抗真菌剤 HOC-155 クリームの単回大量塗布試験

中 村 紘 一* 中 野 重 行*

(受付: 1995 年 3 月 13 日)

Single Large-Dose Pharmacokinetics and Safety of the Topical Antifungal Formulation, HOC-155 Cream, in Healthy Male Volunteers

Koichi NAKAMURA* and Shigeyuki NAKANO*

* Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Oita Medical University
Hasama-machi, Oita 879-55, Japan

HOC-155 Cream is a topical antifungal formulation containing the imidazole derivative, omoconazole nitrate. The pharmacokinetics and safety of HOC-155 Cream were examined as a part of a phase I study in healthy male volunteers aged 24 to 28 years. We applied 5 g of 1 % HOC-155 Cream in a single dose on the skin of the subjects' back over 24 hours. No effect attributable to HOC-155 Cream was observed in either the physical examination or the laboratory tests during the period of the study. The average percutaneous absorption rate of HOC-155 Cream over 24 hours was found to be 13.6 % of the dose applied on the skin. Neither omoconazole nitrate nor its principal metabolite (M1) was detected using GC-MS assay in serum samples taken from all subjects studied for 144 hours after the application of HOC-155 Cream. Less than 0.1 % of the omoconazole nitrate applied was excreted in the urine, mostly as a conjugated form of M1 with glucuronic acid. We concluded that the safety of HOC-155 Cream is confirmed under the present study conditions and that the degree of percutaneous absorption of HOC-155 Cream is almost the same as that of other topical antifungal agents reported.

Key words : HOC-155 Cream, omoconazole nitrate, topical antifungal formulation, pharmacokinetics, safety

緒 論

HOC-155 はスイスの Siegfried 社が合成した imidazole 系抗真菌薬の omoconazole nitrate で、その主な代謝物は M1 である (Fig. 1)。海外では抗真菌剤として有用なことが確認され、ク

リーム剤、液剤、パウダー剤、腔剤の剤型で市販されている。日本では現在、クリーム剤、液剤の開発が進行中である。

HOC-155 の抗真菌活性は、*Trichophyton* 属、*Candida* 属、*Malassezia* 属などを用いた *in vitro* の非臨床試験で確認されている¹⁾。未変化体のほか代謝物 M1 にも抗真菌活性がある²⁾。モルモットの背部に作った白癬感染モデルを用いた *in vivo* の用量反応試験では、抗真菌作用の推定至適

* 大分医科大学医学部臨床薬理学
〒 879-55 大分県大分郡挾間町医大ケ丘 1-1

Fig. 1 Omoconazole nitrate および主代謝物 M1 の化学構造式

濃度が1%で、治療効果は対照の1% bifonazole クリームよりも優れていた³⁾。

HOC-155 クリームのヒトの正常皮膚に対する安全性を検討するため、第1相臨床試験が行われた。健康な成人男性を対象とした48時間クローズドパッチテストによって、ヒトの皮膚に使用しても安全な製剤であることが確認されている⁴⁾。

そこで今回、健康な成人男性を対象に1% HOC-155 クリーム 5g を24時間適用する単回大量塗布試験を実施し、大量塗布時の安全性および薬物動態について検討した。

方 法

1. 実施期間および実施施設

大分医科大学医学部附属病院臨床研究審査委員会により治験計画が審査、承認された後、平成4年12月15日～22日に同病院の臨床薬理センターにおいて実施した。

2. 治験薬

Omoconazole nitrate を1%含有する白色のW/O型クリーム剤 HOC-155 (C) を使用した。

3. 対 象

治験開始1週間前の適性検査で除外基準に該当しないことを確認し、文書による同意を得た健康な成人男性志願者6名を被験者とした。

4. 除外基準

以下の項目について行った適性検査に問題となる異常を認め、治験担当医師が治験への参加を不

適当と判断した志願者は除外した。

問診(薬物アレルギー歴、既往歴)、皮膚状態の検診、生理学的検査(呼吸数、血圧、脈拍、体温)、臨床検査(血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査)。

5. 被験者の同意と管理

被験者には、HOC-155 (C) の概要、治験目的、治験方法、予想される副作用および随伴症状、被験者の人権の保護および治験への参加をいつでも中止できる権利のあること、について事前に十分説明し、文書によって同意を得た。被験者を、薬剤塗布前日から薬剤回収24時間後まで医師の管理のもとで同一の環境下に置き、食事および飲物も同一にした。薬剤塗布3日前より治験終了時までアルコール類の摂取と激しい運動を禁止し、薬剤適用中は入浴も禁止した。

6. 投薬方法

5g の HOC-155 (C) (omoconazole nitrate として 50 mg) を各被験者の背部の皮膚 (20 cm × 25 cm) に均一になるように塗布した。直ちに塗布部をガーゼで覆い、ガーゼを絆創膏で固定した後、24時間そのままの状態を保った。薬剤適用中の衣服は、Tシャツまたは同類のものを着用させた。

7. 塗布部位からの薬剤の回収方法

皮膚表面に残った薬剤は、微温湯で湿したガーゼで均等に拭きとる操作を5回繰り返し、回収した。被覆用および回収用ガーゼはすべて一括し、omoconazole nitrate の測定に用いた。

Tab. 1 試験スケジュール

経過日数	前日	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
時刻	8	8 10 12 16 20	8 20	8	8	8	8	8
経過時間(hr)	-24	0 2 4 8 12	24 36	48	72	96	120	144
薬剤適用								
問診		↑ ↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↑	↑	↑	↑	↑	
皮膚症状		↑	↑	↑	↑	↑	↑	
生理学的検査		↑	↑				↑	
臨床検査		↑	↑				↑	
採血		↑ ↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↑	↑	↑	↑	↑	
蓄尿	←	※	※	※	※	※	※	→

8. 薬剤塗布後0時間の薬物回収率（0時間回収率）

薬剤を回収する操作上の誤差を補正するために0時間回収率を算出した。事前の適性検査により参加に問題のないことを確認した0時間回収率算出用被験者3名を対象とした。この3名は本試験の被験者とは別の男性被験者である。薬剤の塗布および回収は本試験と同一の方法で実施し、薬物の吸収がほとんどないと考えられる薬剤塗布直後に回収した。安全性を確認するため24時間後に身体上の異常の有無を問診し、塗布部の皮膚症状の有無を観察した。0時間回収率は次の式を用いて算出し、百分率で表示した。

$$0 \text{ 時間回収率} = \frac{0 \text{ 時間回収薬物量}}{\text{塗布薬物量}}$$

9. 薬剤の経皮吸収率

塗布薬物量と、回収薬物量を平均0時間回収率で補正して得られた値から、次の式を用いて薬剤の経皮吸収率を算出し、百分率で表示した。

$$\text{補正した経皮吸収率} = \frac{\text{塗布薬物量} - \text{回収薬物量} / \text{平均0時間回収率}}{\text{塗布薬物量}}$$

10. 調査項目

Tab.1 に示す試験スケジュールに従い、以下の項目を実施した。

1) 問診

薬剤を塗布した皮膚の刺激性を含む身体上の異常の有無について、薬剤塗布直前、薬剤塗布後2時間、4時間、8時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、96時間および120時間に問診した。

2) 皮膚症状の観察

薬剤を塗布した皮膚の萎縮、蒼白、紅潮、浮腫など皮膚症状の有無を、薬剤塗布直前、薬剤塗布後24時間、36時間、48時間、72時間、96時間および120時間に観察した。

3) 生理学的検査

呼吸数、血圧、脈拍および体温を、薬剤塗布直前、薬剤塗布後24時間および120時間に測定した。

4) 臨床検査

以下の血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査を、薬剤塗布直前、薬剤塗布後24時間および120時間を実施した。

(1) 血液学的検査：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、MCV、

MCH, MCHC.

(2) 血液生化学的検査：総蛋白，総コレステロール，TG，総ビリルビン，直接ビリルビン，ALB，A/G，GOT，GPT， γ -GTP，CHE，LDH，ALP，BUN，血清クレアチニン，尿酸，Na，K，Cl，Ca，IP，血糖，CRP.

(3) 尿検査：pH，蛋白，糖，ウロビリノーゲン，ケトン体，ビリルビン，潜血.

5) 血清中薬物濃度

ディスポの注射器を用いて前腕の皮静脈から10 ml の血液を薬剤塗布直前，薬剤塗布後2時間，4時間，8時間，12時間，24時間，36時間，48時間，72時間，96時間および120時間に採取した。採取した血液をガラス製の遠沈管に入れ，遠心分離して血清を得た。血清は測定まで遮光して -30°C で凍結保存した。未変化体および代謝物 M1 の濃度を GC-MS により測定した。この測定法による各薬物の定量検出限界は1.00 ng/ml である。

6) 尿中薬物排泄量

薬剤塗布24時間前から24時間ごとに144時間後まで蓄尿した。各時間内の尿量を測定した後10 ml をとり，測定まで遮光して -30°C で凍結保存した。未変化体と代謝物 M1，およびそれらのグルクロン酸抱合体の濃度を GC-MS により測定した。この測定法による各薬物の定量検出限界は1.00 ng/ml である。得られた尿中濃度と尿量から，各時間内の尿中薬物排泄量を算出した。

結 果

1. 対 象

被験者6名の平均年齢は26歳，平均体重は60.9 kgであった。Tab. 2 に被験者6名の背景を示す。

2. 問診および皮膚症状の観察

全試験期間を通じて異常を認めた被験者はいなかった。0時間回収率算出用被験者3名についても異常を認めなかった。

3. 生理学的検査

呼吸数，血圧，脈拍および体温に異常を認めた被験者はいなかった。

Tab. 2 被験者の背景

被験者	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)
1	26	170.5	58.0
2	24	180.4	58.0
3	28	165.0	57.0
4	27	169.8	63.0
5	24	178.4	69.5
6	28	173.5	60.0
平均±標準偏差	26±2	172.9±5.7	60.9±4.7

4. 臨床検査

臨床検査の項目ごとに，被験者6名の平均値の推移を Tab. 3 に示す。治験薬によると思われる特別な異常を認めなかった。薬剤塗布直前の血清 Ca 濃度の平均値が基準値の範囲外であったが，適用後は基準値の範囲内であった。その他の項目の平均値はいずれも基準値の範囲内であった。

5. 0時間回収率

被験者3名それぞれの0時間回収率を Tab. 4 に示す。平均0時間回収率は96.8%であった。

6. 薬剤の経皮吸収率

塗布薬物量と，回収薬物量を平均0時間回収率で補正して得られた値とから計算した，各被験者の経皮吸収率を Tab. 5 に示す。被験者6名の24時間適用後の平均吸収率は13.6%であった。

7. 血清中薬物濃度

未変化体および代謝物 M1 の濃度は，被験者のすべての検体で検出限界 (1.00 ng/ml) 以下であった。

8. 尿中薬物排泄量

未変化体および代謝物 M1 の尿中濃度は，被験者のすべての検体で検出限界 (1.00 ng/ml) 以下であった。未変化体のグルクロン酸抱合体 (Omoconazole-Glu) の尿中濃度を Tab. 6 に，代謝物 M1 のグルクロン酸抱合体 (M1-Glu) の尿

Tab. 3 臨床検査値の推移

検 査 項 目	基 準 値	薬剤塗布直前	塗布後 24 時間	塗布後 120 時間
血液学的検査				
赤血球数 ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	4.37~5.80	4.97 $\pm$ 0.34	4.97 $\pm$ 0.28	4.79 $\pm$ 0.27
白血球数 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	2.95~8.97	5.80 $\pm$ 1.26	5.43 $\pm$ 1.50	5.62 $\pm$ 1.52
ヘモグロビン量 (g/dl)	13.6~17.3	15.4 $\pm$ 1.2	15.1 $\pm$ 0.8	14.5 $\pm$ 0.9
ヘマトクリット値 (%)	41.2~52.9	45.6 $\pm$ 3.5	45.3 $\pm$ 2.7	43.6 $\pm$ 2.8
血小板数 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	136~323	215 $\pm$ 53	212 $\pm$ 55	197 $\pm$ 46
MCV (μm^3)	85.2~100.2	91.6 $\pm$ 1.6	91.2 $\pm$ 1.4	91.2 $\pm$ 1.7
MCH (pg)	27.6~33.3	31.0 $\pm$ 0.9	30.4 $\pm$ 0.7	30.4 $\pm$ 0.8
MCHC (%)	31.2~34.5	33.9 $\pm$ 0.7	33.4 $\pm$ 0.6	33.3 $\pm$ 0.6
血液生化学的検査				
総蛋白 (g/dl)	6.3~7.9	7.51 $\pm$ 0.41	7.33 $\pm$ 0.50	7.05 $\pm$ 0.39
総コレステロール (mg/dl)	120~220	170 $\pm$ 40	166 $\pm$ 34	152 $\pm$ 34
TG (mg/dl)	43~227	83 $\pm$ 35	68 $\pm$ 23	68 $\pm$ 30
総ビリルビン (mg/dl)	0.1~1.1	0.95 $\pm$ 0.28	0.67 $\pm$ 0.20	0.69 $\pm$ 0.30
直接ビリルビン (mg/dl)	0.1~0.3	0.25 $\pm$ 0.06	0.20 $\pm$ 0.05	0.20 $\pm$ 0.13
ALB (g/dl)	3.0~4.9	4.48 $\pm$ 0.13	4.40 $\pm$ 0.10	4.31 $\pm$ 0.11
A/G	1.46~2.56	1.52 $\pm$ 0.28	1.52 $\pm$ 0.20	1.60 $\pm$ 0.21
GOT (IU/L)	11~36	19.9 $\pm$ 5.0	18.7 $\pm$ 4.5	20.4 $\pm$ 2.4
GPT (IU/L)	2~34	18.7 $\pm$ 11.0	17.9 $\pm$ 9.8	17.4 $\pm$ 8.4
γ -GTP (IU/L)	8.0~38.0	18.3 $\pm$ 7.6	17.8 $\pm$ 6.4	17.2 $\pm$ 5.9
CHE ($\times 10^3$ IU/L)	4.2~9.0	6.61 $\pm$ 1.58	6.15 $\pm$ 1.39	5.88 $\pm$ 1.44
LDH (IU/L)	212~410	390 $\pm$ 35	291 $\pm$ 62	297 $\pm$ 76
ALP (IU/L)	82~240	163 $\pm$ 26	159 $\pm$ 27	152 $\pm$ 26
BUN (mg/dl)	8~21	13.5 $\pm$ 2.3	16.6 $\pm$ 2.6	14.7 $\pm$ 2.3
血清クレアチニン (mg/dl)	0.7~1.3	1.01 $\pm$ 0.13	0.87 $\pm$ 0.19	0.85 $\pm$ 0.12
尿酸 (mg/dl)	3.7~8.6	5.50 $\pm$ 0.31	5.16 $\pm$ 0.31	5.39 $\pm$ 0.26
Na (mEq/L)	136~152	143.8 $\pm$ 0.7	141.5 $\pm$ 0.7	142.6 $\pm$ 0.8
K (mEq/L)	3.5~5.0	4.08 $\pm$ 0.12	4.06 $\pm$ 0.09	3.97 $\pm$ 0.16
Cl (mEq/L)	96~107	103.3 $\pm$ 2.0	102.5 $\pm$ 1.7	103.0 $\pm$ 2.2
Ca (mg/dl)	8.2~10.2	10.25 $\pm$ 0.23	9.94 $\pm$ 0.24	9.89 $\pm$ 0.39
IP (mg/dl)	1.6~4.4	3.43 $\pm$ 0.42	3.56 $\pm$ 0.37	3.61 $\pm$ 0.31
血糖 (mg/dl)	80~110	92 $\pm$ 9	90 $\pm$ 9	82 $\pm$ 7
CRP (mg/dl)	0.0~0.3	0.04 $\pm$ 0.03	0.09 $\pm$ 0.05	0.04 $\pm$ 0.03

平均 $\pm$ 標準偏差

Tab. 4 0 時間回収率

被験者	回収率 (%)
1	96.1
2	97.2
3	97.0
平均 $\pm$ 標準偏差	96.8 $\pm$ 0.6

Tab. 5 経皮吸収率

被験者	吸収率 (%)
1	23.2
2	6.2
3	10.3
4	16.4
5	16.6
6	8.9
平均 $\pm$ 標準偏差	13.6 $\pm$ 6.3

Tab. 6 Omoconazole-Glu の尿中濃度

被験者	薬剤塗布後経過時間 (hr)						
	～0	0～24	24～48	48～72	72～96	96～120	120～144
1	ND	1.05	ND	ND	ND	ND	ND
2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3	ND	1.12	2.40	1.08	1.18	ND	ND
4	ND	ND	1.41	ND	ND	ND	ND
5	ND	1.44	2.22	ND	ND	ND	ND
6	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

単位：ng/ml, ND：検出限界以下 (<1.00 ng/ml)

Tab. 7 M1-Glu の尿中濃度

被験者	薬剤塗布後経過時間 (hr)						
	～0	0～24	24～48	48～72	72～96	96～120	120～144
1	ND	ND	2.35	1.56	ND	ND	ND
2	ND	2.33	6.41	2.70	1.76	ND	ND
3	ND	7.31	23.00	12.05	4.24	1.39	1.53
4	ND	1.63	6.30	5.77	3.63	ND	ND
5	ND	9.93	21.03	8.19	1.72	ND	ND
6	ND	1.57	2.98	2.29	ND	ND	ND

単位：ng/ml, ND：検出限界以下 (<1.00 ng/ml)

中濃度を Tab. 7 に示す。また、それぞれの尿中濃度と尿量とから排泄量を算出し、それを omoconazole nitrate 量に換算して Tab. 8 に示す。各被験者とも薬剤塗布後 24 時間以内に排泄が始まり、塗布後 24～48 時間の排泄量が最も多かった。未変化体と代謝物 M1 およびそれぞれのグルクロン酸抱合体のうち排泄されたものの大部分は M1-Glu であり、各被験者の平均で総排泄量の約 90% を占めた。薬剤塗布後 144 時間までの omoconazole nitrate 量に換算した総排泄量は各被験者の平均で 28.20 μg であり、塗布薬物量の 0.1% 以下であった。

考 察

HOC-155 (C) は外用抗真菌剤である。これまでにヒトの正常皮膚に対して安全なことが確認されているが、経皮吸収後の全身への影響および薬物動態に関する成績はなかった。そこで今回、健

常人の背部の皮膚に本剤 5 g を 24 時間適用する単回大量塗布試験を実施し、大量塗布後の安全性および薬物動態について検討した。その結果、HOC-155 (C) を大量塗布しても安全性の点で特別な問題はなく、24 時間適用後の平均吸収率は 13.6%、薬剤塗布後 144 時間までの尿中総排泄量は投与薬物量の 0.1% 以下であった。

本剤の経皮吸収率を算出するのに、回収薬物量を平均 0 時間回収率で補正した。軟膏剤やクリーム剤などの外用剤に使用している薬物の経皮吸収率は、薬剤を塗布してから一定の時間後に、皮膚表面に残っている薬剤を拭きとる方法によって回収し、塗布薬物量と回収薬物量との差から算出している。この方法では、「拭きとる」操作を行っても薬剤が皮膚表面に残る可能性があり、この残存する薬剤によって経皮吸収率に誤差を生じる。誤差をできるだけ小さくするために、本剤の場合、薬剤塗布後直ちに「拭きとる」操作によって薬剤

Tab. 8 薬物の尿中排泄量

被験者	薬剤塗布後経過時間 (hr)							総排泄量
	～0	0～24	24～48	48～72	72～96	96～120	120～144	
1	0.00	0.98	2.55	1.78	0.00	0.00	0.00	5.31
2	0.00	3.82	8.80	3.02	1.72	0.00	0.00	17.36
3	0.00	9.95	27.08	10.79	5.32	2.28	1.35	56.77
4	0.00	2.13	12.33	6.52	3.85	0.00	0.00	24.83
5	0.00	13.27	27.63	10.88	1.96	0.00	0.00	53.74
6	0.00	2.32	6.86	2.03	0.00	0.00	0.00	11.21
平均	0.00	5.41	14.21	5.84	2.14	0.38	0.23	28.20
±	±	±	±	±	±	±	±	±
標準偏差	0.00	5.00	10.66	4.23	2.12	0.93	0.55	21.95

単位: μg

排泄濃度の ND を 0.00 ng/ml として算出した。

値は omoconazole nitrate 量に換算した排泄量。

を回収し、0時間回収率を求めた。平均0時間回収率で補正しない本剤の経皮吸収率は $16.4 \pm 6.1\%$ であり、一方、補正した経皮吸収率は $13.6 \pm 6.3\%$ であった（それぞれ平均 $\pm$ 標準偏差）。塗布から「拭きとる」操作が完了するまでの間に薬物はほとんど吸収されていないとみなしてよい。

塗布部位として背部の皮膚を選んだのは、臨床用量よりも大量の5gを塗布するのに適当な広い面積を使用できる、他の外用抗真菌剤の同様の試験でも背部の皮膚を塗布部位として使っているためである⁵⁻⁸⁾。

経皮吸収後の薬物動態を未変化体および抗真菌活性がある主代謝物のM1について検討した。

血清中の未変化体およびM1の濃度は全治験期間を通じて検出限界（1.00 ng/ml）以下であった。

尿中への排泄を未変化体とM1およびそれぞれのグルクロン酸抱合体について検討した。未変化体およびM1の尿中濃度は全治験期間を通じて検出限界（1.00 ng/ml）以下であった。一方、未変化体とM1それぞれの抱合体は尿中に検出され、その約90%はM1-Gluであった。この結果は、皮膚から血液中へ移行したomoconazole nitrateのほとんどがM1を主とする代謝物へ代謝されることを示唆している。

Omoconazole nitrate 量に換算した薬物の尿中

排泄量は、薬剤塗布後24～48時間に各被験者でピークとなった。以後、5名の被験者では72あるいは96時間まで検出され、1名の被験者（被験者3）では塗布後120～144時間まで検出された。経皮吸収率の大小と尿中排泄量の多少との間に明らかな関係はない。被験者3と5、被験者4と5、および被験者1にみられる経皮吸収率と尿中排泄量との関係の違いが何に原因しているかは明らかでないが、本剤の、皮膚とくに角質層から血液中への移行の程度に被験者間で差があること、M1以外の代謝物の存在を否定できないことが関係していると考えられる。塗布後144時間までのomoconazole nitrate 量に換算した薬物の尿中総排泄量は塗布薬物量の0.1%以下であった。4名の健常成人におけるHOC-155塗布後120時間の排泄量は、尿中に投与量の0.46～1.3%、糞中には0.17～0.98%であった⁹⁾。本治験では糞中への排泄量を測定していないが、塗布後144時間までの体外への排泄量はわずかと考えられる。

皮膚の角質層をstrippingにより除去した損傷皮膚ラットおよび正常皮膚ラットを用いて、背部に1% HOC-155 (C)を単回、24時間にわたって適用し、血漿中薬物濃度の推移を比較したところ、損傷皮膚ラットでは $T_{\max}$ が6時間、半減期が34.8時間であったのに対し、正常皮膚ラットでは $T_{\max}$ が12時間であり、その後約72時間後ま

でほぼ一定の血漿中薬物濃度で推移した^{10,11)}。この動物試験の結果は、本剤の角質層への貯留性が高いことを示唆している。一方、ヒトでは真菌の発育を阻止するのに十分な量の omoconazole nitrate が、少なくとも塗布後 48 時間まで表皮に存在していることを示す報告がある¹²⁾。今回の健康人の皮膚に塗布した試験結果からも、皮膚中へ移行した薬物が皮膚の角質層に貯留し、その後血液中へわずかずつ移行して体外へ排泄されていると考えられる。

本剤の平均経皮吸収率は、報告されている他の外用抗真菌剤の経皮吸収率に近い。薬剤の適用時間はそれぞれ異なるが、本治験とほぼ同じ方法で実施された他の外用抗真菌剤の塗布薬物量と回収薬物量から求めた経皮吸収率は、ketoconazole クリームで約 12.4%⁵⁾、butenafine hydrochloride クリームで約 20%⁶⁾、lanoconazole クリームで約 10%⁷⁾、liranaftate クリームでは約 10~15%⁸⁾と報告されている。

大量 5 g を背部の皮膚に塗布し、平均 13.6% の omoconazole nitrate が経皮吸収された後にも問診、皮膚症状の観察および生理学的検査に異常所見は全く認められず、臨床検査にも本剤に起因すると考えられる特別な異常は認められなかった。本剤を大量塗布した際の代謝物 M1 の毒性については、非臨床試験の結果を考えあわせると、問題となる異常を起こさないであろうと予想できる。本治験の投与量よりはるかに多く、吸収も良好と考えられる経口投与による毒性試験の結果では、問題となる異常を認めていない¹³⁾。本剤の毒性は、他の imidazole 系抗真菌薬と質的に変わらないと考えられる。

結 論

外用抗真菌剤の HOC-155 (omoconazole nitrate) クリームを 5 g、健康人の背部の皮膚に 24 時間適用したが、安全性の点で特別な問題はなかった。適用後の本剤の平均経皮吸収率は 13.6%

であった。薬剤塗布後 144 時間までに、血清中には未変化体と代謝物 M1 を検出できず、一方、尿中総排泄量は投与した omoconazole nitrate 量の 0.1% 以下であった。

文 献

- 1) 糸山利生, 青木友季世, 平谷民雄ほか: 新規イミダゾール系抗真菌剤 Omoconazole nitrate の *in vitro* 抗真菌活性. Jpn. J. Antibiot., **46**(9): 773-780 (1993).
- 2) Omoconazole nitrate およびその異性体, 代謝物, 分解物, 不純物等の抗真菌活性. 久光製薬 (株) 社内資料.
- 3) 糸山利生, 内田勝久, 浅黄友季世ほか: 新規イミダゾール系抗真菌剤硝酸オモコナゾール (HOC-155) の基礎的研究 第 3 報 モルモットの背部白癬感染モデルに対する治療効果. 第 35 回日本医真菌学会総会 (1991).
- 4) HOC-155 健康人皮膚に対する安全性の検討. 久光製薬 (株) 社内資料.
- 5) 小林孝志, 西川武二: 健康人に対する抗真菌薬 Ketoconazole クリームの単回塗布試験. 薬理と治療, **19** (5): 161-165 (1991).
- 6) 伊藤正俊, 宇治康明: 健康成人に対する抗真菌剤 KP-363 (Butenafine Hydrochloride) クリームの単回および反復大量塗布試験. 基礎と臨床, **24** (6): 221-228 (1990).
- 7) 大西明弘, 安田耕太郎, 竹田秀一ほか: 外用抗真菌薬 TJN-318 クリームの安全性並びに薬物動態に関する検討. 臨床医薬, **8** (4): 799-811 (1992).
- 8) 伊藤正俊, 大西明弘: 健康な成人男子に対する抗真菌剤 M-732 (Liranaftate) クリームの単回および反復大量塗布試験. 薬理と治療, **20** (11): 231-238 (1992).
- 9) Siegfried 社 (スイス) 社内資料.
- 10) HOC-155 (C) の正常皮膚ラットにおける単回経皮投与時の吸収, 分布および排泄. 久光製薬 (株) 社内資料.
- 11) HOC-155 (C) の損傷皮膚ラットにおける単回経皮投与時の吸収, 分布および排泄. 久光製薬 (株) 社内資料.
- 12) Gip, L.: The *in vitro* determination of lingering antimycotic effect of two 1% omoconazole-nitrate cream formulations following single topical application. Mycoses, **31**(3): 155-158 (1988).
- 13) Mosse, M. and Santoni, A.: Omoconazole nitrate. Drugs Today, **25**(7): 453-457 (1989).