

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 2013 に準拠して作成

抗真菌剤

ペキロン[®]クリーム0.5%

Pekiron[®] Cream : アモロルフィン塩酸塩 クリーム

剤形	クリーム剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1g中 アモロルフィン塩酸塩…………… 5.575mg (アモロルフィンとして5mg)
一般名	和名：アモロルフィン塩酸塩 洋名：Amorolfine Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2007年9月28日 薬価基準収載年月日：2007年12月21日 旧名称「ペキロン [®] クリーム」 製造・輸入承認年月日：1993年10月1日 薬価基準収載年月日：1993年11月26日 発売年月日：1994年2月14日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：ガルデルマ株式会社 販 売：マルホ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	マルホ株式会社 製品情報センター TEL：0120-12-2834 受付時間：9時30分～17時30分 (土、日、休日および当社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.maruho.co.jp/medical/index.html

本IFは2018年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びにIF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF 記載要領2008 が策定された。

IF 記載要領2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IF が提供されることとなった。

最新版のe-IF は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載するPMDAホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IF の情報を検討する組織を設置して、個々のIF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

平成20年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行いIF 記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供されたIF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格はA4 版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下，「IF 記載要領2013」と略す）により作成されたIF は，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領2013」は，平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については，「IF 記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領2013」においては，PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である。電子媒体のIF については，PMDAホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが，IF の原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やIF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ，IF の利用性を高める必要がある。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，IF が改訂されるまでの間は，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IF の使用にあたっては，最新の添付文書をPMDAホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり，その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は，IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	2. 薬物速度論的パラメータ	11
1. 開発の経緯	1	3. 吸収	12
2. 製品の特徴及び有用性	1	4. 分布	12
II. 名称に関する項目	2	5. 代謝	13
1. 販売名	2	6. 排泄	13
2. 一般名	2	7. トランスポーターに関する情報	13
3. 構造式又は示性式	2	8. 透析等による除去率	13
4. 分子式及び分子量	2	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	14
5. 化学名(命名法)	2	1. 警告内容とその理由	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2. 禁忌内容とその理由	14
7. CAS登録番号	2	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	14
III. 有効成分に関する項目	3	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	14
1. 物理化学的性質	3	5. 慎重投与内容とその理由	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	14
3. 有効成分の確認試験法	4	7. 相互作用	14
4. 有効成分の定量法	4	8. 副作用	14
IV. 製剤に関する項目	5	9. 高齢者への投与	16
1. 剤形	5	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	16
2. 製剤の組成	5	11. 小児等への投与	16
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	16
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	13. 過量投与	16
5. 製剤の各種条件下による安定性	6	14. 適用上の注意	16
6. 溶解後の安定性	6	15. その他の注意	16
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	16. その他	16
8. 溶出性	6	IX. 非臨床試験に関する項目	17
9. 生物学的試験法	6	1. 薬理試験	17
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	2. 毒性試験	17
11. 製剤中の有効成分の定量法	6	X. 取扱い上の注意等に関する項目	19
12. 力価	6	1. 有効成分の規制区分	19
13. 混入する可能性のある夾雑物	6	2. 有効期間又は使用期限	19
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	6	3. 貯法・保存条件	19
15. 刺激性	6	4. 薬剤取扱い上の注意点	19
16. その他	7	5. 承認条件等	19
V. 治療に関する項目	8	6. 包装	19
1. 効能又は効果	8	7. 容器の材質	19
2. 用法及び用量	8	8. 同一成分・同効薬	19
3. 臨床成績	8	9. 国際誕生年月日	19
VI. 薬効薬理に関する項目	10	10. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	20
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10	11. 薬価基準収載年月日	20
2. 薬理作用	10	12. 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	20
VII. 薬物動態に関する項目	11	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	20
1. 血中濃度の推移・測定法	11		

14. 再審査期間	20
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	20
16. 各種コード	20
17. 保険給付上の注意	20
X I. 文献	21
1. 引用文献	21
2. その他の参考文献	21
X II. 参考資料	22
1. 主な外国での発売状況	22
2. 海外における臨床支援情報	22
X III. 備考	23

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ペキロン[®]クリームはスイスの F.Hofmann-La-Roche 社で開発された新しい化学構造をもつフェニルプロピルモルホリン誘導体のアモロルフィン塩酸塩を有効成分とする抗真菌剤である。

本剤は皮膚糸状菌をはじめとする表在性真菌に対し、広い抗真菌スペクトルと高い抗真菌作用を示し¹⁾²⁾、さらに動物モデルを用いた白癬治療実験において優れた作用持続性と治療効果が認められた。

杏林製薬株式会社は、本剤の基礎的検討を踏えて 1987 年より臨床試験を開始した。その結果、1 日 1 回塗布で白癬、皮膚カンジダ症、癬風に優れた治療効果を示すことが認められ、1993 年に「ペキロン[®]クリーム」として杏林製薬株式会社が製造販売承認を得て発売に至った。

その後、「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について（平成 16 年 6 月 2 日付薬食発 060209 号）」に基づき、2007 年 4 月「ペキロン[®]クリーム 0.5%」として販売名変更を申請し、承認、販売に至った。

また、2013 年 2 月に本剤の製造販売承認をガルデルマ株式会社が承継し、販売を開始した。2018 年 1 月 1 日よりガルデルマ株式会社に代わり、マルホ株式会社が販売することとなった。

2. 製品治療学的・製剤学的特性

- (1) ペキロン[®]クリーム 0.5% は、アモロルフィン塩酸塩を含有するクリーム剤であり、1 日 1 回塗布で白癬、皮膚カンジダ症、癬風に効果を示す。(8、9 頁)
- (2) アモロルフィン塩酸塩は、化学構造が類剤と異なるモルホリン系の薬剤であり、真菌のエルゴステロール生合成経路を 2 段階で選択的に阻害する。(in vitro) (10 頁)
- (3) アモロルフィン塩酸塩は、高い抗真菌活性と幅広い抗真菌スペクトルを有する。(in vitro) (10 頁)
- (4) 優れた作用持続性（モルモット）を示す。(10 頁)
- (5) 総症例 4,472 例中、76 例(1.70%) に副作用が認められ、主な副作用は接触皮膚炎 34 例(0.76%)、発赤 11 例(0.25%)、そう痒 11 例(0.25%)であった。
使用成績調査症例で 15 歳未満の小児使用例 175 例中、5 例(2.86%) に副作用が認められ、副作用は接触皮膚炎 3 例(1.71%)、紅斑 1 例(0.57%)、投与部位発赤 1 例(0.57%)であった。(再審査終了時) (14 頁)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ペキロン[®]クリーム 0.5%

(2) 洋名

PEKIRON[®] CREAM 0.5%

(3) 名称の由来

PEKIRON Perfect Killing Ringworm with once a day treatment

皮膚真菌症を完璧に断つ

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アモロルフィン塩酸塩 (JAN)

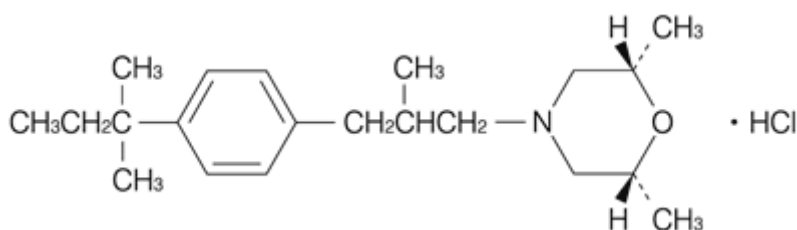
(2) 洋名 (命名法)

Amorolfine Hydrochloride (JAN、r-INN)

(3) ステム

該当資料なし

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：[C₂₁H₃₅NO · HCl]

分子量：353.98

5. 化学名 (命名法)

(±)-cis-2,6-Dimethyl-4-[3-[4-(1,1-dimethylpropyl)phenyl]-2-methylpropyl] morpholine monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：MT-861

7. CAS 登録番号

[CAS : 78613-35-1 (フリー体)]

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。
エタノール(99.5)溶液(1→20)は旋光性がない。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度 (25℃)

メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水又は無水酢酸に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

2) 溶解度と pH の関係 (25℃)

pH	溶解度 (mg/mL)
2.2	9.6
3.0	10.0
3.8	10.0
4.0	4.8
4.1	3.3
4.3	2.1
4.8	0.6
5.9	0.06
6.8	0.07
7.6	0.07
8.8	0.02
9.8	0.01
10.2	0.01

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

相対湿度と吸湿水分量の関係について、相対湿度 31.3～100%に3カ月間(40±1℃)保存したときの水分量をカールフィッシャー法により測定した。

塩酸アモロルフィンの水分量はいずれの相対湿度でも 0.05%以下であり、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：206～211℃

(5) 酸塩基解離定数

電位差滴定法により求めたアモロルフィン塩酸塩の解離定数

pKa=6.58(25±0.5℃) [外挿値]

(6) 分配係数

アモロルフィン塩酸塩の分配係数 (温度 25℃)

有機溶媒相	水相	分配係数
1-オクタノール	pH 3.14 Britton-Robinson 緩衝液	18
クロロホルム	pH 3.14 Britton-Robinson 緩衝液	619

有機溶媒(1-オクタノール又はクロロホルム)-水系(緩衝液 pH 5.98、7.00)において、水相に分配しなかった。

(7) その他の主な示性値

旋光性：不斉炭素を有する化合物であるが、光学的には不活性なラセミ体であるため旋光性は示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温：9～31℃ 湿度：42～96%RH		ペーパードラム	36 カ月	明確な品質の変化なし
苛酷試験	温度	50℃	ペーパードラム	6 カ月	明確な品質の変化なし
	湿度	50℃ / 75%RH	ペーパードラム	6 カ月	明確な品質の変化なし
			無包装		明確な品質の変化なし
	光	蛍光灯下 (約 2000 lux)	ペーパードラム	90 万 lux・hr	明確な品質の変化なし
無包装			明確な品質の変化なし		

試験項目：性状、確認試験、pH、融点、純度試験、乾燥減量、強熱残分、定量法及び分解物の検索 (TLC、HPLC、GC)

保存形態：

ペーパードラム：ポリエチレン製の袋に入れ、密栓後パードラムに入れたもの。

無包装：ガラス瓶に入れ栓をしないもの。

ただし、光線照射の場合はペトリ皿に入れ石英ガラス板で蓋をしたもの。

3. 有効成分の確認試験法

(1) 第三アミンの確認

エタノール(99.5)溶液(1→50) 5μL をろ紙上にスポットし、ドラーゲンドルフ試液を噴霧するとき、スポットはだいたい色を呈する。

(2) 紫外可視吸収スペクトル

エタノール(99.5)溶液(1→2000)につき、吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 255～259nm、261～265nm 及び 270～274nm に吸収の極大を示す。

(3) 赤外吸収スペクトル(KBr 錠剤法)

乾燥し、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するとき波数 2970cm⁻¹、2490cm⁻¹、1514cm⁻¹、1462cm⁻¹ 及び 840cm⁻¹ 付近に吸収を認める。

(4) 塩化物の定性反応(日局一般試験法)

水溶液(1→200)は塩化物の定性反応を呈する。

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法による。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL=35.397mg C₂₁H₃₅NO・HCl

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

経皮(皮膚に塗布)

(2) 剤形の区別、外観及び性状

成分・含量 (1g 中)	アモロルフィン塩酸塩 5.575mg (アモロルフィンとして 5mg)
剤形	均一なクリーム剤
色調	白色
におい	わずかに特異なにおい

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

該当しない

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH : 6.0~7.5

(6) 無菌の有無

本剤は非無菌製剤である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1g 中アモロルフィン塩酸塩 5.575mg(アモロルフィンとして 5mg)含有する。

(2) 添加物

ステアリン酸ポリオキシシル 40、ステアリルアルコール、流動パラフィン、白色ワセリン、カルボキシビニルポリマー、エデト酸ナトリウム水和物、フェノキシエタノール、pH 調整剤

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温：9～31℃ 湿度：42～96%RH		アルミチューブ (密栓) 紙箱入り	60 カ月	明確な品質の変化なし
加速試験	40℃ / 75%RH		アルミチューブ (密栓) 紙箱入り	6 カ月	明確な品質の変化なし
苛酷試験	温度	50℃	アルミチューブ (密栓)	6 カ月	明確な品質の変化なし

試験項目：性状、確認試験、pH、定量法及び分解物の検索 (TLC、HPLC、GC)

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 薄層クロマトグラフィー
- (2) 液体クロマトグラフィー

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

12. 力価

該当資料なし

13. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

15. 刺激性

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (3)臨床薬理試験」及び「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (4)その他の特殊毒性」の項参照。

16. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記の皮膚真菌症の治療

- 白癬：足白癬、手白癬、体部白癬、股部白癬
- 皮膚カンジダ症：指間びらん症、間擦疹(乳児寄生菌性紅斑を含む)、爪囲炎
- 癬風

2. 用法及び用量

1日1回患部に塗布する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

二重盲検比較試験を含む総計 1,109 例について実施した 1日1回塗布による臨床試験において本剤の有用性が認められている。

疾 患 名	有 効 率	
白 癬	足 白 癬	79.1% (265/335)
	手 白 癬	83.3% (50/ 60)
	体 部 白 癬	85.3% (168/197)
	股 部 白 癬	91.9% (136/148)
	計	83.6% (619/740)
皮膚 カンジダ症	指 間 び ら ん 症	92.7% (51/ 55)
	間 擦 疹	86.2% (94/109)
	乳 児 寄 生 菌 性 紅 斑	96.8% (30/ 31)
	爪 囲 炎	77.8% (28/ 36)
	計	87.9% (203/231)
癬 風	92.8% (128/138)	

(3) 臨床薬理試験

1) 単回および連続投与試験

アモロルフィン塩酸塩 1%クリームを用いた単回および連続投与試験（各 5 名の健康成人）において、自他覚症状、聴診・打診・視診・触診、血圧・脈拍・体温、臨床検査にいずれも異常所見、異常値は認められなかった⁴⁾。

注) 本剤の承認規格は 0.5%である。

[社内資料：アモロルフィン塩酸塩クリームの第 I 相臨床試験]

2) 皮膚刺激性試験

パッチテスト研究班の基準に基づき、健康成人でアモロルフィン塩酸塩 0.5%クリーム及び基剤を用いた単純パッチテスト及び光パッチテストの結果では、皮膚刺激性は認められず、再感作試験でも陰性であった⁵⁾。

[川口新暉ら：皮膚，33(5)，586(1991)]

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

趾間白癬(4週間投与)及び生毛部白癬(2週間投与)患者に対してアモロルフィン塩酸塩クリームの0.25%と0.5%を1日1回患部に塗布させ総合効果を二重盲検法で比較した結果、0.5%のアモロルフィン塩酸塩クリームが臨床使用上適していると考えられた⁶⁾。

注) 本剤の承認規格は0.5%である。

[香川三郎ら：西日本皮膚科，53(5)，1023(1991)]

2) 比較試験

皮膚真菌症に対してアモロルフィン塩酸塩0.5%クリーム剤1日1回塗布とビホナゾール1%クリーム剤1日1回塗布する well-controlled comparative study を実施し、本剤の有用性が認められた⁷⁾。

[香川三郎ら：西日本皮膚科，54(1)，101(1992)]

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

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

使用成績調査：「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用 (4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 (5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度」の項参照

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

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ビホナゾール、オキシコナゾール硝酸塩、スルコナゾール硝酸塩、クロコナゾール塩酸塩、イソコナゾール硝酸塩、エコナゾール硝酸塩、ミコナゾール硝酸塩、クロトリマゾール、ネチコナゾール塩酸塩、テルビナフィン塩酸塩、ブテナフィン塩酸塩、ケトコナゾール、ラノコナゾール、ルリコナゾール等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アモロルフィン塩酸塩は真菌のエルゴステロール生合成経路上の Δ^{14} レダクターゼ反応及び Δ^8 - Δ^7 -イソメラーゼ反応の2つの段階を選択的に阻害することにより、最終的に細胞膜の構造、機能を障害し抗真菌作用が発揮される⁸⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗真菌作用

- ①アモロルフィン塩酸塩は広い抗真菌スペクトルを有し、皮膚糸状菌(*Trichophyton* 属、*Microsporum* 属、*Epidermophyton* 属)、酵母類(*Candida* 属)、黒色真菌(*Fonsecaea compactum* 等)及び癬菌(*Malassezia furfur*)に強い抗真菌作用を示した⁹⁾。
- ②表在性皮膚真菌症の患者から分離された真菌の臨床分離株に対する幾何平均最小発育阻止濃度(MIC)は以下のとおりであった¹²⁾。

菌種	株数	MIC($\mu\text{g/mL}$)
<i>Trichophyton rubrum</i>	112	$\leq 0.0012 \sim 0.02$
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	65	$\leq 0.0012 \sim 0.08$
<i>Microsporum canis</i>	3	0.005 \sim 0.01
<i>Epidermophyton floccosum</i>	2	$\leq 0.0012 \sim 0.0024$
<i>Candida albicans</i>	39	0.01 \sim 10
<i>Malassezia furfur</i>	28	0.31 \sim 1.25

- ③アモロルフィン塩酸塩は *T.mentagrophytes* に対して 0.001 $\mu\text{g/mL}$ の濃度で、又、*C.albicans* では 1 $\mu\text{g/mL}$ の濃度で殺真菌作用を示した¹⁰⁾。

2) 実験的白癬治療効果

T.mentagrophytes によるモルモット実験的白癬モデルにアモロルフィン塩酸塩 0.5%クリーム(0.3g)を感染後5日目から1日1回局所塗布した場合、無処置対照群では症状の増悪が認められるが、処置群では優れた治療効果を示した¹¹⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

感染防御試験において、モルモットの背部皮膚面にアモロルフィン塩酸塩 0.5%クリームを塗布し、24、48、72時間後に *T.mentagrophytes* を接種した実験では、塗布72時間経過後においても優れた作用持続性が認められている¹²⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

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

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人 5 名の背部にアモロルフィン塩酸塩 1% クリームを 3g 塗布したとき、塗布後 48 時間までのいずれの測定時においてもすべての被験者で血清中にアモロルフィン塩酸塩は検出されなかった⁴⁾。

注) 本剤の承認規格は 0.5% である。

2) 連続投与

健康成人 5 名の背部にアモロルフィン塩酸塩 1% クリームを 1g、朝、夕の 2 回 7 日間塗布したとき、塗布期間及び最終塗布 2 日目まですべての被験者で血清中にアモロルフィン塩酸塩は検出されなかった⁴⁾。

注) 本剤の承認規格は 0.5% である。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

ヒト、イヌ及びラットにおける血漿蛋白結合率は動物種によらず、いずれも 99% 以上であった (*in vitro*) 。

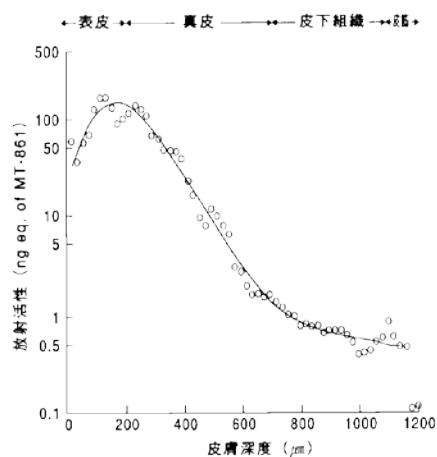
3. 吸収

吸収部位：皮膚

<参考>

皮膚浸透性

ラットの背部皮膚面にアモロルフィン塩酸塩 0.5%クリーム 100mg を塗布したとき、塗布後 24 時間で角質層から基底層に到る表皮及び真皮、皮下組織への浸透、拡散が認められた¹³⁾。



塗布後 24 時間における ³H-MT-861 の皮膚組織内分布

縦軸の放射活性は面積 0.48cm²、厚さ 20μm の切片中の値を表す。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

<参考>

¹⁴C-アモロルフィン塩酸塩 0.5%クリーム 100mg をラットの正常皮膚に単回塗布した。24 時間後の主要臓器では肝臓に最も多く分布した¹³⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(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

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

健常成人 5 名の背部にアモロルフィン塩酸塩 1% クリームを 3g 塗布したとき、塗布後 48 時間でいずれの測定時においても、尿中にアモロルフィン塩酸塩は検出されなかった²⁾。

注) 本剤の承認規格は 0.5% である。

< 参考 >

¹⁴C-アモロルフィン塩酸塩 0.5% クリーム 100mg をラット正常皮膚及び損傷皮膚に単回塗布した。塗布後 24 時間で塗布部位から約 90% が未吸収薬物として回収された。

また、塗布後 168 時間までの尿中及び糞中への回収率は正常皮膚で 2.88、2.71%、損傷皮膚では 6.67、5.60% であった¹³⁾。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 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

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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

（解説）

医薬品の一般的注意である。本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者においては、再投与により同様の事象が発現する可能性があるため、本剤を使用しない。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例 4,472 例中、76 例(1.70%)に副作用が認められ、主な副作用は接触皮膚炎 34 例(0.76%)、発赤 11 例(0.25%)、そう痒 11 例(0.25%)であった。

使用成績調査症例で 15 歳未満の小児使用例 175 例中、5 例(2.86%)に副作用が認められ、副作用は接触皮膚炎 3 例(1.71%)、紅斑 1 例(0.57%)、投与部位発赤 1 例(0.57%)であった。

(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
皮膚	局所の刺激感、接触皮膚炎、発赤、そう痒、紅斑	糜爛、疼痛

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 項目別副作用発現頻度

対 象 \ 時 期	承認時までの調査	使用成績の調査の累計 (H.5.10.1～H.8.9.30)	計
調査施設数	31	534	565
調査症例数	1362	3110	4472
副作用発現症例数	23	53	76
副作用発現件数	25	67	92
副作用発現症例率	1.69%	1.70%	1.70%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	[2 (0.15)]	[23 (0.74)]	[25 (0.56)]
*落屑	—	2 (0.06)	2 (0.04)
紅斑	—	6 (0.19)	6 (0.13)
*湿疹	—	1 (0.03)	1 (0.02)
*水疱	—	2 (0.06)	2 (0.04)
そう痒	1 (0.07)	9 (0.29)	10 (0.22)
そう痒症 (皮膚)	—	1 (0.03)	1 (0.02)
*膿疱	—	1 (0.03)	1 (0.02)
皮膚炎	—	2 (0.06)	2 (0.04)
皮膚糜爛	1 (0.07)	3 (0.10)	4 (0.09)
*皮膚乾燥	—	1 (0.03)	1 (0.02)
*皮膚亀裂	—	1 (0.03)	1 (0.02)
*毛包炎 (毛嚢炎)	—	1 (0.03)	1 (0.02)
一般的全身障害	[1 (0.07)]	[2 (0.06)]	[3 (0.07)]
ヒリヒリ感	—	1 (0.03)	1 (0.02)
ピリピリ感	—	1 (0.03)	1 (0.02)
*ほてり	1 (0.07)	—	1 (0.02)
適用部位障害	[22 (1.62)]	[35 (1.13)]	[57 (1.27)]
接触 (性) 皮膚炎	11 (0.81)	23 (0.74)	34 (0.76)
投与部位刺激感	6 (0.44)	3 (0.10)	9 (0.20)
投与部位疼痛	2 (0.15)	—	2 (0.04)
投与部位発赤	2 (0.15)	9 (0.29)	11 (0.25)
*浸軟	1 (0.07)	—	1 (0.02)

*使用上の注意に記載のない副作用

臨床検査値については、本剤に起因すると考えられる異常は認められなかった。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

使用成績調査を実施した 3,110 例について、性別、年齢別、入院・外来別、投与前重症度別、罹病期間別、アレルギー歴有無別、合併症有無別、併用薬有無別、1 日平均投与量別、年齢別 1 日平均投与量別、総投与量別、年齢別総投与量別、総投与期間別に検討した結果、1 日平均投与量別、年齢別 1 日平均投与量別で有意差が認められたのみであった。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

その他の副作用

	0.1～5%未満
皮膚	局所の刺激感、接触皮膚炎、発赤、そう痒、紅斑

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。

[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。]

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

投与部位：眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験¹⁴⁾

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 呼吸・循環系に及ぼす影響

イヌにアモロルフィン塩酸塩 10mg/kg を静脈内投与した試験において呼吸数の軽度の増加と換気量のわずかな減少が認められた。

血圧、心拍数、心電図及び総頸動脈血流量への作用は認められなかった。

2) 平滑筋・自律神経系に及ぼす影響

アモロルフィン塩酸塩 10^{-6} mol/L 以上の濃度で、非妊娠ラット摘出子宮筋の自動運動の抑制が認められた。

10^{-5} mol/L ではモルモット摘出回腸のアセチルコリンやヒスタミンによる収縮が、また、ウサギ摘出回腸及び妊娠ラット摘出子宮筋の自動運動が共に抑制されたが、いずれも洗浄により回復する可逆的な作用であった。

ラットの腸管輸送能に対しては 1000mg/kg を経口投与しても影響は認められなかった。

ウサギの神経筋接合部に対しては 10mg/kg 静脈内投与でわずかに筋攣縮の増強が認められた。

又、モルモットの角膜反射に対しては 1%以下の濃度では影響は認められなかった。

3) 尿排泄に及ぼす影響

ラットにアモロルフィン塩酸塩 100mg/kg を経口投与した試験において尿量の一過性の減少が認められた。300mg/kg 以上では尿中の Na^+ 、 K^+ 及び蛋白質量の増加も見られた。

ラットにアモロルフィン塩酸塩 3~100mg/kg を 5 週間皮下投与した試験¹⁵⁾ の尿検査値や腎臓の病理組織学的検討において特に異常は認められなかった。

4) その他

マウスの血管透過性に対してはアモロルフィン塩酸塩 1000mg/kg 経口投与で抑制された。

ウサギの赤血球に対しては 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の濃度で溶血作用が示された。ラットの血液凝固系に対する影響は認められなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{16)~20)}

動物種・性		投与経路			
		LD ₅₀ (mg/kg)			
		経口	皮下	静注	腹腔
マウス	♂	2,514	>5,000	141	205
	♀	2,406	>5,000	112	239
ラット	♂	1,960	>2,000	—	468
	♀	1,756	>2,000	—	465
イヌ	♂	>1,000	>2,500	—	—
	♀	>1,000	—	—	—

(2) 反復投与毒性試験

ラット皮膚 4 週間塗布試験 (0.25、0.5%クリーム、600mg/body/日) では、軽度な局所皮膚刺激性が示唆された²¹⁾。

ラット 5 週間皮下投与試験 (3、10、30、100mg/kg/日) では 10mg/kg 以上で、肺、肝への影響を示唆する変化等が認められた¹⁵⁾。

また、イヌ 13 週間経口投与試験 (4、15、60mg/kg/日) では、60mg/kg で角化症が認められた²²⁾。

ラット 26 週間経口投与試験 (4、13、40mg/kg/日) では、角化症、水晶体混濁以外に特記すべき異常は認められず、無影響量は 4mg/kg と考えられた²³⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

ラット妊娠前から授乳期投与試験 (3、10、30mg/kg/日、経口投与) 並びにラット周産期及び授乳期投与試験 (1、3、10mg/kg/日、経口投与) では 10mg/kg 以上で出生児の生存率への影響が認められた²⁴⁾²⁵⁾。

器官形成期投与試験 (ラット²⁶⁾: 20、40、80mg/kg/日、ウサギ²⁷⁾: 2.5、5、10mg/kg/日、経口投与) ではラット、ウサギ共に催奇形性を示唆する異常は見られなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

モルモットを用いた全身性及び皮膚アナフィラキシー試験により抗原性を観察した結果、いずれも抗原性は認められなかった²⁸⁾。

2) 変異原性試験

サルモネラ²⁹⁾及びハムスター肺由来 V79 細胞³⁰⁾を用いた突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験³¹⁾、マウス小核試験³²⁾において変異原性は認められなかった。

3) 皮膚感作性

モルモットでの Maximization Test で皮膚感作性は認められなかった³³⁾。

4) 刺激性

ウサギを用いた皮膚刺激試験³⁴⁾、眼粘膜刺激試験³⁵⁾においてほとんど刺激性は認められなかった。

5) 劣化品の皮膚刺激性

アモロルフィン塩酸塩 0.5%クリーム劣化品及びその劣化基剤のウサギにおける皮膚一次刺激性試験の結果、両物質は [弱い刺激性] を有する物質であり、刺激性は同程度であった³⁶⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：該当しない

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：あり

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

チューブ：10g×10、10g×50

7. 容器の材質

	容器	キャップ
チューブ	アルミニウム	ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬（外用のみ）：

ビホナゾール、オキシコナゾール硝酸塩、スルコナゾール硝酸塩、クロコナゾール塩酸塩、イソコナゾール硝酸塩、エコナゾール硝酸塩、ミコナゾール硝酸塩、クロトリマゾール、ネチコナゾール塩酸塩、テルビナフィン塩酸塩、ブテナフィン塩酸塩、ケトコナゾール、ラノコナゾール、ルリコナゾール

9. 国際誕生年月日

1991年12月18日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2007年9月28日（旧名 ペキロン[®]クリーム：1993年10月1日）

承認番号：21900AMX01732000（旧名 ペキロン[®]クリーム：(5AM)第565号）

11. 薬価基準収載年月日

2007年12月21日（旧名 ペキロン[®]クリーム：1993年11月26日）

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2001年3月12日

内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

1993年10月1日～1999年9月30日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

HOT（9桁）番号	厚生労働省 薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
106638804	2659711N1033	620006514

17. 保険給付上の注意

特になし

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 内田勝久ら : J. J. A., 44 (9), 1007 (1991)
- 2) 内田勝久ら : J. J. A., 44 (9), 1013 (1991)
- 3) 社内資料 : 安定性試験
- 4) 社内資料 : アモロルフィン塩酸塩クリーム の第 I 相臨床試験
- 5) 川口新暉ら : 皮膚, 33 (5), 586 (1991)
- 6) 香川三郎ら : 西日本皮膚科, 53 (5), 1023 (1991)
- 7) 香川三郎ら : 西日本皮膚科, 54 (1), 101 (1992)
- 8) A. POLAK, et al., Sabouraudia, 23, 433 (1985)
- 9) 平谷民雄ら : J. J. A., 44 (9), 993 (1991)
- 10) A. Polak, et al., Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents., J. R. Prous Science Publisers, 555 (1987)
- 11) 内田勝久ら : J. J. A., 44 (9), 1020 (1991)
- 12) 内田勝久ら : J. J. A., 44 (9), 1032 (1991)
- 13) 小室正勝ら : 薬物動態, 9 (4), 499 (1994)
- 14) 社内資料 : 一般薬理試験
- 15) 社内資料 : ラットを用いた皮下投与による 35 日間の亜急性毒性試験
- 16) 社内資料 : 単回投与毒性試験 (静脈内注射・腹腔内・経口投与) (マウス)
- 17) 社内資料 : マウスを用いた皮下投与による急性毒性試験
- 18) 社内資料 : ラットを用いた皮下投与による単回投与毒性試験
- 19) 社内資料 : イヌを用いた皮下投与による急性毒性試験
- 20) 社内資料 : 単回投与毒性試験 (経口投与) (イヌ)
- 21) 社内資料 : 4 週間反復投与毒性試験 (経皮投与、ラット)
- 22) 社内資料 : 13 週間反復投与毒性試験 (経口投与、イヌ)
- 23) 社内資料 : ラットにおける 26 週間経口 (混餌) 投与毒性試験
- 24) 社内資料 : 授乳期投与試験 (ラット)
- 25) 社内資料 : 周産期及び授乳期投与試験 (ラット)
- 26) 社内資料 : 器官形成期投与試験 (ラット)
- 27) 社内資料 : 器官形成期投与試験 (ウサギ)
- 28) 社内資料 : モルモットを用いた抗原性試験
- 29) 社内資料 : 突然変異試験 (サルモネラ)
- 30) 社内資料 : 突然変異試験 (ハムスター肺由来 V79 細胞)
- 31) 社内資料 : 染色体異常試験 (ヒト末梢血リンパ球)
- 32) 社内資料 : 小核試験 (マウス)
- 33) 社内資料 : モルモットにおける Maximization Test
- 34) 社内資料 : 皮膚刺激試験 (ウサギ)
- 35) 社内資料 : 眼粘膜刺激試験 (ウサギ)
- 36) 社内資料 : M861 0.5% クリーム劣化品のウサギにおける皮膚一次刺激性試験

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アモロルフィン塩酸塩クリームは、1991年6月に欧州で承認されて以来、その承認国は拡大し、2017年6月現在では、Creamは0.25%製剤が23カ国で承認されている。Nail Lacquer, Solution類は、5%製剤が73カ国で承認されている。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

なし