

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2020.08.18 初版

| | | | |
|------------------------|---|--------------------------|--------|
| 有効成分 | ケトコナゾール | | |
| 品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】 | 1 | ケトコナゾール外用液2%「NR」 | 東光薬品工業 |
| | 2 | ケトコナゾール外用ポンプスプレー2%「日本臓器」 | 日本臓器製薬 |
| | 3 | ケトコナゾール外用ポンプスプレー2%「NR」 | 東光薬品工業 |
| 品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】 | ① | なし | |
| 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 ¹⁾ | 該当資料なし | | |
| 溶解度 ¹⁾ | 水にほとんど溶けない。 | | |
| | 溶 媒 | 本品 1g を溶かすのに必要な溶媒量 | |
| | 水 | 10000mL 以上 | |
| 原薬の安定性 ¹⁾ | 水 | 該当資料なし | |
| | 液 性 | 該当資料なし | |
| | (pH) | 該当資料なし | |
| | 光 | 該当資料なし | |
| | その他 | 該当資料なし | |
| 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 | 2% 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 | ケトコナゾール外用液2%「NR」 | 東光薬品工業 | ○+ | 記載対象外 | | |
| 2 | ケトコナゾール外用ポンプスプレー2%「日本臓器」 | 日本臓器製薬 | | | | |
| 3 | ケトコナゾール外用ポンプスプレー2%「NR」 | 東光薬品工業 | ○+ | | | |

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。【3~6 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。【7 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。【8 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。【9 ページ】

【生物学的同等性 (BE) 試験結果】

1<参考>

試験 I 及び試験 II では、白癬菌及び黴風菌感染モデルモットに対する治療効果と皮膚中の菌の陰性化を評価した結果、薬剤塗布群で明らかに治療効果が認められ、且つ、皮膚切片の逆培養においても菌は検出されなかった。特に I の白癬糸状菌は、角質内部で繁殖する菌であり、試験後の皮膚切片の逆培養においても菌が検出されなかったことから、塗布した製剤中のケトコナゾールが皮膚角層に浸透し、真菌に直接的に作用して抗真菌力を発揮した結果と考えられる。

また、試験 III の *in vitro* 試験の結果、白癬菌、皮膚カンジダ菌、黴風菌のいずれに対しても高い抗菌力が示された。

以上の3つの試験の結果から、ケトコナゾール外用液 2% 「NR」は同種同効品と生物学的に同等であると言える。

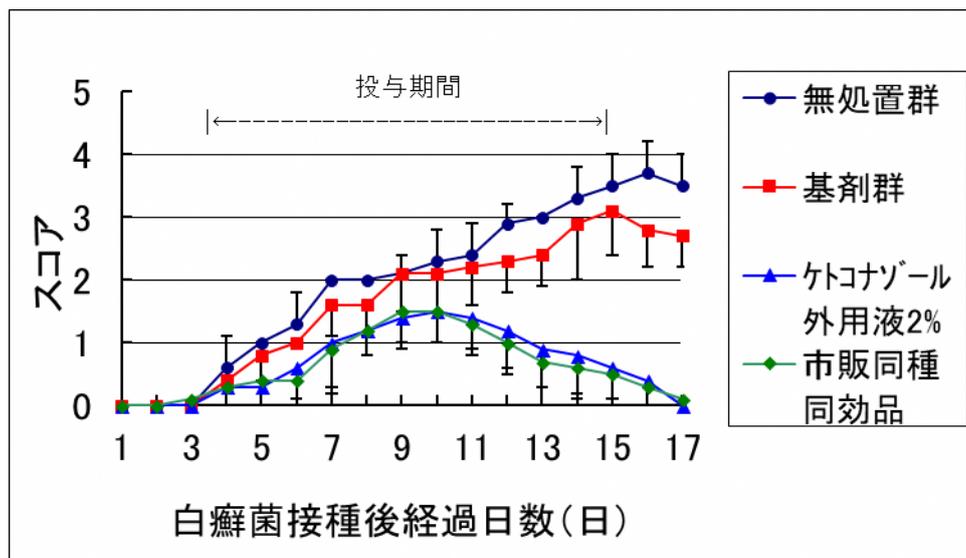


図-1. モルモット実験的白癬菌感

染モデルに対する治療効果 (平均±S.D.)

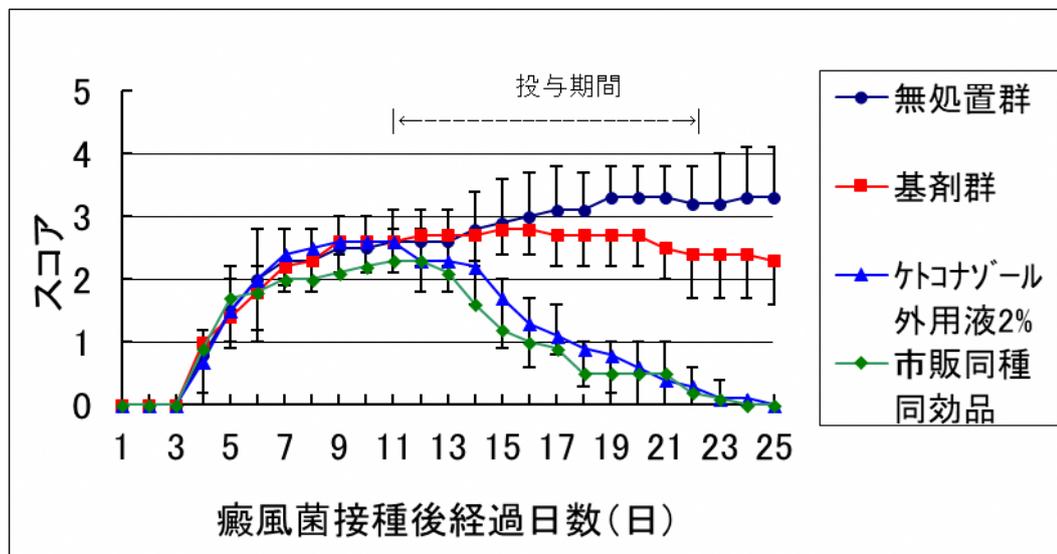


図-2. モルモット実験的脂漏性皮膚炎モデルに対する治療効果 (平均±S.D.)

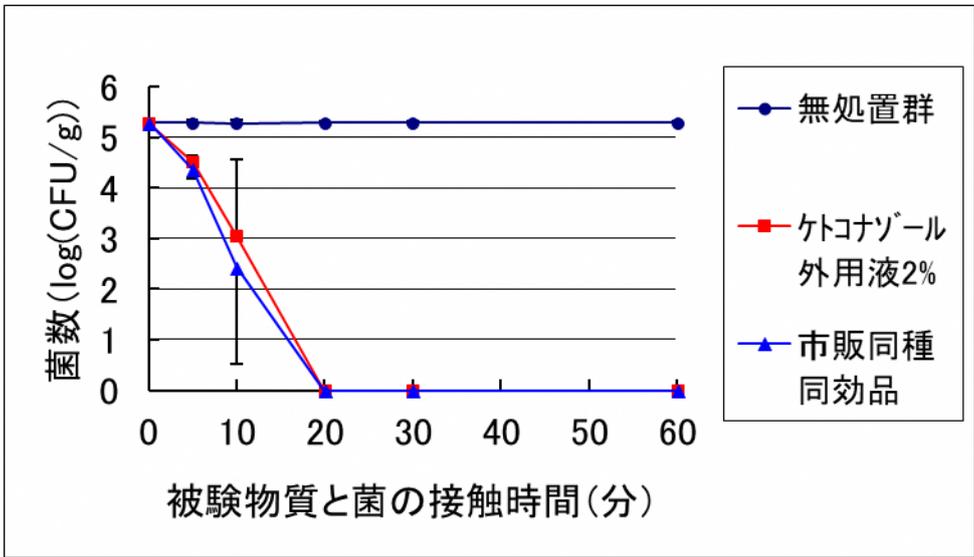


図3-1. 白癬菌 (*Trichophyton rubrum*) に対する抗真菌作用 (平均±S.D.)

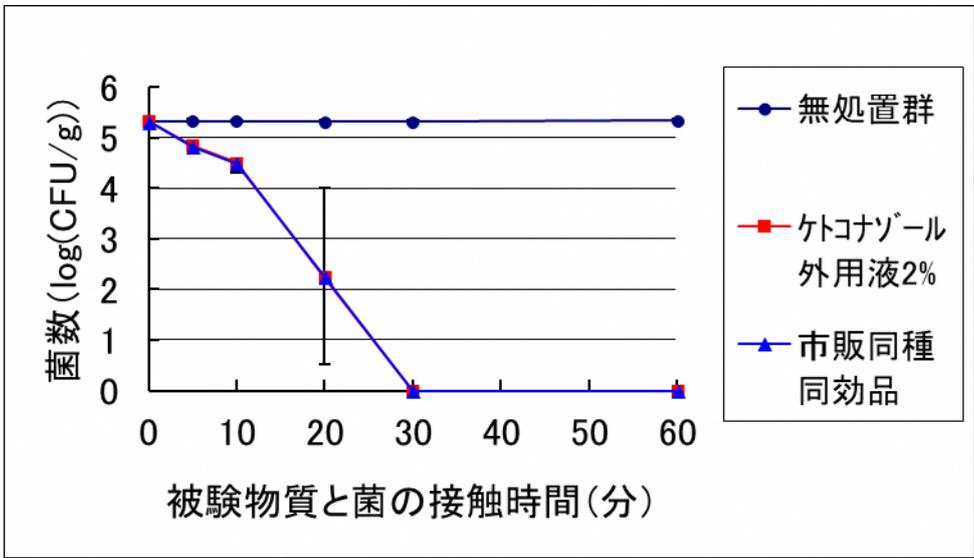


図3-2. カンジダ菌 (*Candida albicans*) に対する抗真菌作用 (平均±S.D.)

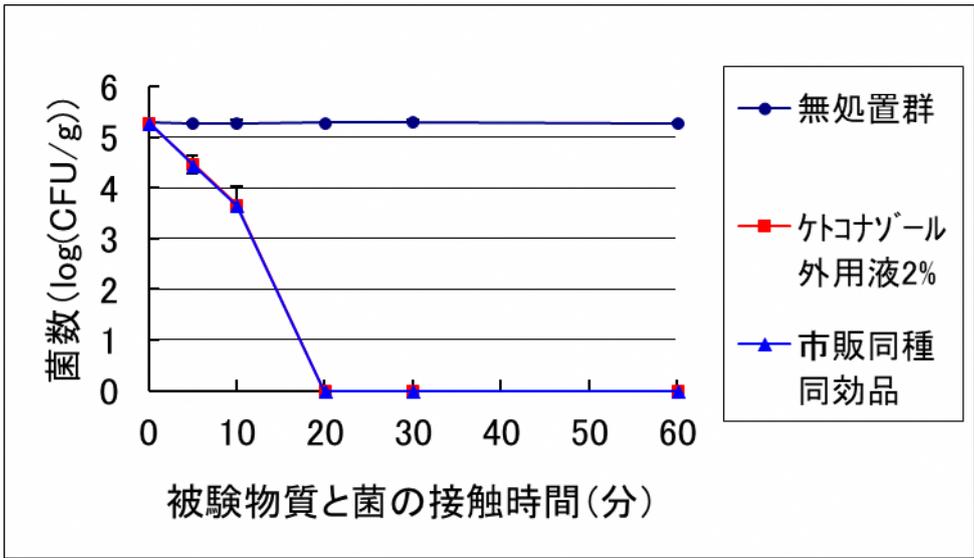


図3-3. 癬風菌 (*Malassezia furfur*) に対する抗真菌作用 (平均±S.D.)

(社内資料より)

2
なし

3<参考>

試験Ⅰ及び試験Ⅱでは、白癬菌及び澱風菌感染モデルに対する治療効果と皮膚中の菌の陰性化を評価した結果、薬剤塗布群で明らかに治療効果が認められ、且つ、皮膚切片の逆培養においても菌は検出されなかった。特にⅠの白癬糸状菌は、角質内部で繁殖する菌であり、試験後の皮膚切片の逆培養においても菌が検出されなかったことから、塗布した製剤中のケトコナゾールが皮膚角層に浸透し、真菌に直接的に作用して抗真菌力を発揮した結果と考えられる。

また、試験Ⅲの *in vitro* 試験の結果、白癬菌、皮膚カンジダ菌、澱風菌のいずれに対しても高い抗菌力が示された。

以上の3つの試験の結果から、ケトコナゾール外用液2%「NR」は同種同効品と生物学的に同等であると言える。

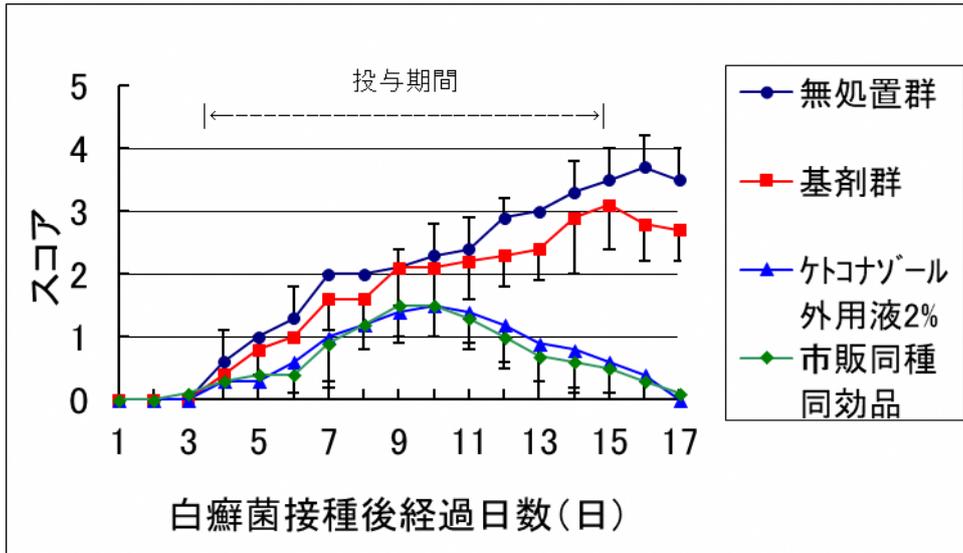


図-1. モルモット実験的白癬菌感

染モデルに対する治療効果(平均±S.D.)

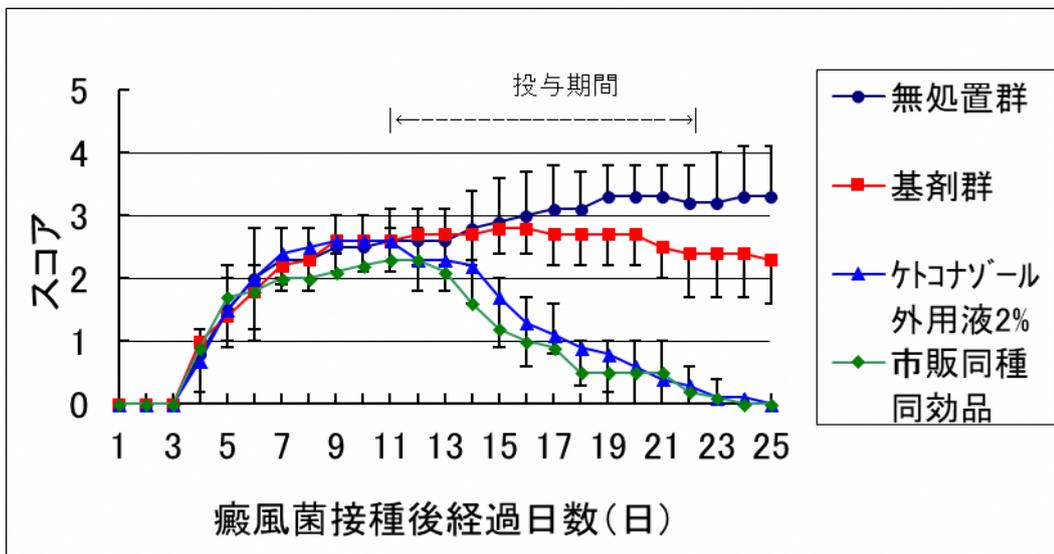


図-2. モルモット実験的脂漏性皮膚炎モデルに対する治療効果(平均±S.D.)

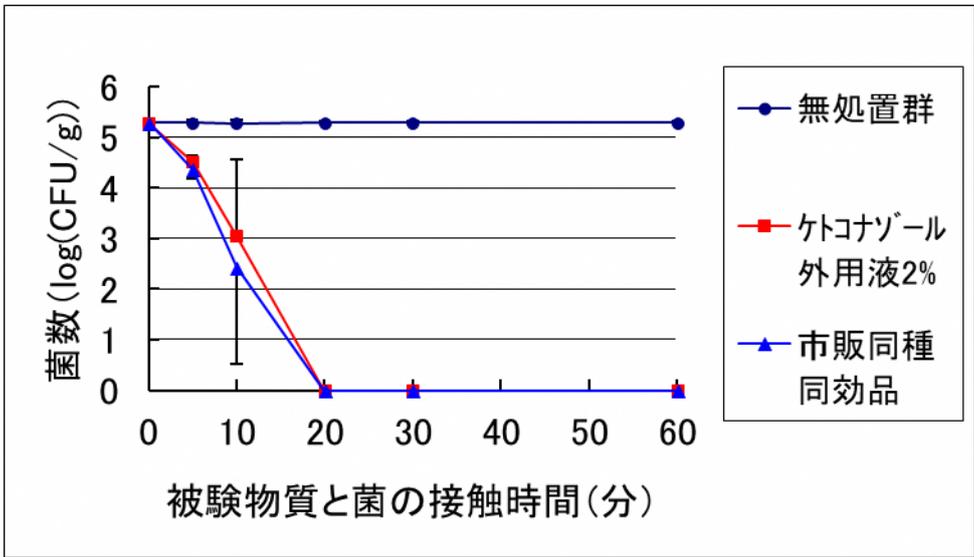


図3-1. 白癬菌 (*Trichophyton rubrum*) に対する抗真菌作用 (平均±S.D.)

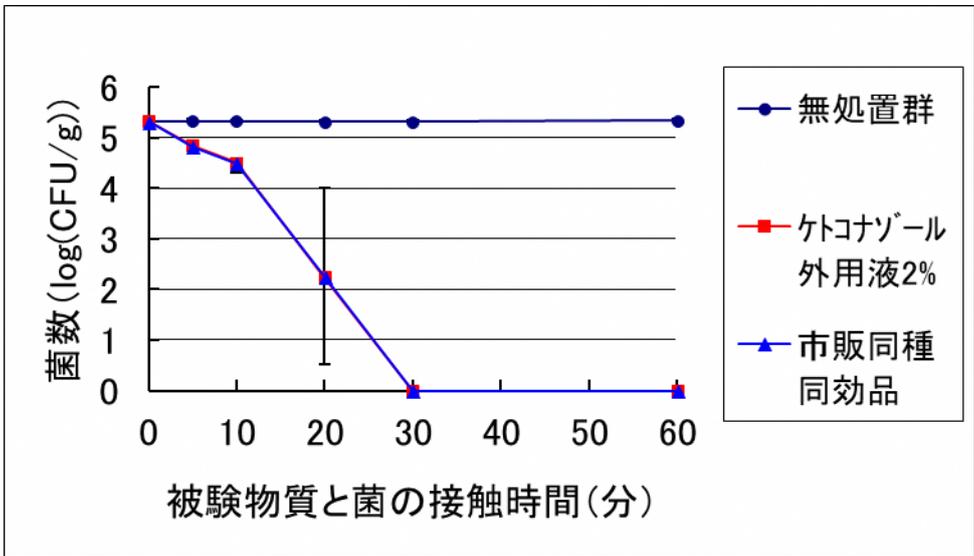


図3-2. カンジダ菌 (*Candida albicans*) に対する抗真菌作用 (平均±S.D.)

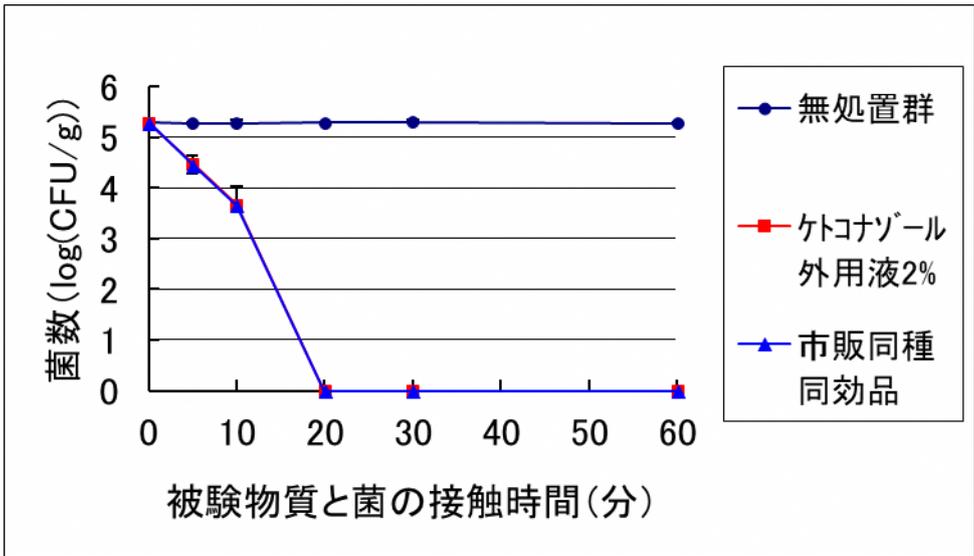


図3-3. 癬風菌 (*Malassezia furfur*) に対する抗真菌作用 (平均±S.D.)

(社内資料より)

【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

ケトコナゾール液
Ketoconazole Solution
ケトコナゾール外用液

定量法 本品のケトコナゾール ($C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$) 約 10mg に対応する量を精密に量り、内標準溶液 5mL を正確に加えた後、メタノール 15mL を加える。この液 1mL をとり、メタノールを加えて 25mL とし、試料溶液とする。別に定量用ケトコナゾールを 105°C で 4 時間乾燥し、その約 50mg を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 50mL とする。この液 10mL を正確に量り、内標準溶液 5mL を正確に加えた後、メタノールを加えて 20mL とする。この液 1mL をとり、メタノールを加えて 25mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ 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ケトコナゾールのピーク面積の比 Q_1 及び Q_2 を求める。

ケトコナゾール ($C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$) の量 (mg)

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

M_s : 定量用ケトコナゾールの秤取量 (mg)

内標準溶液 ビホナゾー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 : 240nm)

カラム : 内径 4.6mm, 長さ 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 : 40°C 付近の一定温度

移動相 : ジイソプロピルアミンのメタノール溶液 (1→500) / 酢酸アンモニウム溶液 (1→200) / 酢酸 (100) 混液 (1800 : 600 : 1)

流量 : ケトコナゾールの保持時間が約 11 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 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ケトコナゾール、内標準物質の順に溶出し、その分離度は 3 以上である。

システムの再現性 : 標準溶液 20 μ 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ケトコナゾール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) ケトコナゾール外用液 2% 「NR」 (製造販売元：東光薬品工業株式会社) 医薬品インタビューフォーム (2018年6月改訂、第4版)
- 2) 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)