $5 \mu L$ につき、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するブテナフィンのピーク面積の比 Q_1 及び Q_2 を求める。

ブテナフィン塩酸塩 ($C_{23}H_{27}N \cdot HCl$) の量 (mg)

$$= M_s \times Q_1 / Q_2 \times 1 / 5$$

M_s : 定量用ブテナフィン塩酸塩の秤取量 (mg)

内標準溶液 ジフェニルのメタノール溶液 (3→2000)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 282 nm)

カラム : 内径 3.0 mm, 長さ 5 cm のステンレス管に $3 \mu m$ の液体クロマトグラフィー用オクチルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度 : $40^{\circ}C$ 付近の一定温度

移動相 : アセトニトリル / 薄めた 0.5 mol/L 酢酸アンモニウム試液 (1→500) 混液 (4 : 1)

流量 : ブテナフィンの保持時間が約 2.5 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 $5 \mu L$ につき、上記の条件で操作するとき、内標準物質、ブテナフィンの順に溶出し、その分離度は 6 以上である。

システムの再現性 : 標準溶液 $5 \mu L$ につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するブテナフィンのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

【関連情報】

なし

【引用情報】

- 1) ボレークリーム 1%／液 1%／スプレー1%（製造販売元：久光製薬株式会社）医薬品インタビューフォーム（2014年2月改訂、第6版）
- 2) メンタックスクリーム 1%／外用液 1%／スプレー1%（製造販売元：科研製薬株式会社）医薬品インタビューフォーム（2011年5月改訂、第6版）
- 3) 第十七改正日本薬局方（平成28年3月7日厚生労働省告示第64号）