

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

水虫治療剤

日本薬局方 トルナフタート液

ハイアラジン[®]外用液 2%

Hi-Alarzin[®] Solution 2%

剤形	液剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1g中 日局 トルナフタート 20mgを含有
一般名	和名：トルナフタート 洋名：Tolnaftate
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：2006年1月30日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2006年1月30日 (販売名変更による) 発売年月日：1965年3月10日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売元：日本ジェネリック株式会社 製造販売元：長生堂製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社 お客様相談室 受付時間：9時～18時（土、日、祝日を除く） TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172 医療関係者向けホームページ： http://www.nihon-generic.co.jp/medical/index.html

本IFは2013年4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、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>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。この変更にあわせて、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、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)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 を掲載する医薬品情報提供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に審査・検討することとした。

2008 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、添付文書で赤字・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, 医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供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, 最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供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. 開発の経緯…………… 6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 6

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 7
2. 一般名…………… 7
3. 構造式又は示性式…………… 7
4. 分子式及び分子量…………… 7
5. 化学名(命名法) …… 7
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 8
7. CAS 登録番号…………… 8

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 9
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 9
3. 有効成分の確認試験法…………… 9
4. 有効成分の定量法…………… 10

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 11
2. 製剤の組成…………… 11
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法…………… 11
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 11
5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 12
6. 溶解後の安定性…………… 12
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 12
8. 溶出性…………… 12
9. 生物学的試験法…………… 12
10. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 12
11. 製剤中の有効成分の定量法…………… 12
12. 力価…………… 12
13. 混入する可能性のある夾雑物…………… 13

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 13
15. 刺激性…………… 13
16. その他…………… 13

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 14
2. 用法及び用量…………… 14
3. 臨床成績…………… 14

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…………… 16
2. 薬理作用…………… 16

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 18
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 18
3. 吸収…………… 19
4. 分布…………… 19
5. 代謝…………… 19
6. 排泄…………… 20
7. トランスポーターに関する情報…………… 20
8. 透析等による除去率…………… 20

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…………… 21
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 21
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 21
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 21
5. 慎重投与内容とその理由…………… 21
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 21
7. 相互作用…………… 21
8. 副作用…………… 21

9. 高齢者への投与	22
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	22
11. 小児等への投与	22
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
13. 過量投与	22
14. 適用上の注意	23
15. その他の注意	23
16. その他	23

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	24
2. 毒性試験	25

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	27
2. 有効期間又は使用期限	27
3. 貯法・保存条件	27
4. 薬剤取扱い上の注意点	27
5. 承認条件等	27
6. 包装	27
7. 容器の材質	28
8. 同一成分・同効薬	28
9. 国際誕生年月日	28
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	28
11. 薬価基準収載年月日	28
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	28
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	28
14. 再審査期間	29
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	29
16. 各種コード	29
17. 保険給付上の注意	29

XI. 文献

1. 引用文献	30
2. その他の参考文献	30

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	31
2. 海外における臨床支援情報	31

XIII. 備考

その他の関連資料	32
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、トルナフタートを有効成分とする水虫治療剤である。

日本曹達研究所にて、稲のイモチ病に対する農薬の研究中、 β -ナフトールのチオカルバミン誘導体が有機水銀に匹敵する抗白癬菌作用を有する事から開発され、山之内製薬株式会社(現：アステラス製薬株式会社)が1965年1月に承認を得て、1965年3月にハイアラージン®液として発売に至った。

その後、有効性再評価の指定を受け再評価申請を行った結果、1977年10月28日付にて有用性が認められるものとして再評価結果が公示された。

なお、本剤は販売名変更に伴う再承認を得て、販売名を2006年1月にハイアラージン®外用液2%に変更した。

その後、2007年10月に長生堂製薬株式会社がアステラス製薬株式会社より承継を受け、製造販売を行っている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、チオカルバメート系の水虫治療剤である。
- (2) 本剤は、真菌類の中でも白癬菌、小孢子菌、表皮糸状菌類にのみ選択的抗菌性を示す。白癬菌に対しては $2 \sim 8 \times 10^7$ 倍希釈の極低濃度でも抗菌活性を示す。また、細菌類に対しては全く抗菌活性を示さない。
- (3) 本剤は、刺激性が少なく、強い抗菌力による優れた臨床効果が得られる。

Ⅱ. 名称に関する項目

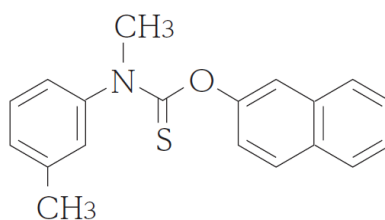
1. 販売名

- (1) 和名：
ハイアラージン®外用液 2%
- (2) 洋名：
Hi-Alarzin®Solution 2%
- (3) 名称の由来：
特になし

2. 一般名

- (1) 和名(命名法)：
トルナフタート(JAN)
- (2) 洋名(命名法)：
Tolnaftate (JAN, INN)
- (3) ステム：
なし

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₁₇NOS

分子量：307.41

5. 化学名(命名法)

O-Naphthalen-2-yl *N*-methyl-*N*-(3-methylphenyl)thiocarbamate
(IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

Sch 10144

7. CAS 登録番号

2398-96-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の粉末で, においはない。

(2) 溶解性：

クロロホルムに溶けやすく, ジエチルエーテルにやや溶けにくく, メタノール又はエタノール(95)に溶けにくく, 水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性：

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：111～114℃(乾燥後)

(5) 酸塩基解離定数：

該当資料なし

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 光

トルナフタートの結晶又はアセトン・エタノール溶液を直射日光下に2時間暴露しても変色しないし, 室内散光下に1年間放置しても変色しない。

(2) 熱

融点以上に加熱しても分解しないが, 270℃以上に加熱すると徐々に変質する。

(3) 酸・アルカリ

トルナフタートを5%塩酸又は5%NaOH溶液と共に1時間煮沸してもなんら変化を認めないが, ナトリウム・アルコレート溶液で2時間煮沸するとβ-ナフトールを分離する。

3. 有効成分の確認試験法

日局「トルナフタート」の確認試験による。

(1) 酢酸鉛(Ⅱ)試液による沈殿反応

黒色の沈殿を生じる

(2) 紫外可視吸光度測定法

本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はトルナフタート標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又は乾燥したトルナフタート標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

4. 有効成分の定量法

日局「トルナフタート」の定量法による。

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路：

経皮

(2) 剤形の区別, 外観及び性状：

区別：液剤

規格：1g 中 日局 トルナフタート 20mg 含有

性状：無色澄明の液で特異な芳香がある。

(3) 製剤の物性：

ハイアラージン外用液 2%は有機溶媒による製剤で、水にはほとんど溶けない。

(4) 識別コード：

なし

(5) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等：

該当しない

(6) 無菌の有無：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量：

1g 中 日局 トルナフタート 20mg 含有

(2) 添加物：

無水エタノール, メチルエチルケトン, マクロゴール 400, サリチル酸メチル, ジブチルヒドロキシトルエン

(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

長期安定性試験¹⁾

長期保存試験(室温保存, 5年)の結果, 外観及び含量は規格の範囲内であり, 室温保存における5年間の安定性が確認された。

保存形態	試験項目	開始時	5年
最終包装製品 (プラスチック製容器)	性状	適合	適合
	定量試験	101.0%	104.9%

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

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

日局「トルナフタート液」の確認試験による。

(1) ヘキサクロロ白金(IV)酸・ヨウ化カリウム試液による呈色反応
噴霧するとき, スポットは淡黄色を呈する。

(2) 薄層クロマトグラフィー

展開溶媒: トルエン

薄層板: 薄層クロマトグラフィー用シリカゲル(蛍光剤入り)

判定: 紫外線(主波長 254nm)を照射するとき, 試料溶液及び標準溶液から得たスポットの R_f 値は等しい。

11. 製剤中の有効成分の定量法

日局「トルナフタート液」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

12. 力価

該当しない

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

合成樹脂を軟化したり,塗料を溶かすことがあるので注意すること。

15.刺激性

家兎の結膜囊内にトルナフタート 2%CMC 懸濁液を滴下,結膜刺激作用を観察したが,刺激作用は認められなかった。

16.その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

汗疱状白癬, 頑癬, 小水疱性斑状白癬, 癬風

2. 用法及び用量

通常, 1日2~3回, 適量を患部に塗布又は塗擦する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ:

該当しない

(2) 臨床効果:

トルナフタートの疾患別臨床成績

疾患名		区 分				有効数計	有効率%
		症例数	著効	有効	少々有効		
汗 疱 状 白 癬	国内	528	138	234	46	418	79.2
	外国	225	104	82	8	194	86.1
	計	752	242	316	54	612	80.0
頑 癬	国内	300	177	97	13	287	95.6
	外国	105	97	7	1	105	100.0
	計	405	274	104	14	392	98.0
癬 風	国内	35	13	17	3	33	94.4
	外国	187	146	13	7	166	88.9
	計	222	159	30	10	199	89.7
斑状小水疱性白癬	国内	100	47	48	3	98	98.0

(3) 臨床薬理試験:

該当資料なし

(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：

該当資料なし

2) 比較試験：

該当資料なし

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)：

該当資料なし

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

チオカルバメート系抗真菌薬等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

白癬菌, 表皮菌及び小孢子菌に対し殺菌的に作用する。その最小発育阻止濃度は5～25ng/mLである。各種細菌, カンジダ, アスペルギルスには無効である²⁾。

トルナフタートの抗菌試験(その1)³⁾

対象菌	試験薬剤	ナフチオメート	
		-T	-N
<i>Micrococcus pyogenes var. albus</i>		> 500	> 500
<i>M. Pyogenes var. aureus</i> 209P		> 500	> 500
<i>M. Pyogenes var. citreus</i>		> 500	> 500
<i>Sarcina lutea</i>		> 500	> 500
<i>Micrococcus flavus</i>		500	500
<i>Bacillus anthracis</i>		> 500	> 500
<i>Bacillus subtillis</i> PCI219		> 500	> 500
<i>B. subtillis</i> ATCC6633		> 500	> 500
<i>B. subtillis</i> NRRL B-558		> 500	> 500
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		> 500	> 500
<i>Escherichia coli</i> NIHJ		> 500	> 500
<i>Salmonella typhosa</i>		> 500	> 500
<i>Salmonella typhimurium</i>		> 500	> 500
<i>Shigella sonnei</i> E 34		> 500	> 500
<i>Shigella dysenteriae</i> Shiga		> 500	> 500
<i>Candida albicans</i>		> 500	> 500
<i>Aspergillus fumigatus</i>		> 500	> 500

トルナフタートの抗菌試験(その2) ³⁾

対象菌	試験薬剤	ナフチオメート	
		-T	-N
<i>Trichophyton rubrum</i>		0.0125	0.025
<i>T. interdigitale</i>		0.025	0.125
<i>T. astoroides</i>		0.025	0.05
<i>Microsporum japonicum</i>		0.005	0.025
<i>Epidermophyton inguinale</i>		0.005	0.0125
<i>Candida albicans</i>		> 500	> 500
<i>Cryptococcus neoformans</i>		> 500	> 500
<i>Aspergillus fumigatus</i>		> 500	> 500
<i>Aspergillus niger</i>		0.0125	0.05

(注) 数字は最小発育阻止濃度(γ /mL)

(2) 薬効を裏付ける試験成績 :

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間 :

該当資料なし

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：
該当資料なし
- (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：
該当資料なし
- (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：
該当資料なし

3. 吸収

吸収部位：経皮

<参考>(動物でのデータ)⁴⁾

モルモットの 300mg 経口投与時には、尿中にβ-ナフトールのみが約 100μg 検出された。1～2g 経口投与においてはトルナフタート，N-methyl-m-toluidine，β-ナフトールが約 100μg ずつ尿中に検出され、糞中に 10mg 以上のトルナフタートが 24hr 以内に検出された。ウサギに 1g 経口投与では尿中にもかかわらず未分解のトルナフタート以外は検出されなかったが 2g 投与では N-methyl-m-toluidine，β-ナフトールが尿中に検出され、糞中に未分解のトルナフタートが多量に検出された。すなわち 72hr 後までに 2g のトルナフタートのうち、1.5g が未分解のまま糞中に排出され、N-methyl-m-toluidine，β-ナフトールもわずかながら検出された。大量に経皮的に与えたウサギでは尿中に何も検出されなかった。つぎに血中には、1g 経口で N-methyl-m-toluidine とβ-ナフトールが 0.1～1mg 検出され、2.5g/kg/day30 日間連続投与においても同一傾向を示し、未分解のトルナフタートは検出されなかった。その他 10g 経皮、2g 皮下、2g 腹腔内各投与においては、血液中に何等検出されなかった。

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：

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

<参考>(動物でのデータ)⁴⁾

腸管内で分解，N-methyl-m-toluidine，β-ナフトールになる。

(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

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 :

該当資料なし

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

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(現段階では定められていない)

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

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(現段階では定められていない)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

患部が化膿しているなど湿潤, びらんが著しい場合には, あらかじめ適切な処置を行った後使用すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由 :

該当しない(現段階では定められていない)

(2) 併用注意とその理由 :

該当しない(現段階では定められていない)

8. 副作用

(1) 副作用の概要 :

該当資料なし

(2) 重大な副作用と初期症状：

該当しない(現段階では定められていない)

(3) その他の副作用：

	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}		過敏症状
皮膚 ^{注)}	局所刺激, 発赤, 皮膚炎等	

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

該当資料なし

(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：

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

[2.禁忌内容とその理由]

[8.副作用]の項参照

<参考>

パッチテストにより過敏性を検査する⁵⁾。

9. 高齢者への投与

該当しない(現段階では定められていない)

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

該当しない(現段階では定められていない)

11. 小児等への投与

該当しない(現段階では定められていない)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

投与時：

- (1) 長期間使用しても症状の改善が認められない場合には、改めて診断し適切な治療を行うことが望ましい。
- (2) 広範囲の病巣に使用した場合は、副作用があらわれやすいので注意して使用すること。
- (3) 眼科用に使用しないこと。

15. その他の注意

該当資料なし

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

(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 :

該当資料なし

(4) その他の薬理試験⁶⁾ :

Summary of Tests Performed with Tolnaftate to Demonstrate Its Lack of
Pharmacologic Activity

Physiological function or type of activity	Test object	Dosage or concentration of tolnaftate	Route of administration
Blood pressure and respiration	Intact dog (anesthetized)	10mg/kg 20mg/kg	Intravenous Intravenous
Body temperature	Intact rat	100mg/kg	Subcutaneous
Analgesic action	Intact mouse	100mg/kg	Subcutaneous
Heart action (Engelmann)	Isolated frog heart	2%	Perfusion
Heart action (Straub-Fühner)	Isolated frog heart	0.8mg/mL	Perfusion
Heart action (Langendorff)	Excised rabbit heart	0.1mg/mL	Perfusion
Heart action (Yagi)	Excised toad heart	0.8mg/mL	Perfusion
Heart action (cardiotambour)	Intact rabbit (anesthetized)	2.5mg/kg 10mg/kg	Intravenous Intravenous
Antiepinephrine	Vascular strip of guinea pig	0.1mg/mL	Perfusion
Antiacetylcholine	Intestine of mouse	0.1mg/mL	Perfusion
Antihistamine	Intestine of guinea pig	0.1mg/mL	Perfusion
Eye irritation and surface anesthetic action	Intact rabbit	2%	Perfusion

Physiological function or type of activity	Test object	Dosage or concentration of tolinaftate	Route of administration
Transmission anesthetic action	Reflex—frog	10%	Perfusion
Mydriatic action	Intact rat	50mg/kg 100mg/kg	Subcutaneous Subcutaneous
Hemolytic action	Rabbit blood	0.5mg/mL	Perfusion
Anticoagulant action	Intact rabbit	200mg/kg	Oral

Results of all tests were negative.

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁶⁾ :

急性毒性

体重 20g 位, 雄性ハツカネズミに CMC 生理食塩水懸濁液を用いた。

- ①経口 LD₅₀ > 10.0g/kg
- ②皮下 LD₅₀ > 6.0g/kg
- ③腹腔内 LD₅₀ > 8.0 ~ 10.0g/kg

(2) 反復投与毒性試験⁶⁾ :

亜急性経口毒性

体重 8 ~ 11kg の雌雄の成犬に 0.5g/kg の割でトルナフタートを飼料に混合して 30 日間連続投与した。

- ①体重増加に対する著しい影響は認められなかったが, 投与 20 日目頃よりわずかに食欲不振の症候を認めた。
- ②病理組織学的所見：肝臓においてうっ血像が認められ, 実質に顆粒状変性, グリソン氏鞘に細胞浸潤が認められた。また腎臓において尿細管上皮の混濁腫脹および皮質, 髄質に小腫瘍, 石灰と思われる角質が存在し, 所々に細胞浸潤が認められた。脾臓でもうっ血, 濾胞の萎縮, 線維化が認められた。その他, 心臓, 睾丸, 卵巣には変化は認められなかった。しかしこれらの結果を無投与の対照動物と比較して憂慮すべき変化は認められなかった。

亜急性経皮毒性

体重 2kg 内外の雄性家兎を用い, 背部 2 ヲ所の皮膚を露出させ, 一方にトルナフタート 2%液 3mL を 1 日 1 回 30 日間塗布し, 一方は無処理で放置し比較検討した。

- ①皮膚面に対する刺激性は全く認められず, 毛の発生, 体重, 健康状態および飼料の摂取も正常であった。

②病理組織学的所見：肝臓においてうっ血,肝細胞索の萎縮及び1カ所に局限性の炎症巣を認めた。また,腎臓の髄質にヘマトキシリンに染まる物質の存在と脾臓に軽度の線維増加を認めたが,心臓,睾丸には何ら変化も認められず,いずれの場合も対照と比較して差はなかった。

(3) 生殖発生毒性試験：

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性：

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

- (1) 製剤：該当しない
- (2) 有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 5 年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

- (1) 室温保存, 気密容器
- (2) 火気厳禁
- (3) 直射日光を避け, なるべく涼しい所に密栓して保管すること。

4. 薬剤取り扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

- 1) 火気厳禁
- 2) 直射日光を避け, なるべく涼しい所に密栓して保管すること。
- 3) 合成樹脂を軟化したり, 塗料を溶かすことがあるので注意すること。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)：

[VIII.14.適用上の注意]

[(1)薬局での取り扱いについて]の項参照

くすりのしおり：有り

(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

ポリ瓶：30mL×25

ガラス瓶：250mL

7. 容器の材質

ポリ瓶：ポリプロピレン容器, ポリエチレン中栓, ポリプロピレンキャップ+紙箱
ガラス瓶：ガラス容器, ポリプロピレンキャップ+紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同効薬：リラナフタート

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
ハイアラージン外用液 2%	2006年1月30日 (販売名変更による)	21800AMX10148000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日	薬価基準経過措置期限
ハイアラージン外用液 2%	2006年1月30日 (販売名変更による)	—

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

再評価結果公表年月日：1977年10月28日
内容：「有用性が認められるもの」と判定された。

	変更前	変更後
効能・効果	汗疱状白癬, 頑癬, 斑状小水疱性白癬	汗疱状白癬, 頑癬, 小水疱性斑状白癬, 癬風
用法・用量	1日2～3回, 綿球又は筆にて患部に 塗布する。	通常, 1日2～3回, 適量を患部に塗 布または塗擦する。

14.再審査期間

該当しない

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は,投薬期間に関する制限は定められていない。

16.各種コード

販売名	HOT (9桁)番号	統一名収載医薬品 コード	レセプト電算 コード
ハイアラージン外用液 2%	106629606	2659705Q1018	620004338

17.保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 長生堂製薬株式会社 社内資料(安定性試験に関する資料)
- 2) 第十六改正日本薬局方解説書
- 3) 日本曹達株式会社 社内資料(薬効薬理)
- 4) 野口照久ほか：薬学雑誌 88(3), 353, 1968
- 5) Emmett, E. A. et al. : Allergic contact dermatitis from Tolnaftate. Arch Dermatol., 108(1), 98, 1973
- 6) Hashimoto, Y. et al. : Toxicologic and pharmacologic properties of tolnaftate, an Antitrichophyton agent. Toxicol. Appl. Pharmacol., 8, 380, 1966

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

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

該当資料なし