

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領（1998 年 9 月）に準拠して作成



剤形	錠剤（素錠）
規格・含量	1錠中テルビナフィン塩酸塩（日局）140.625 mg（テルビナフィンとして 125 mg）を含有する。
一般名	和名：テルビナフィン塩酸塩（JAN） 洋名：Terbinafine Hydrochloride（JAN）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造・輸入承認年月日：1997年7月2日 薬価基準収載日：1997年9月12日 発売年月日：1997年9月29日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造販売元：サンファーマ株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	サンファーマ株式会社 くすり相談センター 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） TEL：0120-22-6880 ホームページ： <a href="https://jp.sunpharma.com/">https://jp.sunpharma.com/</a>

®：登録商標

本 I F は 2021 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

# 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

## 2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

## 3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとす。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

## 4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	1) 無作為化平行用量反応試験	8
I-1 開発の経緯	1	2) 比較試験	9
I-2 製品の特徴及び有用性	1	3) 安全性試験	9
		4) 患者・病態別試験	9
		5) 治療的使用	9
II. 名称に関する項目	2	1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造 販売後臨床試験	9
II-1 販売名	2	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	10
(1) 和名	2		
(2) 洋名	2		
(3) 名称の由来	2		
II-2 一般名	2		
(1) 和名 (命名法)	2		
(2) 洋名 (命名法)	2		
II-3 構造式又は示性式	2		
II-4 分子式及び分子量	2		
II-5 化学名 (命名法)	2		
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2		
II-7 CAS登録番号	2		
III. 有効成分に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	11
III-1 有効成分の規制区分	3	VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
III-2 物理化学的性質	3	VI-2 薬理作用	11
(1) 外観・性状	3	(1) 作用部位・作用機序	11
(2) 溶解性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	12
(3) 吸湿性	3		
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	3		
(5) 酸塩基解離定数	3		
(6) 分配係数	4		
(7) その他の主な示性値	4		
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	4	VII. 薬物動態に関する項目	14
III-4 有効成分の確認試験法	4	VII-1 血中濃度の推移・測定法	14
III-5 有効成分の定量法	4	(1) 治療上有効な血中濃度	14
		(2) 最高血中濃度到達時間	14
		(3) 通常用量での血中濃度	14
		(4) 中毒症状を発現する血中濃度	16
		VII-2 薬物速度論的パラメータ	16
		(1) 吸収速度定数	16
		(2) バイオアベイラビリティ	16
		(3) 消失速度定数	16
		(4) クリアランス	16
		(5) 分布容積	17
		(6) 血漿蛋白結合率	17
		VII-3 吸収	17
		VII-4 分布	17
		(1) 血液-脳関門通過性	18
		(2) 胎児への移行性	18
		(3) 乳汁中への移行性	18
		(4) 髄液への移行性	18
		(5) その他の組織への移行性	18
		VII-5 代謝	19
		(1) 代謝部位及び代謝経路	19
		(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	20
		(3) 初回通過効果の有無及びその割合	20
		(4) 代謝物の活性の有無及び比率	20
		(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	20
		VII-6 排泄	20
		(1) 排泄部位	20
		(2) 排泄率	20
		(3) 排泄速度	20
		VII-7 透析等による除去率	20
		(1) 腹膜透析	20
		(2) 血液透析	20
		(3) 直接血液灌流	20
V. 治療に関する項目	7	VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	21
V-1 効能又は効果	7	VIII-1 警告内容とその理由	21
V-2 用法及び用量	7	VIII-2 禁忌内容とその理由	21
V-3 臨床成績	7	VIII-3 効能・効果に関連する使用上の注意とその理 由	21
(1) 臨床効果	7		
(2) 臨床薬理試験: 忍容性試験	8		
(3) 探索的試験: 用量反応探索試験	8		
(4) 検証的試験	8		

VIII-4	用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	21	(4) その他の特殊毒性	33
VIII-5	慎重投与内容とその理由	21	<b>X. 取扱い上の注意等に関する項目</b>	34
VIII-6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22	X-1 有効期間又は使用期限	34
VIII-7	相互作用	23	X-2 貯法・保存条件	34
	(1) 併用禁忌とその理由	23	X-3 薬剤取扱い上の注意点	34
	(2) 併用注意とその理由	23	X-4 承認条件	34
VIII-8	副作用	24	X-5 包装	34
	(1) 副作用の概要	24	X-6 同一成分・同効薬	34
	1) 重大な副作用と初期症状	25	X-7 国際誕生年月日	34
	2) その他の副作用	27	X-8 製造・輸入承認年月日及び承認番号	34
	(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	28	X-9 薬価基準収載年月日	34
	(3) 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	30	X-10 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	34
	(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	30	X-11 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	34
VIII-9	高齢者への投与	30	X-12 再審査期間	34
VIII-10	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	30	X-13 長期投与の可否	34
VIII-11	小児等への投与	31	X-14 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	34
VIII-12	臨床検査結果に及ぼす影響	31	X-15 保険給付上の注意	34
VIII-13	過量投与	31	<b>XI. 文献</b>	35
VIII-14	適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	31	XI-1 引用文献	35
VIII-15	その他の注意	31	XI-2 その他の参考文献	36
VIII-16	その他	31	<b>XII. 参考資料</b>	36
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>		32	XII-1 主な外国での発売状況	36
IX-1	一般薬理	32	<b>XIII. 備考</b>	36
IX-2	毒性	32	XIII-1 その他の関連資料	36
	(1) 単回投与毒性試験	32		
	(2) 反復投与毒性試験	32		
	(3) 生殖発生毒性試験	33		

# I. 概要に関する項目

## I-1. 開発の経緯

ラミシール錠 125mg は、サンドファーマ社(スイス、現ノバルティス社)で開発されたアリルアミン系抗真菌剤・テルビナフィン塩酸塩の経口製剤である。アリルアミン系抗真菌剤としてはサンドファーマ社で開発されたナフチフィン(naftifine, 国内未発売)が外用剤として有用な皮膚真菌症治療薬として供せられていたが、さらに薬理活性が強く経口的にも有効な薬剤の開発を目的とした研究の結果、テルビナフィン塩酸塩を発見した。

本剤は、国外では1980年7月より基礎試験が開始され、1986年8月より臨床試験が開始された。わが国ではこれら国外での基礎試験及び臨床試験成績をもとに、1986年8月よりクリーム剤及び錠剤の臨床試験が開始され、クリーム剤は1993年7月に承認された。また、1995年1月より液剤の臨床試験が開始され、1997年3月に承認された。その後、錠剤は1997年7月に承認され、さらに2003年3月にスプレー剤が承認された。

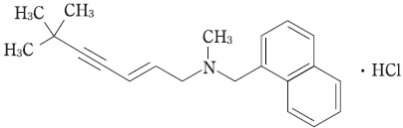
なお、第十六改正日本薬局方(2011年4月1日)から、ラミシールクリーム1%、ラミシール外用液1%及びラミシール外用スプレー1%は、それぞれテルビナフィン塩酸塩クリーム、テルビナフィン塩酸塩液、テルビナフィン塩酸塩スプレーとして、第十七改正薬局方(2016年4月1日)から、ラミシール錠125mgは、テルビナフィン塩酸塩錠として、日本薬局方に収載されている。

なお、2016年10月より、サンファーマ株式会社が承継、販売移管を受けた。

## I-2. 製品の特徴及び有用性

- ① アリルアミン(非アゾール)系経口抗真菌剤である。
- ② 皮膚糸状菌、カンジダ属、スポロトリックス属、ホンセカエア属に対する静真菌作用、殺真菌作用を示す。
- ③ 爪や皮膚への移行性(ヒト)・貯留性(モルモット)に基づく薬効持続性が認められる。
- ④ 1日1錠の経口投与で爪真菌症(24週観察時)、角質増殖型手・足白癬(8週観察時)に治療効果を発揮する。
- ⑤ 副作用は、承認時までの調査767例中81例(10.56%)に認められ、その主なものは胃部不快感29件(3.78%)等の消化器症状であった。  
また、市販後の使用成績調査6929例中825例(11.91%)に副作用が認められ、その主なものは胃部不快感114件(1.65%)、肝障害・肝機能異常等の肝胆道系障害106件(1.53%)等であった。
- ⑥ 重大な副作用として重篤な肝障害、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、急性全身性発疹性膿疱症、紅皮症(剥脱性皮膚炎)、横紋筋融解症、ショック、アナフィラキシー症状、薬剤性過敏症症候群、亜急性皮膚エリテマトーデスが報告されている。

## II. 名称に関する項目

II-1. 販売名	
(1) 和名	ラミシール®錠 125mg
(2) 洋名	Lamisil® Tablets 125mg
(3) 名称の由来	特になし
II-2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	テルビナフィン塩酸塩 (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Terbinafine Hydrochloride (JAN)
II-3. 構造式又は示性式	
II-4. 分子式及び分子量	$C_{21}H_{25}N \cdot HCl$ : 327.89
II-5. 化学名 (命名法)	(2 <i>E</i> )- <i>N</i> ,6,6-Trimethyl- <i>N'</i> -(naphthalen-1-ylmethyl)hept-2-en-4-yn-1-amine monohydrochloride 命名法 : IUPAC
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	治験番号 : SF86-327
II-7. CAS登録番号	CAS-78628-80-5 (Terbinafine hydrochloride) CAS-91161-71-6 (Terbinafine)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 有効成分の規制区分

該当しない

Ⅲ-2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

メタノール、エタノール(99.5)又は酢酸(100)に溶けやすく、水に溶けにくい。

[テルビナフィン塩酸塩の溶解性]

溶 媒	原薬 1 g を溶かすのに 必要な溶媒量 (mL)	日局の表現
メタノール	2.1	溶けやすい
酢酸(100)	1.9	溶けやすい
エタノール(95)	4.1	溶けやすい
エタノール(99.5)	6.4	溶けやすい
ジクロロメタン	3.4	溶けやすい
クロロホルム	2.4	溶けやすい
アセトニトリル	71.6	やや溶けにくい
2-プロパノール	37.0	やや溶けにくい
水	197.3	溶けにくい
無水酢酸	132.6	溶けにくい
アセトン	122.5	溶けにくい
ジエチルエーテル	20, 351.5	ほとんど溶けない
崩壊試験法第1液	694.8	溶けにくい
緩衝液 pH 3.0 *1)	3.7	溶けやすい
緩衝液 pH 4.3 *2)	913.3	溶けにくい
緩衝液 pH 7.0 *3)	10,000 以上	ほとんど溶けない
緩衝液 pH 8.0 *4)	10,000 以上	ほとんど溶けない
緩衝液 pH10.0 *5)	10,000 以上	ほとんど溶けない

\*1) 日局 pH 3.0の酢酸・酢酸アンモニウム緩衝液

\*2) 日局 pH 4.3の酢酸・酢酸カリウム緩衝液

\*3) 日局 pH 7.0のリン酸塩緩衝液

\*4) 日局 pH 8.0のアンモニア・塩化アンモニウム緩衝液

\*5) 日局 pH10.0のアンモニア・塩化アンモニウム緩衝液

(3) 吸湿性

40℃・75%RH、6ヵ月間の保存条件下、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：約 205℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 7.13±0.06 (電位差滴定法)

(6) 分配係数

有機相に分配されやすい。

テルビナフィン塩酸塩の分配係数 \*1) (吸光度法)

水相 \ 有機相	崩壊試験法第1液 *2)	水
ジクロロメタン	138.9	139.0
1-オクタノール	74.3	7.4

\* 1) 分配係数 ( $K_d$ ) =  $\frac{\text{有機相の濃度}}{\text{水相の濃度}}$

\* 2) 日局一般試験法、崩壊試験法第1液 (pH1.2)

(7) その他の主な示性値

吸光度 :  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (283nm) : 232~252 (0.05g、メタノール、2000mL) 紫外可視吸光度測定法

pH : 3.5~4.5 テルビナフィン塩酸塩の水溶液 (1→1000)

III-3. 有効成分の各種条件下における安定性

苛酷試験では加温・加湿 (40°C・75%RH 6ヵ月間、50°C・75%RH 2ヵ月間) 条件下で安定であった。照射 (フェードメーター照射 96 時間) では外観に着色が認められたが、外観以外の変化は認められなかった。  
長期保存試験 (室温) では 36ヵ月間安定で、変化は認められなかった。  
以上の結果から、テルビナフィン塩酸塩は通常の状態では遮光して保存した場合、長期間安定であると考えられる。

III-4. 有効成分の確認試験法

- 1) 紫外可視吸光度測定法
- 2) 赤外吸光スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

III-5. 有効成分の定量法

電位差滴定法による非水滴定






## IV. 製剤に関する項目

### IV-1. 剤形

#### (1) 剤形の区別及び性状

- 1) 剤形の区別：錠剤（素錠）  
2) 性状：

販売名	性状	外形・識別コード		
ラミシール錠 125mg	白色～淡黄白色の片面 割線入りの素錠			
		直径：9.0mm 厚さ：3.7mm 質量：0.21g		

#### (2) 製剤の物性

硬度：29～69 N

#### (3) 識別コード

錠剤：片面に割線及び「LP」の刻印  
PTPシート：裏面に「LP(朱色)」の印字

### IV-2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中テルビナフィン塩酸塩(日局)140.625 mg（テルビナフィンとして125mg）を含有

#### (2) 添加物

セルロース、乳糖、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウムを含有する。

### IV-3. 製剤の各種条件下における安定性

ラミシール錠 125mg の安定性試験結果

項目 試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	加温・加湿	40°C・75%RH	無包装	6ヵ月	外観に微黄白色から淡黄白色への変化、吸湿に伴う崩壊時間の短縮、乾燥減量の増加が認められた以外、変化は認められなかった。
		60°C・90%RH		8週間	
		40°C・75%RH	褐色ガラス瓶	6ヵ月	外観に微黄白色から淡黄白色(40°C・75%RH)、淡褐色(60°C・90%RH)への変化が認められた以外、変化は認められなかった。
		60°C・90%RH		8週間	
		40°C・75%RH	PTP+アルミポリエチレン袋	6ヵ月	外観に微黄白色から淡黄白色(40°C・75%RH)、淡褐色(60°C・90%RH)への変化が認められた以外、変化は認められなかった。
		60°C・90%RH		8週間	
	光照射	室内散光 (25°C・75%RH)	無包装	120万Lux・hr	照射面に白色又は微黄白色から淡黄白色への外観変化、吸湿に伴う崩壊時間の短縮が認められた以外、変化は認められなかった。
			PTP		
			褐色ガラス瓶		
長期保存試験	室温	褐色ガラス瓶	48ヵ月	外観に微黄白色から淡黄白色への変化が認められた以外、変化は認められなかった。	
		PTP+アルミポリエチレン袋			

測定項目：外観、確認試験、崩壊試験、溶出試験、乾燥減量、含量

無包装での安定性試験（シャーレ開放）

条件	試験項目	開始時	20万Lux・hr	40万Lux・hr	60万Lux・hr	120万Lux・hr
25°C 75%RH 1,000Lux	外観	白色	—	+(*)	+(*)	++(*)
	色差(ΔE)	—	0.38	1.02	2.93	5.71
	含量(%)	(100)	100.6	98.3	101.8	100.1

条件	試験項目	開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
25°C 75%RH (遮光)	外観	白色	—	—	—	—
	色差(ΔE)	—	0.78	0.84	1.11	1.07
	含量(%)	(100)	100.8	99.8	100.4	99.5
	崩壊試験(分)	5.7	1.6	1.6	1.7	0.9

—：変化なし、±：変化の有無が疑わしい、+：感知しうる変化を認める、  
++：大きな変化を認める、(\*)：変色

IV-4. 混入する可能性のある  
夾雑物

副生成物及び光反応物としてテルピナフィンのシス体が考えられる。

IV-5. 溶出試験

日局溶出試験法第2法（パドル法）

条件：液量 900mL

回転数 50rpm

試験液 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH 4.0）

規格：30分後の溶出率75%以上

IV-6. 製剤中の有効成分の  
確認試験法

- 1) プロモフェノールブルー試液による呈色反応。
- 2) 薄層クロマトグラフィー

IV-7. 製剤中の有効成分の  
定量法

液体クロマトグラフィー

IV-8. 容器の材質

- 1) PTP材質：ポリ塩化ビニール、アルミ箔
- 2) ピロー材質：ポリプロピレン、アルミ箔、ポリエチレン

IV-9. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### V-1. 効能又は効果

皮膚糸状菌（トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属）、カンジダ属、スポロトリックス属、ホンセカエア属による下記感染症  
但し、外用抗真菌剤では治療困難な患者に限る。

#### 1. 深在性皮膚真菌症

白癬性肉芽腫、スポロトリコーシス、クロモミコーシス

#### 2. 表在性皮膚真菌症

白癬：爪白癬、手・足白癬、生毛部白癬、頭部白癬、ケルスス禿瘡、白癬性毛瘡、生毛部急性深在性白癬、硬毛部急性深在性白癬

- ◆ 手・足白癬は角質増殖型の患者及び趾間型で角化・浸軟の強い患者、生毛部白癬は感染の部位及び範囲より外用抗真菌剤を適用できない患者に限る。

カンジダ症：爪カンジダ症

#### <効能又は効果に関連する使用上の注意>

本剤の投与は、罹患部位、重症度及び感染の範囲より本剤の内服が適切と判断される患者にのみ使用し、外用抗真菌剤で治療可能な患者には使用しないこと。

#### [解説]

本剤は、爪白癬、角質増殖型あるいは毛包が感染部位となっているなどで外用薬では有効成分が浸透しにくい場合、頭部白癬や広範囲な生毛部白癬などで外用薬を適用できない場合、趾間型で角化・浸軟が強く亀裂や糜爛を生じて外用薬の塗布が困難な場合などで内服治療が適切と判断される患者にのみ使用される。外用抗真菌剤で治療可能な患者では、外用治療が適切であり、本剤は使用しない。

### V-2. 用法及び用量

通常、成人にはテルビナフィンとして 125 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### [解説]

本剤による皮膚真菌症の標準的治療期間は確立していないため、用法及び用量にその記載はない。なお、国内の臨床試験では、125mg 1 日 1 回の連日投与で、生毛部白癬（広範囲）には 2 週間、手・足白癬（角質増殖型）には 8 週間、爪白癬には 24 週間投与して本剤の有効性および安全性を確認している。

#### <用法及び用量に関連する使用上の注意>

本剤の投与中は随伴症状に注意し、定期的に肝機能検査及び血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うなど観察を十分に行うこと。（「VIII-8. 副作用」の項参照）

#### [解説]

国内外において重篤な肝障害並びに血液障害が報告されている。これらの副作用の重症化を回避するには肝障害の初期症状としての発疹、皮膚そう痒感、発熱、悪心・嘔吐、食欲不振、けん怠感、並びに血液障害の初期症状としての咽頭炎、発熱、リンパ節腫脹、紫斑、皮下出血等の随伴症状に注意するとともに、定期的検査を行うなど観察を十分に行う必要がある。

### V-3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

#### ◆ 臨床試験成績<sup>1~20)</sup>

比較試験を含む有効性解析対象 554 例について 1 日 1 回投与による本剤の臨床試験成績は次のとおりである。

	疾患名	有効率
表在性 皮膚真菌症	爪白癬	84.4% (222/263)
	手・足白癬	75.6% (93/123)
	生毛部白癬	77.8% (77/99)
	頭部白癬	100.0% (3/3)
	ケルスス禿瘡	100.0% (2/2)
	白癬性毛瘡	100.0% (4/4)
	生毛部急性深在性白癬	100.0% (2/2)
	硬毛部急性深在性白癬	100.0% (1/1)
	爪カンジダ症	65.8% (25/38)
深在性 皮膚真菌症	白癬性肉芽腫	100.0% (2/2)
	スポロトリコーシス	64.3% (9/14)
	クロモミコーシス	66.7% (2/3)

(2) 臨床薬理試験：  
忍容性試験

◆ 単回投与試験<sup>21)</sup>

<対象> 健康人（男子）18例  
 <方法> 125mg 群、250mg 群、500mg 群の3群（各6名）に分け、本剤125mg錠とプラセボ錠を用いた二重盲検法にて、空腹時単回経口投与における耐容性ならびに薬物動態を検討した。  
 <結果> 125mg 投与群では自他覚症状は全く認められなかった。250mg 投与群では6例中3例に、また500mg 投与群では6例中4例に自他覚症状（消化器症状、ふらつき等）を認めたが、これらの症状程度はいずれも軽度であった。各用量群とも臨床検査および理学的検査の異常所見は認められなかった。

兼高遠貳ほか：基礎と臨床 27(16), 6087-6099, 1993

注) 本剤の承認されている用法・用量は125mgを1日1回である。

◆ 連続投与試験<sup>22)</sup>

<対象> 健康人（男子）6例  
 <方法> 125mg 錠を1日2回（朝・夕食後）14日間連続投与し、耐容性ならびに薬物動態を検討した。  
 <結果> 自他覚症状、臨床検査、心電図を含む理学的検査ともに本剤に起因すると考えられる異常は認められなかった。

兼高遠貳ほか：基礎と臨床 27(16), 6101-6113, 1993

注) 本剤の承認されている用法・用量は125mgを1日1回である。

(3) 探索的試験：  
用量反応探索試験

◆ 前期第Ⅱ相試験<sup>1)</sup>

<対象> 表在性皮膚真菌症患者16例  
 <方法> 125mg 錠を1日2回（朝・夕食後）4週間連続投与し、有効性、安全性ならびに薬物動態（特に蓄積性）を検討した。  
 <結果> 有効率は73.3%で、副作用は3例（18.8%）にみられ、高度の腹痛のため1例が中止した。その他の胃部不快感、下痢等はいずれも軽度で投与中または投与終了後に消失した。  
 トラフレベルの血漿中濃度推移の検討では、3週以降も上昇傾向は認められず、投与終了とともに速やかに血中から消失する傾向であったことから、本剤の蓄積性はないと考えられた。

香川三郎ほか：基礎と臨床 28(1), 127-140, 1994

注) 本剤の承認されている用法・用量は125mgを1日1回である。

(4) 検証的試験：

1) 無作為化平行用量反応試験

◆ 後期第Ⅱ相試験（二重盲検試験）<sup>2)</sup>

<対象> 表在性皮膚真菌症患者186例  
 <方法> 表在性皮膚真菌症（Ⅰ群：手・足白癬、Ⅱ群：生毛部白癬、Ⅲ群：皮膚カンジダ症）の各疾患群に対する有効性と安全性を、125mg1日1回（夕食後）投与と1日2回（朝・夕食後）投与による二重盲検法にて比較検討した。  
 投与期間はⅠ群およびⅢ群は4週間、Ⅱ群は2週間とした。  
 <結果> 疾患別の菌陰性化率では投与量の違いによる有意差は認められなかったが、皮膚所見の改善率ではⅠ群（手・足白癬）において投与量群間に有意差が認められた。

疾患群 投与量	Ⅰ群		Ⅱ群		Ⅲ群		計 例数※
	例数※	有効率	例数※	有効率	例数※	有効率	
125mg 群	34 例	64.7%	37 例	81.1%	12 例	91.7%	83 例
		79.4%		91.9%		75.0%	
250mg 群	33 例	69.7%	31 例	90.3%	13 例	76.9%	77 例
		84.8%		93.5%		61.5%	

※ 例数：有効性解析対象症例数  
 有効率(上段)：真菌学的効果判定の菌陰性化率  
 有効率(下段)：皮膚所見の改善率

副作用は125mg 群で7例(8.0%)、250mg 群で8例(9.6%)に認められたが重篤なものはなかった。また、臨床検査値異常は125mg 群に2例(2.3%)、250mg 群に1例(1.2%)みられ、その主なものは軽度の肝機能検査値異常で、特に問題とな

る症例はなく、安全性判定では両群間に有意差は認められなかった。これらの結果より投与量群間で臨床的に差はないものと考えられ、1日投与回数が少なく、より患者のコンプライアンスに貢献する本剤1日1回(125mg/日)投与が至適であると判断された。

香川三郎ほか：基礎と臨床 28(1), 141-164, 1994

注) 本剤の承認されている用法・用量は125mgを1日1回である。

◆ 後期第Ⅱ相試験 (オープン試験) <sup>3)</sup>

<対象> 爪白癬患者 96 例

<方法> 封筒法により 125mg 1 日 1 回(夕食後)投与群と 1 日 2 回(朝・夕食後)投与群に無作為割付し、両群とも 24 週間投与にて有効性と安全性を比較検討した。

<結果> 菌陰性化率は 125mg 群 83.3%、250mg 群 88.6%であり、臨床所見総合判定を考慮した総合効果判定は両群間に有意差はなかった。また安全性についても副作用および臨床検査値異常変動の内容に特に問題となるものはなく両群間に有意差はみられなかったが、250mg 群において中止例がやや多かったことより、安全性を重視して、本剤の至適用法用量は 125mg 1 日 1 回が妥当と考えられた。

Terbinafine 研究班：西日本皮膚科 56(4), 794-808, 1994

注) 本剤の承認されている用法・用量は125mgを1日1回である。

2) 比較試験

◆ 第Ⅲ相比較試験 ① (二重盲検試験) <sup>4)</sup>

<対象> 爪白癬患者 129 例 (解析対象症例 129 例)

<対照薬> グリセオフルビン

<方法ならびに結果>

真菌学的検査および爪甲の混濁比により基準を満たした爪白癬患者を対象として、本剤 125mg/日またはグリセオフルビン 500mg/日を 24 週間投与し、両群の有効性と安全性を比較検討した二重盲検試験の結果、本剤の有用性が認められた。

Terbinafine 研究班：西日本皮膚科 56(4), 809-825, 1994

◆ 第Ⅲ相比較試験 ② (二重盲検試験) <sup>5)</sup>

<対象> 手・足白癬(角質増殖型)患者 109 例、及び生毛部白癬(広範囲)患者 107 例

<対照薬> グリセオフルビン

<方法ならびに結果>

本剤 125mg/日またはグリセオフルビン 500mg/日を、手・足白癬(角質増殖型)では 8 週間、また生毛部白癬(広範囲)では 2 週間投与し、両群の有効性と安全性を比較検討した二重盲検試験の結果、本剤の有用性が認められた。

Terbinafine 研究班：西日本皮膚科 56(4), 844-861, 1994

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

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

<使用成績調査>

1997 年 10 月～2003 年 4 月までに行われた使用成績調査における安全性集計対象症例は 6,929 例、有効性集計対象症例は 6,537 例であった。

1) 患者背景

男性は 3121 例 (45.04%)、女性は 3808 例 (54.96%) であった。年齢は最低 7 歳～最高 94 歳までで、65 歳以上の高齢者は 1703 例 (24.58%) であった。主な使用理由は爪白癬 3,276 例 (47.28%)、爪白癬+足白癬 2,523 例 (36.41%) であった。

2) 用法・用量

1 日投与量は 1 錠以上 2 錠未満が 6869 例 (99.13%)、1 日投与回数は 1 回が 6905 例 (99.65%) であった。投与期間は、24 週以上の長期投与が 1875 例 (27.06%) であった。

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

3) 安全性

安全性集計対象症例での副作用発現率は 11.91% (825/6929 例) であり、重篤な副作用は胃癌 NOS、蕁麻疹 NOS、胃潰瘍、胃腸出血 NOS、肝機能異常 NOS が各 1 件であった。

4) 有効性

有効性集計対象症例での有効率 (著明改善+改善) は、75.28% (4921/6537 例) であった。

<特別な背景を有する患者への投与に関する情報>

使用成績調査に加え、1997 年 10 月～1998 年 9 月までの小児、妊産婦、腎機能障害・肝機能障害・血液障害を有する患者、長期使用の患者に関する特定使用成績調査をレトロスペクティブに実施し、1348 例を収集した。その他、耐性菌に関する調査も行った。

〔小児〕使用成績調査で 7 歳以上 15 歳未満が 23 例収集され、特定使用成績調査で 1 歳以上 7 歳未満が 14 例、7 歳以上 15 歳未満が 30 例の計 44 例収集されたが、いずれも副作用は認められなかった。有効率はそれぞれ 73.91% (17/23 例) 及び 95.12% (39/41 例) であった。

〔高齢者〕使用成績調査で 65 歳以上の高齢者は 1703 例収集され、副作用発現率は 13.51% (230/1703 例)、有効率は 71.91% (1147/1595 例) であり、65 歳未満の症例の副作用発現率 11.39% (595/5226 例)、有効率 76.37% (3,774/4,942 例) と比べ、副作用発現率は有意に高く、有効率は有意に低かった。

〔妊産婦〕妊婦例は使用成績調査で 6 例、特定使用成績調査で 3 例収集され、そのうち詳細調査が実施された特定使用成績調査の 2 例では、母子ともに異常は認められなかった。

〔腎機能障害〕腎機能障害を有する患者は使用成績調査で 26 例、特定使用成績調査で 29 例収集され、副作用発現率はそれぞれ 23.08% (6/26 例) 及び 17.24% (5/29 例)、有効率はそれぞれ 81.82% (18/22 例) 及び 72.41% (21/29 例) であった。特定使用成績調査で認められた副作用は BUN 増加 2 件、肝障害 NOS、血中クレアチニン増加、血小板数減少、血中 ALP 増加の各 1 件で、特徴的なものは認められなかった。

〔肝機能障害〕肝機能障害を有する患者は使用成績調査で 144 例、特定使用成績調査で 97 例収集され、副作用発現率はそれぞれ 25.00% (36/144 例) 及び 19.59% (19/97 例)、有効率はそれぞれ 72.31% (94/130 例) 及び 80.65% (75/93 例) であった。特定使用成績調査における主な副作用は肝障害 NOS 7 件、 $\gamma$ -GTP 増加 4 件、肝機能異常 NOS、AST (GOT) 増加、BUN 増加、肝機能検査値異常が各 2 件であり、重篤な副作用は認められなかった。

〔血液障害〕血液障害を有する患者は使用成績調査で 110 例、特定使用成績調査で 61 例収集され、副作用発現率はそれぞれ 13.64% (15/110 例) 及び 4.92% (3/61 例)、有効率はそれぞれ 79.63% (86/108 例) 及び 83.33% (50/60 例) であった。

〔長期投与〕承認時までの調査で調査期間は 24 週未満であったため、市販後では 24 週間以上投与された場合に長期使用患者とした。長期使用患者は使用成績調査で 1875 例、特定使用成績調査で 1108 例収集され、副作用発現率はそれぞれ 7.95% (149/1875 例) 及び 5.42% (60/1108 例)、有効率はそれぞれ 89.25% (1668/1869 例) 及び 88.62% (981/1107 例) であった。特定使用成績調査における主な副作用は  $\gamma$ -GTP 増加 9 件、肝機能異常 NOS、血中コレステロール増加、血中 LDH 増加が各 6 件、ALT (GPT) 増加 5 件、AST (GOT) 増加、BUN 増加、ヘモグロビン減少が各 4 件などであり、重篤な副作用は認められなかった。

〔耐性菌に関する調査〕1 施設の 64 例の患者から爪を採取し、そのうちの 36 例から得られた菌体の最小発育阻止濃度 (MIC) は、*T. rubrum* 0.04 ± 0.11ng/mL、*T. mentagrophytes* 0.72 ± 0.31ng/mL であり、保存株での MIC (1~2 ng/mL) よりも低かった。さらにこの臨床株のテルビナフィン存在下での 20 代継代培養では耐性菌の出現は認められなかった。

<製造販売後臨床試験> 未実施

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

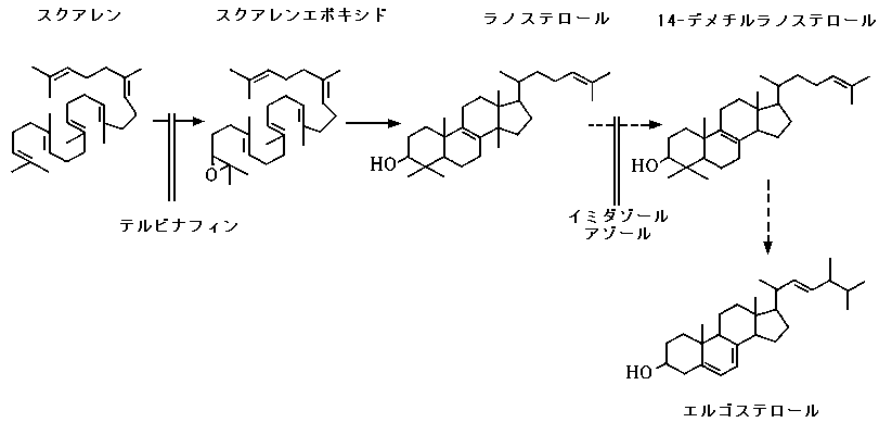
VI-1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

アゾール系抗真菌剤、ベンジルアミン系抗真菌剤、チオカルバメート系抗真菌剤、モルホミン系抗真菌剤

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

テルビナフィン塩酸塩（以下テルビナフィン）は真菌細胞膜の必須成分であるエルゴステロールの生合成経路上において、スクアレンからスクアレンエポキシド転換過程に関与するスクアレンエポキシダーゼを選択的に阻害し、スクアレンの細胞内蓄積ならびにエルゴステロール含量の低下をもたらす結果、細胞膜の障害を引き起こすことにより抗真菌作用を示す（下図参照）。<sup>23)</sup>

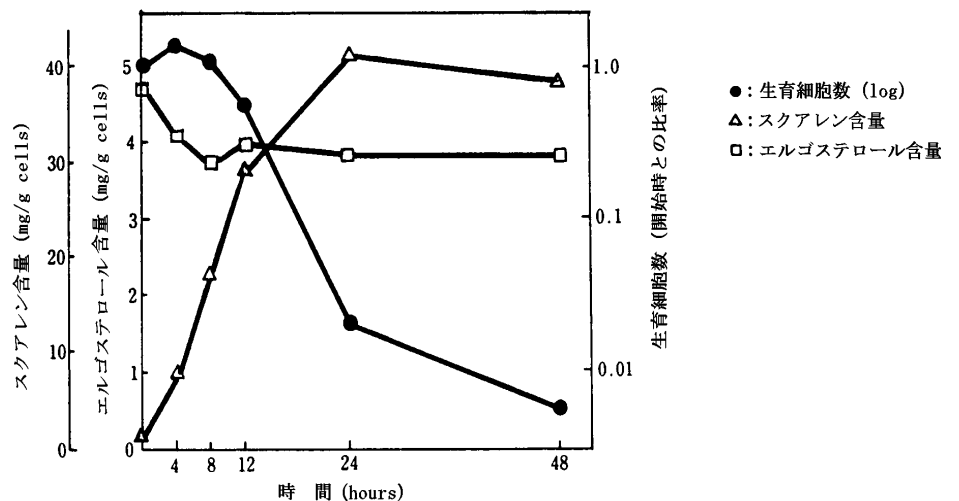


[真菌のステロール合成過程における阻害部位<sup>23)</sup>]

薬理作用① 真菌細胞におけるステロール生合成に及ぼす作用 (*in vitro*)

*T. mentagrophytes* の培養細胞にテルビナフィンの MIC 濃度 (0.003  $\mu$ g/mL) を加え、生育細胞数、細胞内スクアレン含量及びエルゴステロール含量に及ぼす影響を検討した結果、培養時間の経過とともにスクアレンの細胞内蓄積、及びそれに対応して生育細胞数の減少が観察され、本薬が殺真菌的に作用していることが示された。

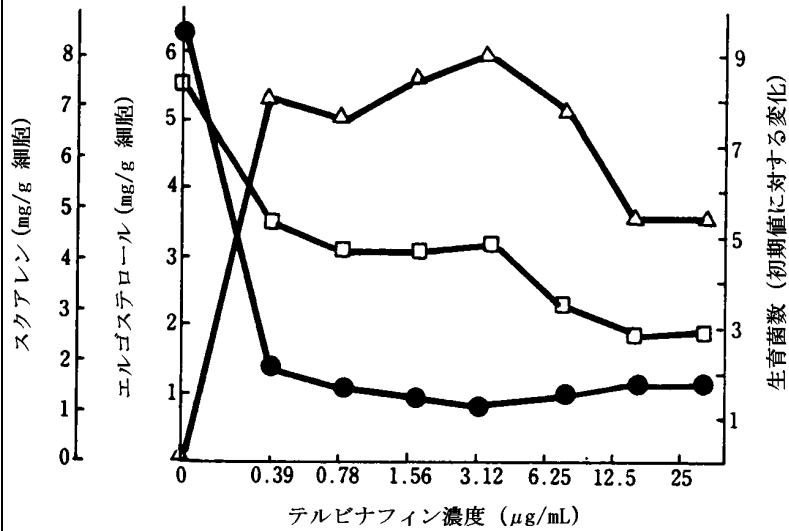
また、同時にエルゴステロール生合成の阻害もみられていることから、本薬はスクアレンのエポキシ化の段階で真菌エルゴステロールの生合成を阻害することが示された。<sup>23)</sup>



[*T. mentagrophytes* の生菌数及び細胞内脂質成分に及ぼすテルビナフィンの影響]

薬理作用② *C. albicans* におけるステロール生合成に及ぼす影響 (*in vitro*)

*C. albicans* (酵母形) に対しテルビナフィンの各濃度(24 時間処理)が細胞内スクアレン含量及びエルゴステロール含量に及ぼす影響を調べた結果、0.39  $\mu\text{g/mL}$  以上の濃度において、生育菌数の減少がみられ、この濃度で著明なスクアレンの上昇が認められた。またエルゴステロール生合成阻害は真菌の発育抑制に平行してみられた。<sup>23)</sup>



△ : スクアレン含量 □ : エルゴステロール含量 ● : 生育菌数  
 [ *C. albicans* におけるテルビナフィンのエルゴステロール生合成に及ぼす影響 ]

薬理作用③ エルゴステロール生合成阻害作用 (最小発育阻止濃度との比較)

テルビナフィンの真菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)とエルゴステロールの生合成阻害濃度の比較を示す。本薬はエルゴステロール生合成を部分的に阻害する濃度で真菌の発育を完全に阻止した。<sup>24)</sup>

[テルビナフィンのMICとエルゴステロール生合成阻害濃度の比較] (平均値、n=3)  
 (単位:  $\mu\text{g/mL}$ )

菌 腫	最小発育阻止濃度 (MIC)	エルゴステロール生合成阻害濃度	
		IC <sub>50</sub>	IC <sub>95</sub>
<i>T. rubrum</i>	0.003	0.0005	0.02
<i>T. mentagrophytes</i>	0.003	0.002	0.04
<i>C. albicans</i> (酵母形)	12.5	0.014	0.63
<i>C. albicans</i> (菌糸形)	1.5	0.013	0.22

IC<sub>50</sub>, IC<sub>95</sub>: エルゴステロール合成過程における<sup>14</sup>C 酢酸取込みをそれぞれ50%及び95%抑制する濃度

(2) 薬効を裏付ける試験成績

抗真菌作用 (*in vitro*)

- ① テルビナフィンは広い抗真菌スペクトルをもち、皮膚糸状菌(トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エビデルモフィトン属)、カンジダ属、スポロトリックス属及び黒色真菌に対して優れた抗真菌活性が認められている。<sup>25~28)</sup>
- ② テルビナフィンは皮膚糸状菌 (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*) に対して0.001~0.01  $\mu\text{g/mL}$ の最小発育阻止濃度(MIC)を示す。<sup>28)</sup> また、*T. mentagrophytes* 発芽分生子に対し低濃度で明らかな殺真菌作用を示す。<sup>26)</sup>
- ③ テルビナフィンは*C. albicans* に対して0.098  $\mu\text{g/mL}$ 以上の濃度で酵母形から菌糸形への変換を阻止し、<sup>29)</sup> 1  $\mu\text{g/mL}$ 以上の濃度では酵母形増殖に対し静真菌作用を示す。<sup>30)</sup>



## 感受性 (MIC)

テルビナフィンの *in vitro* 感受性試験の結果は次のとおり。<sup>25, 28)</sup>

テルビナフィンの抗真菌作用：最小発育阻止濃度 (MIC)

菌 種	MIC (μg/mL)	菌 種	MIC (μg/mL)
皮膚糸状菌酵母類		酵母類	
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0.001 ~0.01	<i>Candida albicans</i> (酵母形)	6.25 ~ >128.0
<i>Trichophyton rubrum</i>	0.001 ~0.01	<i>Candida albicans</i> (菌糸形)	0.098 ~ 0.78
<i>Trichophyton verrucosum</i>	0.0015 ~0.006	<i>Candida parapsilosis</i>	0.1 ~ 3.13
<i>Microsporum canis</i>	0.005 ~0.01	<i>Candida guilliermondii</i>	6.25 ~100.0
<i>Microsporum gypseum</i>	0.005 ~0.01	<i>Cryptococcus neoformans</i>	0.25 ~ 2.0
<i>Microsporum persicolor</i>	0.002 ~0.003	<i>Malassezia furfur</i>	0.2 ~ 0.8
<i>Epidermophyton floccosum</i>	0.001 ~ <0.06		
糸状菌		二形性真菌類	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0.02 ~5.0	<i>Sporothrix schenckii</i>	≤0.05 ~2.0
<i>Aspergillus flavus</i>	0.01 ~0.5	<i>Histoplasma capsulatum</i>	≤0.05 ~0.2
<i>Aspergillus niger</i>	0.005 ~0.5	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	≤0.05 ~0.39
<i>Aspergillus terreus</i>	0.05 ~5.0		

## 抗真菌作用 (*in vivo*)

### ① *T. mentagrophytes* 感染モルモットに対する治療効果

*T. mentagrophytes* による背部感染モルモットに対し、テルビナフィン 2~8mg/kg を菌接種日から9日間、1日1回連日経口投与した結果、その治療効果は用量依存性を示し、2mg/kg 以上の用量で50%以上、6mg/kg では90%以上の皮膚症状改善と抗真菌学的効果が認められた。ED50は3mg/kgであった。<sup>31)</sup>

また、菌接種日の48時間後から9日間、1日1回経口投与した結果では、40mg/kgの投与で100%の抗真菌学的効果が認められ、ED50値は17.7mg/kgであった。

[社内資料]

一方、感染病変の出現が明らかに認められる菌接種後5日目から14日間、1日1回12.5~50mg/kgを経口投与した結果では、12.5mg/kgの投与で菌接種後11日目より皮膚症状の有意な改善が、25mg/kg投与で16日目に病変の完全消失が認められた。<sup>32)</sup>

### ② *M. canis* 感染モルモットに対する治療効果

*M. canis* による背部感染モルモットに対し、テルビナフィン 2.5~80mg/kg を菌接種日から9日間、1日1回連日経口投与した結果、用量依存的な皮膚症状改善ならびに抗真菌学的効果を示し、ED50は19mg/kgであった。<sup>31)</sup>

### ③ *T. mentagrophytes* 感染モルモットに対する効果の持続性

*T. mentagrophytes* 感染モルモットを用い、テルビナフィン 6.25及び12.5mg/kgを菌接種の48、24、8時間前に1回経口投与し、14日間観察した結果では、非投与群に比べて24時間前投与の発症陽性率の低下及び平均病変スコアの低下が認められ、本薬の経口投与による有効な抗菌作用の持続が24時間に及ぶことが示唆された。<sup>33)</sup>

## 耐性獲得試験

爪白癬患者由来の臨床分離株 *T. rubrum* 28株、*T. mentagrophytes* 8株の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した結果、保存菌株に対する MIC と同様にテルビナフィンに対する耐性を獲得している菌体は認められなかった。また、得られた臨床分離株をテルビナフィンの存在下で20代の継代培養を行った結果、テルビナフィンに対する MIC の上昇はなく耐性獲得は認められなかった。

[社内資料]

皮膚カンジダ症患者由来の *C. albicans* 臨床分離株8株を用い、20代に亘って継代培養を行った結果、いずれの株も本薬の感受性が1/10以下に低下することはなく、耐性菌は出現しなかった。<sup>34)</sup>

## VII. 薬物動態に関する項目

### VII-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

2.2±0.3 時間 (食後投与時)  
2.0±0.4 時間 (空腹時)

(3) 通常用量での血中濃度

#### 単回投与試験

健康成人 10 名にテルビナフィン錠 125mg を空腹時又は食後に単回経口投与した結果では、食後投与における未変化体の最高血漿中濃度(Cmax)は空腹時投与と比較して有意な増加(約 1.5 倍)を示した。

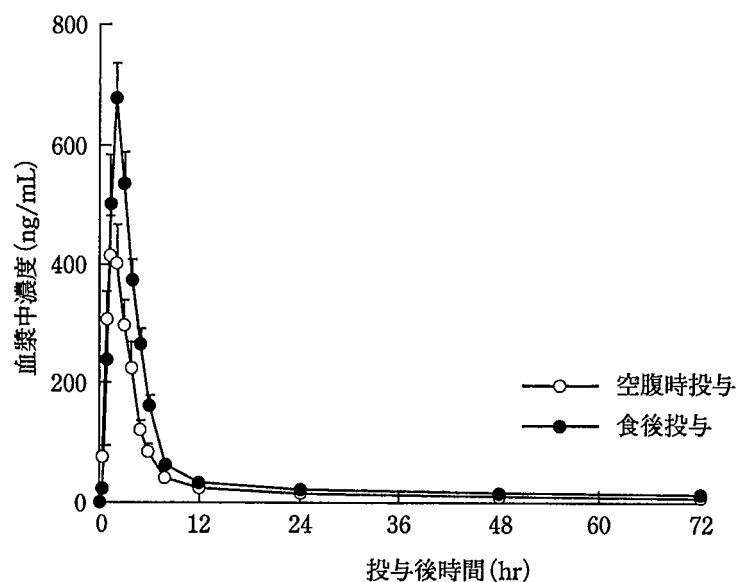
最高血中濃度到達時間(Tmax)はそれぞれ投与後約 2 時間で得られ、その後二相性に消失した。食後投与における Tmax 及びβ相半減期は空腹時に比べわずかに遅延がみられたものの有意差は認められなかった。

[社内資料]

#### 薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-72</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2β</sub> (hr)
空腹時投与	472±80	2.0±0.4	2,361±411	30.8±8.1
食後投与	725±103	2.2±0.3	3,572±499	39.9±7.1

平均値±標準誤差 (n=10)



[健康人に空腹時又は食後にテルビナフィン錠 125mg を単回経口投与した場合の血漿中未変化体濃度の推移]

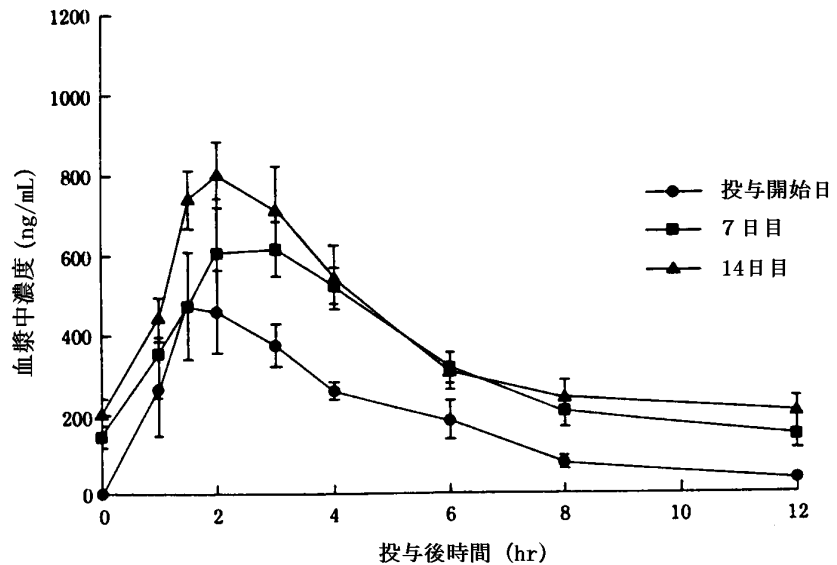
### 連続投与試験（第 I 相試験）

健康成人 6 名にテルビナフィン錠 125mg を朝夕 12 時間間隔で 1 日 2 回、14 日間連続経口投与し、投与開始日、7 日目及び 14 日目に血漿中濃度を測定した結果、T<sub>max</sub> はほとんど変動が認められなかった。C<sub>max</sub> と AUC については 14 日目でも上昇傾向がみられたが、統計的に有意差は認められなかった。<sup>22)</sup>

#### 薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0→12</sub> (ng·hr/mL)
投与開始日	563±86	2.25±0.42	2,195±244
7 日目	703±98	2.83±0.40	3,945±550
14 日目	873±71	2.50±0.41	4,655±615

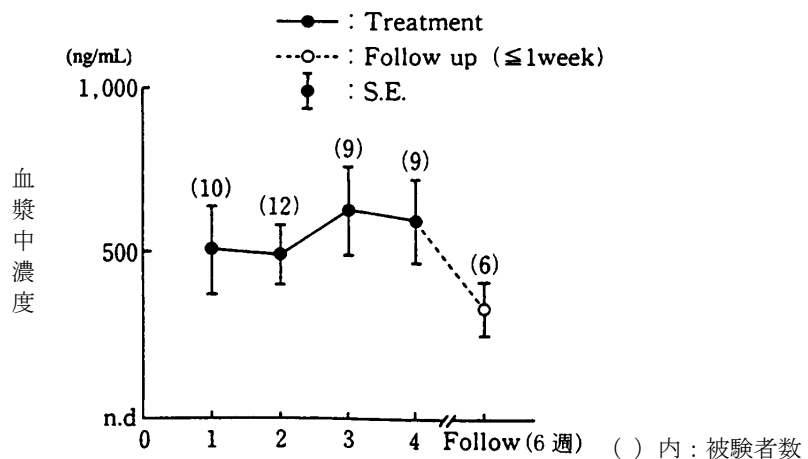
平均値±標準誤差 (n=6)



〔健康人にテルビナフィン錠 125mg を 1 日 2 回 14 日間連続経口投与した場合の血漿中未変化体濃度の推移〕

### 連続投与試験（第 II 相試験）

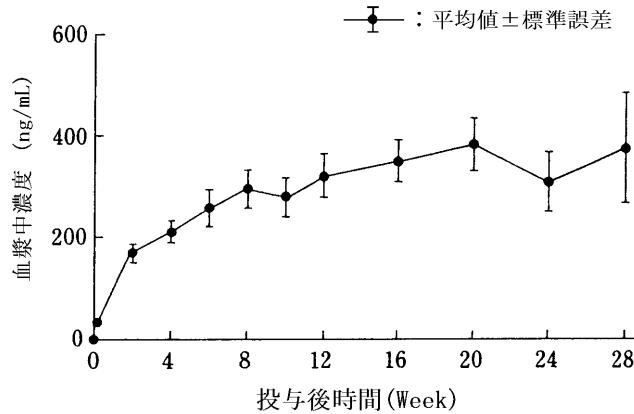
表在性皮膚真菌症患者 13 名にテルビナフィン錠 125mg を 1 日 2 回、4 週間連続経口投与し、トラフレベルの血漿中濃度を測定した結果では、個体間のバラツキが大きかったものの、平均値の推移は 1~4 週目の間ではほぼ同程度の値を示し、明らかな蓄積性は認められなかった。<sup>1)</sup>



〔表在性皮膚真菌症患者にテルビナフィン錠 125mg を 1 日 2 回、4 週間連続経口投与した場合の血漿中濃度の推移（平均値±標準誤差）〕

**連続投与試験（第Ⅲ相試験）**

爪白癬患者 31 名について、トラフレベルの血漿中濃度推移を測定した結果、血漿中濃度は投与 8～10 週までは徐々に増加し、10 週で  $280.3 \pm 40.4 \text{ ng/mL}$  に達した。10 週以降は個体間にバラツキがあるものの各個体内での変動は小さくほぼ同じ値で推移し、ほぼ投与 10 週で定常状態に達すると考えられた。<sup>35)</sup>



〔テルビナフィン錠 125mg を 1 日 1 錠連続経口投与した場合の血漿中未変化体濃度の推移 (n=31) 〕

更に上記症例のうち追跡可能であった 17 例（投与期間：28～49 週）に対して本剤中止後の血漿中濃度を測定し、社内解析した結果、血漿中半減期は 2.8 週（中央値）（最小 1.5 週～最大 28.9 週）と、単回投与時に比べ延長することが認められた。

**高齢者における薬物動態（外国人データ）**

健康の高齢者群 15 名（61～75 歳、平均 67.7 歳）及び若年者群 15 名（19～33 歳、平均 26.1 歳）にテルビナフィン錠 250mg を 1 日 1 回 15 日間連続経口投与し、薬物動態を比較検討した結果、第 15 日目では高齢者群の AUC 及び  $C_{0h}$ （トラフ濃度）が若年者群に比べ有意に高かったが、毒性の増強は示唆されず本剤の用量に影響する変動ではなかった。<sup>36)</sup>

〔薬物動態パラメータ（幾何平均値及び範囲）〕

		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>0h</sub> (ng/mL)
高齢者群 (n=15)	平均値	1,963	2.31	12,489	190
	範囲	1,307～2,824	1.3～6	8,277～24,904	125～473
若年者群 (n=15)	平均値	1,631	2.36	9,500*	119**
	範囲	1,101～3,655	1.3～4	6,086～18,953	51.5～244

\* p<0.05 , \*\* p<0.01

(4) 中毒症状を発現する  
血中濃度

該当資料なし

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

0.06±0.04 (hr<sup>-1</sup>)

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(3) 消失速度定数

0.22±0.006 (kel)

(4) クリアランス

0.95±0.20 (L/hr/kg)

(5) 分布容積	25±5 (L/kg)
(6) 血漿蛋白結合率	99.6% (限外ろ過法)
VII-3. 吸収	吸収率：70%以上 ( <sup>14</sup> C-テルビナフィン 250mg 単回投与、外国人データ) <sup>37)</sup>
VII-4. 分布	該当資料なし

<参考> 動物実験データ (ラット)

雄雌ラットに <sup>14</sup>C-テルビナフィン 5mg/kg を単回経口投与し、組織内分布を検討した結果、投与後 8 時間において血液及び血漿中濃度は雌雄ともに最高濃度を示し、組織では雌雄とも肝臓、脾臓及び褐色脂肪で高かった。投与後 24 時間では血液及び血漿中濃度は雌雄ともに減少し、組織内濃度は脂肪を除きほとんどが減少した。投与後 96 時間ではほとんどの組織で放射能は消失していたが、脂肪、褐色脂肪及び肝臓は、他の臓器と比較し放射能が高く、消失は緩徐であった。放射能の各組織への移行に性差は認められなかった。

[社内資料]

[<sup>14</sup>C-テルビナフィン 5mg/kg を雄雌ラットに単回経口投与した場合の組織内放射能濃度]

(単位：μg·eq/g or mL)

投与時間 組織	雄				雌			
	2hr	8hr	24hr	96hr	2hr	8hr	24hr	96hr
血液	0.49±0.10	0.88±0.13	0.25±0.04	0.05±0.01	0.53±0.10	1.73±0.45	0.25±0.12	0.03±0.00
血漿	0.84±0.19	1.45±0.20	0.39±0.07	0.05±0.01	0.87±0.15	2.72±0.69	0.36±0.18	0.03±0.00
血球	0.15±0.03	0.20±0.04	0.08±0.02	0.05±0.01	0.20±0.03	0.40±0.11	0.08±0.03	0.04±0.00
脳	0.13±0.04	0.12±0.02	0.04±0.01	0.04±0.01	0.15±0.02	0.12±0.07	0.06±0.01	0.05±0.01
下垂体	0.46±0.09	0.58±0.20	0.18±0.13	0.18±0.12	0.53±0.11	1.42±0.58	0.40±0.04	0.08±0.16
眼球	0.07±0.01	0.11±0.02	0.05±0.01	0.02±0.00	0.09±0.02	0.20±0.05	0.05±0.01	0.01±0.00
パルチン腺	0.47±0.12	1.17±0.29	0.68±0.17	0.06±0.03	0.54±0.09	2.77±1.11	0.72±0.31	0.06±0.01
顎下腺	0.44±0.12	0.59±0.10	0.18±0.06	0.03±0.01	0.41±0.08	1.17±0.48	0.15±0.06	0.03±0.00
甲状腺	0.41±0.08	0.71±0.18	0.17±0.13	0.15±0.10	0.75±0.26	1.24±0.51	0.56±0.15	0.12±0.18
胸腺	0.17±0.05	0.24±0.03	0.09±0.01	0.05±0.02	0.19±0.06	0.49±0.11	0.10±0.05	0.03±0.00
心臓	0.35±0.07	0.36±0.04	0.10±0.02	0.05±0.01	0.37±0.12	0.80±0.20	0.14±0.05	0.05±0.00
肺	0.32±0.06	0.38±0.06	0.13±0.02	0.06±0.01	0.42±0.09	0.98±0.25	0.18±0.06	0.04±0.01
肝臓	2.32±0.40	3.52±0.66	1.10±0.21	0.17±0.05	2.31±0.59	5.69±1.53	0.90±0.36	0.19±0.02
腎臓	0.75±0.12	0.90±0.05	0.29±0.09	0.09±0.02	0.78±0.13	1.69±0.42	0.29±0.10	0.11±0.01
副腎	0.82±0.18	0.72±0.11	0.21±0.05	0.10±0.05	0.88±0.24	0.52±0.16	0.32±0.11	0.06±0.01
脾臓	0.24±0.05	0.29±0.03	0.11±0.02	0.05±0.02	0.28±0.08	0.59±0.11	0.12±0.04	0.04±0.00
脾臓	1.03±0.40	3.22±0.54	1.13±0.31	0.12±0.05	1.02±0.35	5.24±0.37	1.14±0.41	0.08±0.02
褐色脂肪	0.79±0.20	3.02±0.39	1.72±0.56	0.27±0.14	1.32±0.50	7.01±3.23	2.04±1.00	0.12±0.05
脂肪	0.45±0.17	1.84±0.51	2.13±0.32	0.53±0.22	0.37±0.08	2.30±1.14	2.00±0.82	0.61±0.26
骨格筋	0.10±0.02	0.14±0.02	0.05±0.01	0.02±0.01	0.11±0.02	0.30±0.06	0.05±0.02	0.01±0.00
骨髄	0.28±0.09	0.42±0.06	0.17±0.05	0.07±0.02	0.34±0.08	0.72±0.34	0.25±0.15	0.04±0.03
腸間膜リンパ節	0.89±0.33	0.91±0.31	0.27±0.12	0.06±0.02	1.23±0.07	0.64±0.18	0.49±0.26	0.04±0.01
胃	3.10±1.74	1.44±0.68	0.24±0.08	0.04±0.01	7.02±1.65	0.98±0.11	0.15±0.08	0.03±0.01
小腸	2.19±0.24	1.44±0.29	0.45±0.14	0.05±0.01	4.97±1.15	9.30±2.75	0.38±0.22	0.04±0.01
大腸	0.78±0.05	2.38±0.43	0.64±0.08	0.06±0.01	0.30±0.10	2.60±2.12	0.56±0.33	0.05±0.01
胃内容物	1.44±1.29	0.75±0.56	0.21±0.20	0.00±0.00	0.99±0.73	0.11±0.04	0.11±0.10	0.00±0.00
小腸内容物	4.38±2.65	0.81±0.22	0.26±0.07	0.02±0.01	4.94±1.67	2.85±1.22	0.17±0.07	0.01±0.00
大腸内容物	2.25±1.88	3.01±0.96	0.37±0.06	0.01±0.00	0.22±0.37	1.21±1.13	0.31±0.15	0.01±0.00
皮膚	0.41±0.13	0.45±0.09	0.29±0.08	0.05±0.01	0.21±0.03	0.75±0.24	0.31±0.12	0.05±0.02
爪	7.71±4.80	2.04±0.67	1.14±1.05	1.29±0.07	2.49±0.36	3.14±0.49	1.79±0.26	0.79±1.00
精巣	0.12±0.03	0.37±0.04	0.12±0.02	0.03±0.01	-	-	-	-
精巣上体	0.17±0.04	0.44±0.08	0.19±0.04	0.05±0.01	-	-	-	-
前立腺	0.21±0.07	0.30±0.05	0.10±0.03	0.04±0.01	-	-	-	-
精のう	0.15±0.04	0.20±0.06	0.07±0.03	0.04±0.02	-	-	-	-
子宮	-	-	-	-	0.28±0.04	0.64±0.19	0.15±0.06	0.04±0.01
卵巣	-	-	-	-	0.55±0.10	1.46±0.17	0.23±0.10	0.07±0.02
残渣	-	-	-	-	0.11±0.02	0.20±0.07	0.08±0.06	0.03±0.01

平均値±標準偏差 (n=4)

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考> 動物実験データ (ラット)

ラットに <sup>14</sup>C-テルビナフィン 5mg/kg を単回経口投与した場合の血漿中濃度、脳内濃度ならびにこれらから算出した脳-血漿中濃度比の推移を示す。

[社内資料]

(単位: μg·eq/g or mL)

		2hr	8hr	24hr
雄	血漿中濃度	0.84±0.19	1.45±0.20	0.39±0.07
	脳内濃度	0.13±0.04	0.12±0.02	0.04±0.01
	脳-血漿中濃度比	12.5%	8.3%	10.3%
雌	血漿中濃度	0.87±0.15	2.72±0.69	0.36±0.18
	脳内濃度	0.15±0.02	0.12±0.07	0.06±0.01
	脳-血漿中濃度比	17.2%	4.4%	16.7%

平均値±標準偏差 (n=4)

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考> 動物実験データ (ラット)

妊娠 12 日目のラットに <sup>14</sup>C-テルビナフィン 5mg/kg を単回経口投与した場合、胎児の放射能濃度は投与後 8 時間で最高値を示し、同時点での母獣血漿中濃度の約 39%であった。その後、母獣の血漿からの放射能の消失は速やかであったが、胎児からの消失は緩徐であった。

[社内資料]

<sup>14</sup>C-テルビナフィン 5mg/kg を妊娠 12 日目の雌性ラットに単回経口投与した場合の組織内放射能濃度 (単位: μg·eq/g or mL)

下段 ( ) 内: 母獣血漿中濃度に対する比

	2hr	8hr	24hr	48hr
母獣血漿中濃度	0.81±0.25	1.74±0.50	0.35±0.10	0.07±0.03
胎児濃度	0.18±0.05 (22.2%)	0.69±0.21 (39.7%)	0.40±0.12 (114.3%)	0.17±0.07 (242.9%)

平均値±標準偏差 (n=4)

(3) 乳汁中への移行性

乳汁中に移行する

<外国人データ>

離乳期の健康女性 2 例に本剤 500mg を単回経口投与した結果では、乳汁中への総排泄量はそれぞれ 0.7mg 及び 0.2mg であった。<sup>38)</sup>

(4) 髄液への移行性

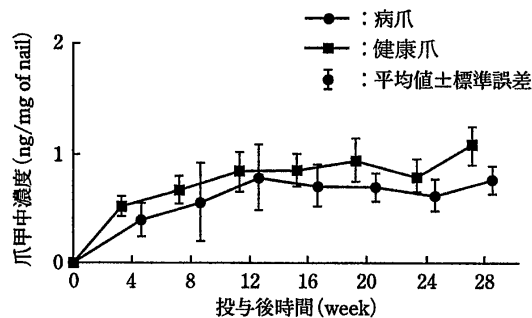
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

◆ 爪甲中濃度ならびに毛髪中濃度

爪白癬患者 34 例にテルビナフィン錠 125mg を 1 日 1 回 24 週間連続経口投与し、30 例の健康爪及び病爪について爪甲中濃度の推移を検討した。病爪のテルビナフィン濃度は投与 12 週まで徐々に増加し、12 週で 0.78±0.30ng/mg に達し、それ以降はほぼ同じ値で推移した。健康爪も病爪と同様な濃度推移を示した。

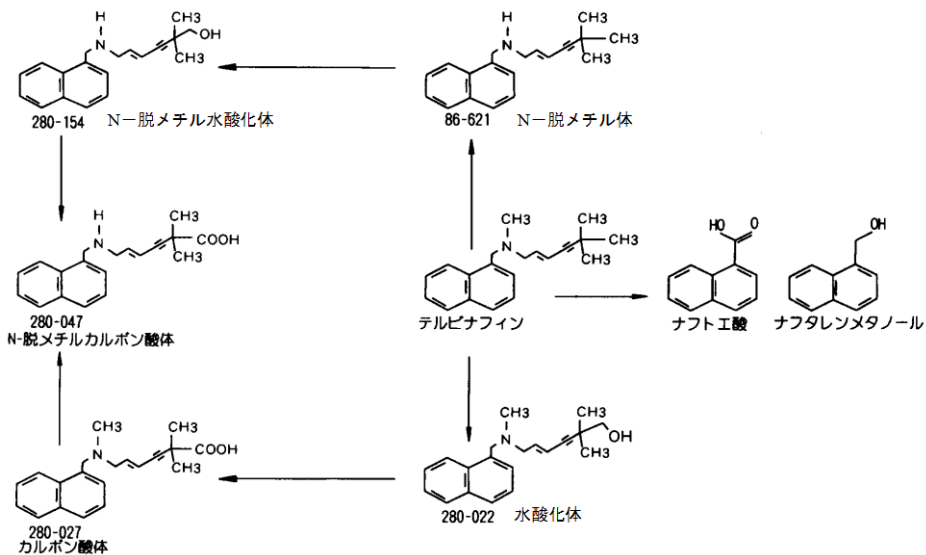
また、毛髪中への移行は 29 例について検討され、投与後 23~32 週でのテルビナフィン濃度は 3.14±0.34ng/mg (平均値±標準偏差) であった。<sup>35)</sup>



[テルビナフィン錠 125mg を 1 日 1 回 24 週間連続経口投与した場合の爪甲中濃度の推移 (n=30) ]

(1) 代謝部位及び代謝経路

- 1) 代謝部位：肝臓
- 2) 代謝経路：テルビナフィンでは現在 15 の代謝経路が同定されており、主な経路は①中央窒素原子の脱メチル化、②アルキル側鎖の酸化、③アレンオキシドの酸化である。<sup>37)</sup>



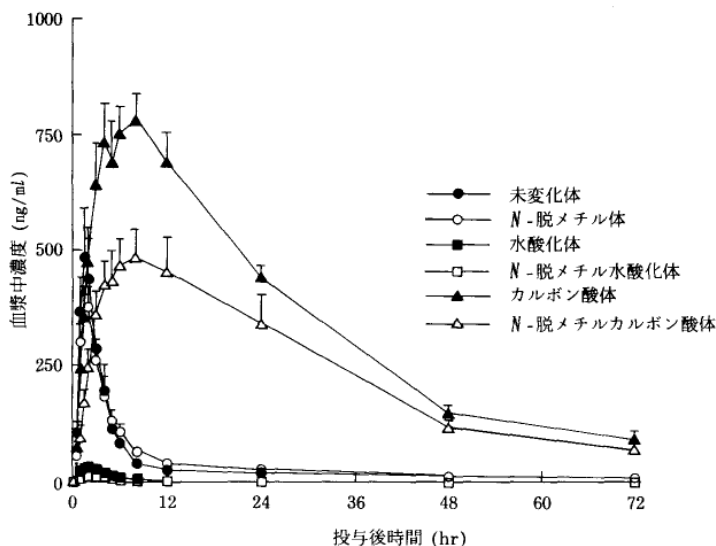
[テルビナフィン経口投与後のヒトにおける推定代謝経路]

◆ 血漿中代謝物

健康人 5 名にテルビナフィン錠 125mg を単回経口投与した場合の血漿中の主代謝物は、カルボン酸体、N-脱メチルカルボン酸体及びN-脱メチル体であった。

[社内資料]

[健康人にテルビナフィン錠 125mg を単回投与した場合の血漿中未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ (n=5) ]

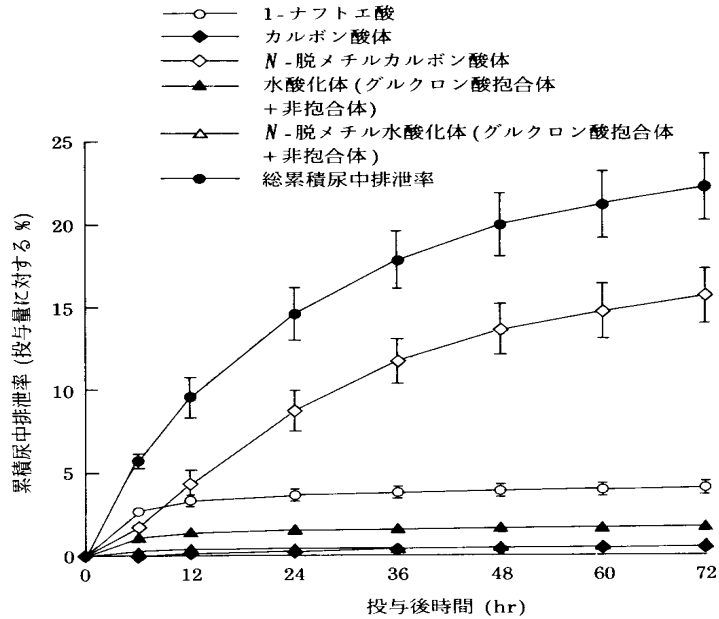


	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-72h</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
未変化体	1.5 ± 0.2	501 ± 95	2562 ± 575	38.9 ± 14.7
N-脱メチル体	1.7 ± 0.2	391 ± 50	2822 ± 445	34.9 ± 8.0
水酸化体	1.8 ± 0.3	34 ± 5	168 ± 20	3.2 ± 0.7
N-脱メチル水酸化体	2.1 ± 0.4	13 ± 1	55 ± 11	3.3 ± 0.2
カルボン酸体	7.0 ± 1.4	812 ± 58	24128 ± 1157	20.0 ± 2.4
N-脱メチルカルボン酸体	7.0 ± 1.4	502 ± 71	16911 ± 2564	21.1 ± 1.4

平均値 ± 標準誤差

◆ 尿中代謝物

健康人 5 名にテルビナフィン錠 125mg を単回経口投与した場合の、投与量に対する代謝物の累積尿中排泄率を下図に示す。尿中における主代謝物は N-脱メチルカルボン酸体で、尿中総排泄量の 50%以上を占めた。未変化体及び N-脱メチル体は検出されなかった。 [社内資料]



[健康人にテルビナフィン錠 125mg を単回経口投与した場合の累積尿中排泄率 平均値±標準誤差 (n=5)]

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

本剤は、*in vitro* の試験において主として肝代謝酵素チトクローム P450 の分子種 CYP2C9、CYP1A2、CYP3A4、CYP2C8、CYP2C19 によって代謝され、また CYP2D6 を阻害することが確認された。<sup>39)</sup>

(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

N-脱メチル体及び水酸化体が極めて弱い抗真菌活性を示すのみで、他の代謝物はほとんど活性を示さない。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

VII-6. 排泄

(1) 排泄部位

尿中及び糞中

(2) 排泄率

<外国人データ>

(3) 排泄速度

健康成人に <sup>14</sup>C-テルビナフィン 250mg を単回経口投与した場合、尿中排泄は総投与量の約 80%であり、残り 20%は糞中に排泄された。投与後 72 時間までに投与量の約 85%が排泄された。<sup>37)</sup>

◆ 腸肝循環について <参考> 動物実験データ (ラット)

ラットに <sup>14</sup>C-テルビナフィンを単回経口投与した場合、投与後 48 時間までに投与量の 24.5±1.5%が胆汁中に排泄された。また投与後 24 時間までに採取した胆汁を別のラットの十二指腸内に投与した場合、48 時間後までに投与量の 45.4±2.4%が胆汁中に、11.5±0.8%が尿中にそれぞれ排泄され、約 57%の放射能が再吸収されたと考えられた。

[社内資料]

VII-7. 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

### VIII-1. 警告内容とその理由

重篤な肝障害（肝不全、肝炎、胆汁うっ滞、黄疸等）及び汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。本剤を使用する場合には、投与前に肝機能検査及び血液検査を行い、本剤の投与中は随伴症状に注意し、定期的に肝機能検査及び血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。（「VIII-2. 禁忌」、「VIII-6. 重要な基本的注意」、「VIII-8. 副作用」の項参照）  
本剤の投与開始にあたっては、添付文書を熟読すること。

#### 〔解説〕

国内外で死亡例を含む重篤な肝障害及び血液障害が報告されていることを踏まえ、【警告】の項を設け、投与前に肝機能検査及び血液検査を行って検査値異常の有無を確認し、投与中は随伴症状の発現に注意を払うとともに定期的な肝機能検査及び血液検査を行って肝障害及び血液障害の発見に努めるよう注意を喚起している（副作用の詳細については「VIII-8. 副作用」の項参照）。さらに、本剤の投与開始にあたって添付文書を熟読し、添付文書に記載の安全対策を実施するなど本剤の適切な使用を求めている。

### VIII-2. 禁忌内容とその理由

1. 重篤な肝障害のある患者〔肝障害が増悪するおそれがある。〕（「VIII-8. 副作用」の項参照）
2. 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少等の血液障害のある患者〔血液障害が増悪するおそれがある。〕（「VIII-8. 副作用」の項参照）
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

#### 〔解説〕

1. 国内外で重篤な肝障害の報告があり、既に代償不全の肝硬変等の重篤な肝障害のある患者では、本剤投与により肝障害が更に悪化するおそれがあり、本剤投与に際しては肝障害の有無を確認することが重要である。
2. 国内外で汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少等の血液障害の報告があり、既にこれらの血液障害がある患者では、本剤投与により血液障害が更に悪化するおそれがあり、本剤投与に際しては血液障害の有無を確認することが重要である。
3. 本剤の有効成分又は添加物による過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与によりアレルギー症状を呈する可能性が高いため禁忌である。

### VIII-3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「V-1. 効能又は効果」の項を参照すること。

### VIII-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V-2. 用法及び用量」の項を参照すること。

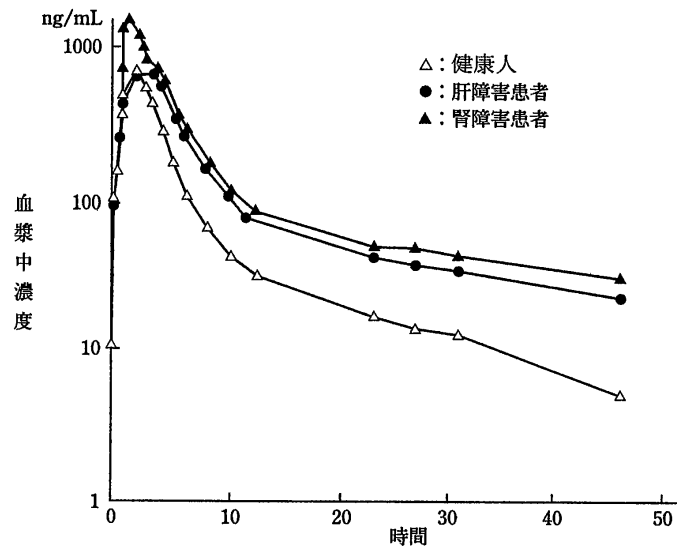
### VIII-5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 肝障害のある患者〔慢性もしくは活動性等の肝疾患を有する患者は肝障害が増悪するおそれがあるので、本剤の投与中は頻回に肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。（VIII-8. 「副作用」の項参照）〕
- (2) 腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕
- (3) 高齢者（VIII-9. 「高齢者への投与」の項参照）

#### 〔解説〕

- (1) 国内外で重篤な肝障害の報告があり、慢性もしくは活動性等の肝疾患を有する患者では、本剤投与により肝障害が増悪するおそれがある。本剤を肝障害のある患者に使用する場合には、頻回に肝機能検査を行い、あわせて随伴症状の発現の有無を確認するなど、観察を十分に行い、肝障害の増悪の防止に努めなければならない。本剤は主として肝で代謝されるため、肝機能が低下している患者における本剤の代謝の遅延が報告されており、この点でも注意を要する。

- (2) 本剤の主代謝経路は肝であるが、腎機能が低下している患者に投与した場合、排泄が遅延して高い血中濃度が持続するおそれがある（下図参照）。<sup>40)</sup> 腎障害のある患者への本剤の使用については、有効性及び安全性に関する臨床研究が十分に行われていない、用量調節の方法も確立していない。



〔健康人、肝障害患者及び腎障害患者にテルビナフィン錠 250mg を単回経口投与後の血漿中濃度の推移（外国人データ、n=12）〕

- (3) 記載どおり

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) **重篤な肝障害**（肝不全、肝炎、胆汁うっ滞、黄疸等）があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。重篤な肝障害は主に投与開始後 2 ヶ月以内にあらわれるので、投与開始後 2 ヶ月間は月 1 回の肝機能検査を行うこと。また、その後も定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。（VIII-8. 「副作用」の項参照）
- (2) **汎血球減少、無顆粒球症及び血小板減少**があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うなど観察を十分に行うこと。（VIII-8. 「副作用」の項参照）
- (3) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、急性全身性発疹性膿疱症、紅皮症（剥脱性皮膚炎）**があらわれることがあるので、本剤の投与中は観察を十分に行うこと。（VIII-8. 「副作用」の項参照）
- (4) 本剤の投与は、皮膚真菌症の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ投与すること。
- (5) 本剤の投与にあたっては、添付文書を熟読し、本剤の副作用について患者に十分説明するとともに、異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡するよう指示するなど注意を喚起すること。
- (6) 眠気、めまい・ふらつき等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

〔解説〕

- (1) 自発報告、使用成績調査、特定使用成績調査、文献報告等により国内で収集した本剤投与中の重篤な肝胆道系障害は、約 85%が投与開始後 8 週間以内（投与後 4 週間以内は約 35%）にあらわれている。「警告」では投与中の定期的な肝機能検査を求めている。ここではより具体的に投与開始後 2 ヶ月間は月 1 回の肝機能検査を行うこととしている。その後も定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこととしている。
- (2) 自発報告、使用成績調査、特定使用成績調査、文献報告等により国内で収集した本剤投与中の重篤な血液障害は、約 75%が投与開始後 12 週間以内（8 週間以内は約 65%、4 週間以内は約 40%）にあらわれている。「警告」では投与中の定期的な血液検査を求めている。ここでも具体的な検査実施時期は記載されていないが、特に投与開始後 3 ヶ月間は月 1 回の血液検査が推奨される。

- (3) 記載どおり

- (4)本剤の投与は、皮膚真菌症の治療に十分な経験を持つ医師が、直接鏡検等で皮膚真菌症であることを正確に診断し、罹患部位、重症度及び感染の範囲より本剤の内服が適切と判断した患者にのみ行われるべきである。
- (5)本剤の投与開始の際には、添付文書に記載の副作用について患者に十分説明し、定期的な臨床検査の必要性を説くとともに、異常な症状、特に重篤な副作用の初期症状が認められた場合には速やかに主治医に連絡するよう指示するなど、患者の協力の下で本剤の安全な使用に努める必要がある。
- (6)記載どおり

VIII-7. 相互作用

- (1)併用禁忌とその理由
- (2)併用注意とその理由

本剤は、主として肝代謝酵素チトクローム P450 の分子種 CYP2C9、CYP1A2、CYP3A4、CYP2C8、CYP2C19 によって代謝され、また CYP2D6 を阻害する。  
該当しない

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シメチジン フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	これらの薬剤によるチトクローム P-450 の抑制により本剤の代謝が遅延する。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	リファンピシンによる肝代謝酵素の誘導により、本剤の代謝が促進される。
三環系抗うつ剤 イミプラミン ノリトリプチリン アミトリプチリン マプロチリン デキストロメトルファン	これらの薬剤又はその活性代謝物の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤の CYP2D6 の阻害により、これらの薬剤又はその活性代謝物の代謝が遅延する。
黄体・卵胞ホルモン 混合製剤 経口避妊薬等	月経異常があらわれたとの報告があるので注意すること。	機序不明。
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が低下したとの報告があるので、併用する場合にはシクロスポリンの血中濃度を参考にシクロスポリンの投与量を調節すること。 特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	機序不明。

[解説]

①薬物代謝酵素を介する相互作用

本剤は CYP450 (CYP2C9、CYP1A2、CYP3A4、CYP2C8、CYP2C19) により代謝を受けるため、CYP450 の活性を阻害するシメチジンとの併用により本剤の代謝が遅延する。一方、肝代謝酵素を誘導するリファンピシンとの併用では本剤の代謝が促進される。また、本剤は CYP2D6 を阻害することから、CYP2D6 で代謝を受けるとされる三環系抗うつ剤 (イミプラミン、ノリトリプチリン、アミトリプチリン) やデキストロメトルファンとの併用によりこれらの薬剤又はその活性代謝物の代謝が遅延する。

②その他の相互作用

相互作用の機序は不明であるが、海外で本剤を黄体・卵胞ホルモン混合製剤と併用した場合に月経異常がみられたとする報告、シクロスポリンと併用した場合にシクロスポリンの血中濃度が低下したとする報告がある。本剤とシクロスポリンを併用する場合にはシクロスポリンの血中濃度を参考にその投与量を調節する必要があり、特に移植患者では拒絶反応の発現に注意する。

<シメチジンの報告>

健康人 12 名を対象として、テルビナフィン錠 250mg とシメチジン 400mg×2/日を 5 日間併用投与し、本剤 250mg のみを経口投与したコントロールと薬物動態を比較した結果、Cmax は殆ど変化が認められなかったが、本剤の AUC は約 30%増加した。<sup>40)</sup>

<フルコナゾールの報告>

フルコナゾールが CYPCC9 および CYP3A4 とも阻害するため、テルビナフィンの Cmax を 52%、AUC を 69% 上昇させた。

<リファンピシンの報告>

健康人 12 名を対象として、リファンピシン 600mg/日を 6 日間投与後にテルビナフィン錠 250mg を経口投与し、本剤 250mg のみを経口投与したコントロールと薬物動態を比較した結果、本剤の Cmax 及び AUC は約 1/2 に低下した。<sup>40)</sup>

<三環系抗うつ剤の報告>

・イミプラミン

健康人にデシプラミン（イミプラミンの活性代謝物）50mg を単独経口投与及びテルビナフィン錠 250 mg/日併用投与時の薬物動態を検討した結果、デシプラミンの Cmax、AUC はテルビナフィン投与前と比較しそれぞれ約 1.9 倍、5 倍に上昇した。<sup>41)</sup>

・ノルトリプチリン

うつ病でノルトリプチリン 75 mg、バルプロ酸 1,500 mg を服用中の患者が、爪真菌症治療のためテルビナフィン錠 250 mg の投与開始 1 ヶ月後、振戦、便秘、言語障害、協調運動障害が出現。テルビナフィン投与中止後数日で症状は軽快。この間、ノルトリプチリンの血清中濃度は、最高でテルビナフィン開始前の約 2.8 倍に上昇した。<sup>42)</sup>

・アミトリプチリン

統合失調感情障害でアミトリプチリン 75 mg、オランザピン 15 mg、バルプロ酸 1,200 mg を 3 年間服用中の患者が、爪真菌症治療のためテルビナフィン錠 250 mg 投与開始 1 ヶ月後に、高度の口渇、悪心、めまいを発現。アミノトリプチンとノルトリプチリンの血清中濃度は、テルビナフィン投与開始 2 ヶ月後に大幅に上昇していた。<sup>43)</sup>

<マプロチリン>

具体的な報告はないが、三環系抗うつ薬と同様にテルビナフィンの CYP2D6 の阻害によりマプロチリンの血中濃度が上昇する可能性がある。

<デキストロメトर्फアン>

健康人 9 名 [CYP2D6 のフェノタイプの extensive metabolizer (EM) 6 名、ジェノタイプの poor metabolizer (PM) 3 名] を対象として、テルビナフィン錠 250mg 投与前後のデキストロメトर्फアンとその代謝物を測定した。テルビナフィン投与後、EM では全員の尿中デキストロメトर्फアンとその代謝物の比が著しく上昇し（平均 97 倍）、PM では、有意な変化はみられなかった。<sup>44)</sup>

<黄体・卵胞ホルモン混合製剤>

本剤と黄体・卵胞ホルモン混合製剤（経口避妊薬）を併用している患者で月経異常が報告されている。なお、その発現頻度は、経口避妊薬を単独で服用している患者における月経異常の発現頻度の範囲内にとどまるとの報告もある。<sup>45)</sup>

<シクロスポリン>

健康人 20 名を対象として、シクロスポリン 300mg/日単独投与時とテルビナフィン 250 mg/日併用経口投与時の薬物動態を比較した結果、シクロスポリンの平均最高血中濃度及び平均 AUC は、単独投与時ではそれぞれ 958  $\mu$ g/L、4,207  $\mu$ g/L/h、テルビナフィン併用時では 822  $\mu$ g/L、3,665  $\mu$ g/L/h であった。<sup>46)</sup>

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までの調査 767 例中、何らかの副作用（自他覚症状又は臨床検査値異常）が報告されたのは 81 例（10.56%）であった。主な自他覚症状は、胃部不快感 29 件（3.78%）、下痢 15 件（1.96%）、悪心 14 件（1.83%）、腹痛 13 件（1.69%）、胃部膨満感 10 件（1.30%）、めまい 8 件（1.04%）、発疹 7 件（0.91%）、頭痛 6 件（0.78%）、食欲不振 4 件（0.52%）等であった。また、主な臨床検査値異常は、AST(GOT)上昇 13 件（1.69%）、ALT(GPT)上昇 12 件（1.56%）、 $\gamma$ -GTP 上昇 8 件（1.04%）、LDH 上昇 5 件（0.65%）等であった。

市販後の使用成績調査 6,929 例中、何らかの副作用（自他覚症状又は臨床検査値異常）が報告されたのは 825 例（11.91%）であった。主な自他覚症状は、胃部不快感 114 件（1.65%）、肝障害・肝機能異常等の肝胆道系障害 106 件（1.53%）、腹痛 53 件（0.76%）、悪心 37 件（0.53%）等であった。また、主な臨床検査値異常は、白血球減少 90 件（1.30%）、 $\gamma$ -GTP 上昇 72 件（1.04%）、貧血 62 件（0.89%）、ALT(GPT)上昇 51 件（0.74%）、LDH 上昇 42 件（0.61%）等であった。

（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

1) 重大な副作用と初期症状

- 1) **重篤な肝障害**（肝不全、肝炎、胆汁うっ滞、黄疸等）（0.01％）：発疹、皮膚そう痒感、発熱、悪心・嘔吐、食欲不振、けん怠感等の随伴症状に注意するとともに、投与開始後 2 ヶ月間は月 1 回の肝機能検査を行うこと。また、その後も定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少**（いずれも頻度不明）：咽頭炎、発熱、リンパ節腫脹、紫斑、皮下出血等の随伴症状に注意し、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、**皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson 症候群）、**急性全身性発疹性膿疱症、紅皮症**（剥脱性皮膚炎）（いずれも頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性全身性発疹性膿疱症、紅皮症（剥脱性皮膚炎）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **横紋筋融解症**（頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **ショック、アナフィラキシー**（いずれも頻度不明）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **薬剤性過敏症症候群**（頻度不明）：初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
- 7) **亜急性皮膚エリテマトーデス**（頻度不明）：亜急性皮膚エリテマトーデスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〔解説〕

1) **重篤な肝障害**（肝不全、肝炎、胆汁うっ滞、黄疸等）

肝胆道系の障害（主として胆汁うっ滞）が起ることがあり、非常にまれに、死亡や肝移植に至ることもある重篤な肝不全の報告がある。肝障害は、肝疾患の既往の有無にかかわらず起る。多くの肝不全の例では、高度の全身的な基礎疾患を有していて、本剤の服用との因果関係は明確でない。本剤による肝障害の発症機序は明らかではない。

<重篤な肝障害の発現傾向と転帰>

自発報告、使用成績調査、特定使用成績調査、文献報告等により国内で収集した本剤投与中の重篤な肝胆道系障害は、約 85%が投与開始後 8 週間以内にあらわれている（4 週間以内では約 35%）。主な随伴症状はけん怠感、食欲不振、黄疸、発熱であったが、そう痒、褐色尿、悪心等を伴う例も認められた。重篤な肝障害の多くは投与中止及び治療により改善し、症状発現後 8 週以内に約 80%（4 週以内は約 50%）が回復したが、回復までに 12 週以上の期間を要した症例も認められた。

<重篤な肝障害を回避するための対処法>

本剤投与中は発疹、皮膚そう痒感、発熱、悪心・嘔吐、食欲不振、けん怠感、右上腹部痛、黄疸、褐色尿、白色便等の随伴症状を注意深く観察するとともに、肝機能検査を投与前、投与開始後 2 ヶ月間は月 1 回行い、その後も定期的に肝機能検査を実施する。また、患者には異常な症状が認められた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指示し、重篤な副作用の初期症状の検出に努める。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

## 2) 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少

発症機序は明らかではないが、本剤投与中の患者で血液障害が起ることがあり、非常にまれに死亡に至った例も報告されている。

### <重篤な血液障害の発現傾向と転帰>

自発報告、使用成績調査、特定使用成績調査、文献報告等により国内で収集した本剤投与中の重篤な血液障害は、約 75%が投与開始後 12 週間以内（8 週間以内は約 65%、4 週間以内は約 40%）にあらわれている。主な随伴症状は、汎血球減少ではけん怠感、白血球減少では上気道感染、発熱、疲労、フレグモーネ、血小板減少では皮下出血、易出血、血尿等であった。重篤な血液障害の多くは投与中止及び治療により改善し、症状発現後 8 週以内に約 85%（4 週以内は約 70%）が回復したが、回復までに 12 週以上の期間を要した症例も認められた。

### <重篤な血液障害を回避するための対処法>

本剤投与中は好中球減少に伴う感染症症状（咽頭炎、発熱、リンパ節腫脹）、血小板減少に伴う出血症状（紫斑、皮下出血）等の随伴症状の発現の有無を注意深く観察するとともに、定期的（具体的な検査実施時期は記載されていないが、特に投与開始 3 ヶ月については月 1 回の検査が推奨される）に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行う。また、患者には異常な症状が認められた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指示し、重篤な副作用の初期症状の検出に努める。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

## 3) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、急性全身性発疹性膿疱症、紅皮症（剥脱性皮膚炎）

本剤による中毒性表皮壊死融解症（TEN）及び皮膚粘膜眼症候群（SJS）の発症機序は明らかではない。急性全身性発疹性膿疱症（acute generalized exanthematous pustulosis）は、汎発性に紅斑上に径 5mm 以下の非毛孔性小膿疱多発、発熱、好中球増加などの特徴を示し、原因は薬剤（抗生剤等）の他、感染症の関与も考えられている。なお、一般に薬剤性の紅皮症（剥脱性皮膚炎）は全身の皮膚が潮紅し、鱗屑を伴うようになったもので、多形紅斑型の薬疹や薬剤性過敏症候群などから移行する場合が多い。

### <重篤な皮膚症状の発現傾向と転帰>

自発報告、使用成績調査、特定使用成績調査、文献報告等により国内で収集した本剤投与中の重篤な皮膚症状は、約 75%が投与開始後 4 週間以内にあらわれている。重篤な皮膚症状の多くは投与中止及び治療により改善し、症状発現後 4 週以内に約 70%が回復した。

### <重篤な皮膚症状を回避するための対処法>

本剤の投与初期は観察を十分に行い、進行性の発疹があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

## 4) 横紋筋融解症

発症機序は明らかではないが、国内で本剤投与中の横紋筋融解症の報告があり、記載している。本剤投与中には四肢の脱力、腫脹、しびれ、痛み、赤褐色尿（ミオグロビン尿）、無尿、乏尿、筋痛、筋力低下等の随伴症状や CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等の臨床検査値に十分に注意し、異常があらわれた場合には投与を中止して適切な処置を行う。

5) ショック、アナフィラキシー

本剤によるショック、アナフィラキシーの発症機序は明らかではないが、一般にアナフィラキシーは IgE 抗体を介する即時型の抗原抗体反応（I型アレルギー）または、IgE 抗体を介さずに種々のケミカルメディエーターを遊離することにより惹起される反応である。本剤でのアナフィラキシーとして報告された症例はいずれも血圧低下等のショック状態までは至っていないが、ショック準備状態（プレショック）が認められた症例が見られている。

6) 薬剤性過敏症症候群

本剤による薬剤性過敏症症候群の発症機序は明らかではないが、国内で本剤投与中の薬剤性過敏症症候群の報告<sup>47)</sup>があり、記載している。

参考) 薬剤性過敏症症候群は、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）と並ぶ重症型の薬疹である。発熱を伴って全身に紅斑丘疹や多形紅斑がみられ、進行すると紅皮症となる。通常粘膜疹は伴わないか軽度であるが、ときに口腔粘膜のびらんを認める。また、全身のリンパ節腫脹、肝機能障害をはじめとする臓器障害、末梢白血球異常（白血球増多、好酸球増多、異型リンパ球の出現）がみられる。

比較的限られた医薬品が原因となり、また、通常の薬疹とは異なり、原因医薬品の投与後 2 週間以上経過してから発症することが多く、原因医薬品を中止した後も進行し、軽快するまで 1 ヶ月以上の経過を要することがしばしば認められる。経過中に HHV-6 の再活性化をみる。確立された標準治療はないが、原因薬剤の中止後ステロイドの投与が必要となる場合が多い。

7) 亜急性皮膚エリテマトーデス

本剤による亜急性皮膚エリテマトーデスの発症機序は明らかではないが、海外で本剤投与中の亜急性皮膚エリテマトーデスの報告があり、記載している。

参考) 亜急性皮膚エリテマトーデス（SCLE）とは

亜急性皮膚エリテマトーデスは、全身性エリテマトーデス（SLE）にみられる皮疹（皮膚紅斑性狼瘡）の一種で、慢性皮膚エリテマトーデス（円板状紅斑性狼瘡、DLE）と、急性皮膚エリテマトーデス（蝶型紅斑、急性型 SLE の丘疹紅斑）の間に位置する。皮疹は環状、多環状または乾癬に類似し軽度の鱗屑を伴う丘疹落屑性の病変が、露光部を中心に顔、腕、体幹に生じる。いずれも瘢痕を残すことなく治癒するが、再発性である。本症患者の約 1/3 が SLE の診断基準を満たす。軽度の全身症状（関節痛、発熱など）を認めることがあるが、重篤な腎症状や中枢神経症状は少ない。多くの例で抗核抗体陽性であり、抗 SS-A（抗 Ro）抗体、抗 SS-B（抗 La）抗体の出現頻度が高いことが特徴的である。近年、薬剤誘発性 SCLE の存在が指摘されている。治療はステロイド外用もしくは少量内服が中心となる。

2) その他の副作用

	頻度不明	1%~5%未満	0.1%~1%未満	0.1%未満
過敏症 <sup>注)</sup>	乾癬様発疹、血清病様反応	—	発疹、蕁麻疹、そう痒感、紅斑	光線過敏性反応、顔面浮腫、リンパ節腫脹、多形紅斑、水疱性皮膚炎
筋・骨格系	関節痛	—	—	筋肉痛
肝 臓	—	γ-GTP 上昇	AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、ALP の上昇	—
血 液	—	白血球減少	貧血	—
消化器	胃炎	胃部不快感	腹痛、悪心、下痢、胃部膨満感、食欲不振、口渇	嘔吐、舌炎
精神神経系	錯感覚、感覚鈍麻、不安、抑うつ	—	めまい、ふらつき、頭痛、眠気	注意力低下、不眠、しびれ
泌尿器	—	—	BUN 上昇	頻尿
感覚器	嗅覚異常、聴覚障害、聴力低下、霧視、視力低下	—	味覚異常・味覚消失	耳鳴
その他	乾癬、血管炎、インフルエンザ様疾患、体重減少	—	トリグリセライド上昇、総コレステロール上昇、疲労・けん怠感	動悸、浮腫、月経異常、脱毛、発熱、CK (CPK) 上昇

注) 投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 項目別副作用発現頻度  
及び臨床検査値異常一  
覧

ラミシール錠 125mg の承認時まで及び再審査終了時までの集計での副作用の種類別発現  
頻度は下表のとおりである。

〔副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（その1）〕

	承認時迄 の状況	使用成績 調査の累計	合計		承認時迄 の状況	使用成績 調査の累計	合計
調査施設数	54	977	1,014	心臓障害	0 (0.00)	6 (0.09)	6 (0.08)
調査症例数	767	6,929	7,696	不整脈NOS	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
副作用等の発現例数	81	825	906	動悸	0 (0.00)	5 (0.07)	5 (0.06)
副作用等の発現件数	172	1,153	1,325	血管障害	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
副作用等の発現症例率	10.56%	11.91%	11.77%	末梢冷感	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
感染症および寄生虫症	0 (0.00)	4 (0.06)	4 (0.05)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.00)	6 (0.09)	6 (0.08)
鼻咽頭炎	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	咳嗽	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
肺炎NOS	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	喉頭痛	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
股部白癬	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	咽喉頭疼痛	0 (0.00)	6 (0.09)	6 (0.08)
カボジ水痘様発疹	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	鼻漏	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	胃腸障害	44 (5.74)	236 (3.41)	280 (3.64)
胃癌NOS	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	腹部不快感	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
血液およびリンパ系障害	0 (0.00)	21 (0.30)	21 (0.27)	胃不快感	28 (3.65)	90 (1.30)	118 (1.53)
貧血NOS	0 (0.00)	15 (0.22)	15 (0.19)	心窩部不快感	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
低色素性貧血	0 (0.00)	2 (0.03)	2 (0.03)	消化不良	0 (0.00)	9 (0.13)	9 (0.12)
リンパ節症	0 (0.00)	3 (0.04)	3 (0.04)	消化器不調	1 (0.13)	13 (0.19)	14 (0.18)
汎血球減少症	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	腹部膨満	10 (1.30)	5 (0.07)	15 (0.19)
内分泌障害	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	下腹部痛	0 (0.00)	2 (0.03)	2 (0.03)
甲状腺機能低下症	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	腹痛NOS	13 (1.69)	22 (0.32)	35 (0.45)
代謝および栄養障害	4 (0.52)	8 (0.12)	12 (0.16)	上腹部痛	0 (0.00)	29 (0.42)	29 (0.38)
食欲不振	4 (0.52)	6 (0.09)	10 (0.13)	便秘	1 (0.13)	6 (0.09)	7 (0.09)
高脂血症NOS	0 (0.00)	2 (0.03)	2 (0.03)	下痢NOS	14 (1.83)	16 (0.23)	30 (0.39)
精神障害	1 (0.13)	1 (0.01)	2 (0.03)	軟便	1 (0.13)	2 (0.03)	3 (0.04)
不眠症	1 (0.13)	0 (0.00)	1 (0.01)	水様便	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
精神分裂病NOS	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	胃潰瘍	0 (0.00)	2 (0.03)	2 (0.03)
神経系障害	14 (1.83)	57 (0.82)	71 (0.92)	胃炎NOS	0 (0.00)	6 (0.09)	6 (0.08)
味覚消失	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	胃腸障害NOS	0 (0.00)	3 (0.04)	3 (0.04)
味覚異常	2 (0.26)	8 (0.12)	10 (0.13)	胃腸出血NOS	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
注意力障害	1 (0.13)	1 (0.01)	2 (0.03)	歯肉出血	1 (0.13)	0 (0.00)	1 (0.01)
浮動性めまい	8 (1.04)	20 (0.29)	28 (0.36)	舌炎	0 (0.00)	2 (0.03)	2 (0.03)
頭痛	6 (0.78)	15 (0.22)	21 (0.27)	痔核	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
感覚減退	0 (0.00)	2 (0.03)	2 (0.03)	悪心	14 (1.83)	37 (0.53)	51 (0.66)
神経痛NOS	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	嘔吐NOS	0 (0.00)	6 (0.09)	6 (0.08)
錯感覚	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	口腔内不快感	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
口の錯感覚	1 (0.13)	3 (0.04)	4 (0.05)	アフタ性口内炎	0 (0.00)	2 (0.03)	2 (0.03)
傾眠	2 (0.26)	9 (0.13)	11 (0.14)	口内炎	0 (0.00)	2 (0.03)	2 (0.03)
肋間神経痛	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	口唇のひび割れ	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
眼障害	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	肝胆道系障害	0 (0.00)	88 (1.27)	88 (1.14)
眼瞼浮腫	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	肝障害NOS	0 (0.00)	23 (0.33)	23 (0.30)
耳および迷路障害	0 (0.00)	3 (0.04)	3 (0.04)	肝機能異常NOS	0 (0.00)	62 (0.89)	62 (0.81)
ろうNOS	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	急性肝炎	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
耳鳴	0 (0.00)	4 (0.06)	4 (0.05)	肝炎NOS	0 (0.00)	2 (0.03)	2 (0.03)

( ): %



〔副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（その2）〕

	承認時迄 の状況	使用成績 調査の累計	合計		承認時迄 の状況	使用成績 調査の累計	合計
皮膚および皮下組織障害	10 (1.30)	78 (1.13)	88 (1.14)	臨床検査	18 (2.35)	373 (5.38)	391 (5.08)
ざ瘡NOS	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	肝機能検査値異常	0 (0.00)	14 (0.20)	14 (0.18)
円形脱毛症	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	抱合ビリルビン増加	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
アトピー性皮膚炎	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	血中ビリルビン増加	0 (0.00)	2 (0.03)	2 (0.03)
水疱性皮膚炎	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	ALT(GPT)増加	12 (1.56)	51 (0.74)	63 (0.82)
剥脱性皮膚炎NOS	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	AST(GOT)増加	13 (1.69)	31 (0.45)	44 (0.57)
薬剤性皮膚炎	0 (0.00)	3 (0.04)	3 (0.04)	γ-GTP増加	8 (1.04)	72 (1.04)	80 (1.04)
湿疹	0 (0.00)	2 (0.03)	2 (0.03)	Al-P減少	0 (0.00)	3 (0.04)	3 (0.04)
貨幣状湿疹	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	Al-P増加	2 (0.26)	19 (0.27)	21 (0.27)
発疹	3 (0.39)	7 (0.10)	10 (0.13)	LDH減少	0 (0.00)	2 (0.03)	2 (0.03)
汗疱	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	LDH増加	5 (0.65)	42 (0.61)	47 (0.61)
丘疹	1 (0.13)	1 (0.01)	2 (0.03)	血中コリンエステラーゼ減少	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
そう痒性皮疹	3 (0.39)	3 (0.04)	6 (0.08)	血中コリンエステラーゼ増加	0 (0.00)	2 (0.03)	2 (0.03)
皮膚落屑NOS	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	血中アルブミン減少	0 (0.00)	5 (0.07)	5 (0.06)
中毒性皮疹	0 (0.00)	9 (0.13)	9 (0.12)	血中コレステロール減少	0 (0.00)	2 (0.03)	2 (0.03)
皮膚乾燥	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	血中コレステロール増加	0 (0.00)	29 (0.42)	29 (0.38)
紅斑	1 (0.13)	11 (0.16)	12 (0.16)	血中トリグリセリド減少	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
多形紅斑	1 (0.13)	1 (0.01)	2 (0.03)	血中トリグリセリド増加	0 (0.00)	21 (0.30)	21 (0.27)
顔面浮腫	0 (0.00)	2 (0.03)	2 (0.03)	CK(CPK)増加	1 (0.13)	0 (0.00)	1 (0.01)
顔面腫脹	0 (0.00)	2 (0.03)	2 (0.03)	血中クレアチニン減少	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
光線過敏性皮疹	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	血中クレアチニン増加	0 (0.00)	5 (0.07)	5 (0.06)
光線過敏性反応NOS	0 (0.00)	3 (0.04)	3 (0.04)	BUN減少	0 (0.00)	2 (0.03)	2 (0.03)
光線性皮膚症	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	BUN増加	2 (0.26)	23 (0.33)	25 (0.32)
そう痒症	0 (0.00)	12 (0.17)	12 (0.16)	血中ブドウ糖増加	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
全身性そう痒症	1 (0.13)	1 (0.01)	2 (0.03)	血中カルシウム減少	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
皮膚潰瘍	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	血中カルシウム増加	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
多汗	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	血中カリウム減少	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
皮膚腫脹	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	血中カリウム増加	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
急性蕁麻疹	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	血中ナトリウム減少	0 (0.00)	2 (0.03)	2 (0.03)
蕁麻疹NOS	0 (0.00)	14 (0.20)	14 (0.18)	血中尿酸増加	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.13)	2 (0.03)	3 (0.04)	総蛋白減少	0 (0.00)	8 (0.12)	8 (0.10)
四肢痛	1 (0.13)	2 (0.03)	3 (0.04)	総蛋白増加	0 (0.00)	3 (0.04)	3 (0.04)
腎および尿路障害	2 (0.26)	8 (0.12)	10 (0.13)	ヘマトクリット減少	0 (0.00)	11 (0.16)	11 (0.14)
膀胱炎NOS	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	ヘマトクリット増加	0 (0.00)	2 (0.03)	2 (0.03)
排尿困難	0 (0.00)	2 (0.03)	2 (0.03)	ヘモグロビン減少	0 (0.00)	21 (0.30)	21 (0.27)
血尿	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	ヘモグロビン増加	0 (0.00)	3 (0.04)	3 (0.04)
尿意切迫	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	赤血球数減少	0 (0.00)	13 (0.19)	13 (0.17)
頻尿	2 (0.26)	4 (0.06)	6 (0.08)	赤血球数増加	0 (0.00)	4 (0.06)	4 (0.05)
蛋白尿	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	白血球数減少	2 (0.26)	90 (1.30)	92 (1.20)
尿閉	0 (0.00)	2 (0.03)	2 (0.03)	白血球数増加	0 (0.00)	13 (0.19)	13 (0.17)
生殖系および乳房障害	0 (0.00)	6 (0.09)	6 (0.08)	好酸球数増加	1 (0.13)	1 (0.01)	2 (0.03)
無月経NOS	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	好中球数減少	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
性器出血NOS	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	リンパ球形態NOS異常	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
月経障害NOS	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	血小板数減少	0 (0.00)	20 (0.29)	20 (0.26)
不規則月経	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	血小板数増加	0 (0.00)	7 (0.10)	7 (0.09)
膣分泌物	0 (0.00)	2 (0.03)	2 (0.03)	尿中ブドウ糖陽性	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
全身障害および投与局所様態	4 (0.52)	32 (0.46)	36 (0.47)	尿蛋白	0 (0.00)	2 (0.03)	2 (0.03)
胸部不快感	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	尿潜血陽性	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
薬物相互作用NOS	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	尿中細菌NOS検出	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
疲労	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	尿中蛋白陽性	1 (0.13)	1 (0.01)	2 (0.03)
倦怠感	1 (0.13)	19 (0.27)	20 (0.26)	血圧上昇	0 (0.00)	2 (0.03)	2 (0.03)
肉芽腫NOS	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)	体重増加	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
浮腫NOS	1 (0.13)	0 (0.00)	1 (0.01)				
末梢性浮腫	0 (0.00)	2 (0.03)	2 (0.03)				
疼痛NOS	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)				
発熱	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)				
口渇	2 (0.26)	7 (0.10)	9 (0.12)				

( ):%

(3) 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

ラミシール錠 125mg の再審査終了時までの使用成績調査の累計 6,929 例における患者背景別の副作用等の発現状況は次表のとおりである。

〔要因別副作用発現頻度〕

要 因		症例数	副作用発現例数 (%)	要 因		症例数	副作用発現例数 (%)
全 症 例		6929	825 (11.91)	合併症の有無*	なし	5145	538 (10.46)
性別	男	3121	399 (12.78)		あり	1780	287 (16.12)
	女	3808	426 (11.19)	合併症の種類*	肝障害	144	36 (25.00)
年齢	15歳未満	23	0 (0.00)		腎障害	26	6 (23.08)
	15歳以上25歳未満	298	17 (5.70)		血液障害	110	15 (13.64)
	25歳以上35歳未満	777	70 (9.01)		糖尿病	267	38 (14.23)
	35歳以上45歳未満	1059	111 (10.48)		高脂血症	204	36 (17.65)
	45歳以上55歳未満	1573	197 (12.52)		高血圧	397	76 (19.14)
	55歳以上65歳未満	1496	200 (13.37)		消化器系疾患	106	16 (15.09)
	65歳以上	1703	230 (13.51)		真菌症以外の皮膚疾患	393	53 (13.49)
	使用理由	爪白癬	3276		423 (12.91)	その他	663
爪白癬+手白癬		56	4 (7.14)		併用薬の有無*	なし	2094
爪白癬+手白癬+足白癬		139	16 (11.51)	あり		4832	597 (12.36)
爪白癬+足白癬		2523	310 (12.29)	併用療法の有無*	なし	6653	788 (11.84)
爪白癬+足白癬+生毛部白癬		51	8 (15.69)		あり	274	36 (13.14)
手白癬		54	3 (5.56)	1日投与量(平均)*	1錠未満	23	4 (17.39)
足白癬		411	29 (7.06)		1錠以上2錠未満	6869	821 (11.95)
生毛部白癬		132	7 (5.30)		2錠以上	29	0 (0.00)
爪カンジダ症		71	7 (9.86)	1日投与回数*	1回以内	6905	824 (11.93)
その他		216	18 (8.33)		2回	20	0 (0.00)
1年未満	575	46 (8.00)	3回以上		1	1 (100.00)	
罹病期間*	1年以上5年未満	1496	154 (10.29)	投与期間*	4週未満	903	190 (21.04)
	5年以上10年未満	792	102 (12.88)		4週以上8週未満	889	135 (15.19)
	10年以上	982	156 (15.89)		8週以上12週未満	839	103 (12.28)
					12週以上16週未満	958	91 (9.50)
			16週以上20週未満		781	83 (10.63)	
			20週以上24週未満		679	74 (10.90)	
			24週以上		1875	149 (7.95)	

\* : 不明、未記載を除く

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の項参照

Ⅷ-9. 高齢者への投与

本剤は主として肝臓で代謝され、胆汁中及び尿中に排泄されるが、高齢者では一般に肝・腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、副作用の発現に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

〔解説〕  
記載どおり。

<参考：特別な背景を有する患者への投与に関する情報>

「Ⅴ-3. 臨床成績、(5) 治療的使用、1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験」の項参照

Ⅷ-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ウサギの器官形成期の大量投与 (200mg/kg) により母獣の摂餌量の減少、体重増加の抑制が観察されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験 (ラット) で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

	<p>〔解説〕</p> <p>(1) ヒトにおける妊娠中の安全性に関する検討は行われていない。        なお、ラット及びウサギによる生殖試験では生殖能、胎児発育、出生児の生後発達において本剤による影響はみられていない。</p> <p>&lt;参考：特別な背景を有する患者への投与に関する情報&gt;        「V-3. 臨床成績、(5) 治療的使用、1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験」の項参照</p> <p>(2) 離乳期の健康女性2名を対象に本剤 500mg を単回経口投与したところ、乳汁中への移行が認められたとの報告がある（それぞれ 0.7mg、0.2mg）。<sup>38)</sup>        また、授乳期の母ラットに <sup>14</sup>C-テルピナフィン 30mg/kg を単回経口投与した場合、乳汁中放射能濃度は血漿中濃度とほぼ同様に推移することが確認されている。（「VII-4. 分布」の項参照）</p> <p style="text-align: right;">〔社内資料〕</p>
VIII-11. 小児等への投与	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> </div> <p>〔解説〕</p> <p>国内臨床試験では小児を対象とした検討は行われていない。</p> <p>&lt;参考：特別な背景を有する患者への投与に関する情報&gt;        「V-3. 臨床成績、(5) 治療的使用、1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験」の項参照</p>
VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響	<p>該当資料なし</p>
VIII-13. 過量投与	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>徴候・症状：</b>悪心、腹痛、めまいが報告されている。  <b>処置法：</b>薬物除去には活性炭投与、症状により対症療法を行う。</p> </div> <p>〔解説〕</p> <p>本剤を一度に 4g (250mg×16錠) 服用し、悪心、腹痛、めまいを発現したとの海外報告がある。処置は不明であるが完全に回復したとされている。        本剤の特異的な解毒剤は知られていないが、過量投与時の一般的な処置法として催吐、胃洗浄、活性炭投与等が考えられる。また、対症療法も併せて行う。</p>
VIII-14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>薬剤交付時：</b>PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、さらには穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）</p> </div> <p>〔解説〕</p> <p>患者が PTP 包装から薬剤を取り出さずにそのまま飲み込んだ症例が増加傾向にあったことから、日本製薬団体連合会加盟各社の「自主申し合わせ」により記載。</p>
VIII-15. その他の注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>サルへの長期大量（150mg/kg 以上）経口投与により網膜上に黄白色点が発現したとの報告があるので、本剤を 6 ヶ月以上の長期にわたり投与する場合には眼科学的検査を実施することが望ましい。</p> </div> <p>〔解説〕</p> <p>動物実験（カニクイザル）での 32 週間経口投与毒性試験において、150mg/kg 以上で網膜の反射不整が認められている。また、26 週間投与による追加試験では、300mg/kg（臨床用量の 120 倍）投与で器質的な影響（網膜上の斑点）が認められたが、機能的には影響は認められなかった。当該影響は休薬により可逆性の変化であったこと、及び 50mg/kg（臨床用量の 20 倍）では同様の影響は認められなかったことから臨床使用において眼への影響は極めて小さいと考えられるが、長期投与時の注意として動物実験結果を反映して記載した。        なお、国内の臨床試験において本剤 24 週間投与時点で眼科的検査を実施した 9 例については異常は認められていない。</p>
VIII-16. その他	<p>該当しない</p>

## IX. 非臨床試験に関する項目

### IX-1. 一般薬理

#### 中枢神経系：

一般症状、協調運動、筋弛緩作用、脳・脊髄反射（以上マウス）、体温（ラット）、急性自発脳波及び脊髄反射（以上ネコ）への影響はみられなかった。  
自発運動量（マウス）に対しては 250mg/kg で投与 0.5~6 時間後に運動量の減少が持続してみられた。ヘキソバルビタール睡眠時間（マウス）は 250mg/kg で延長がみられた。最大電撃痙攣法及びペンチレンテトラゾール痙攣法（マウス）では、いずれも 83mg/kg、250mg/kg で痙攣発現率の低下がみられた。鎮痛作用（酢酸 writhing 法、マウス）では 83mg/kg、250mg/kg で writhing 数の抑制が認められた。

#### 末梢及び自律神経系：

表面及び浸潤麻酔作用（モルモット）、前脛骨筋収縮に対する作用（ラット）、瞬膜反射（ネコ）、摘出輸精管に対する作用（モルモット）はいずれも認められなかった。摘出気管に対する作用（モルモット）は  $2 \times 10^{-5}$  g/mL で resting tone の低下傾向がみられた。摘出子宮（ラット）に対しては  $10^{-4}$  g/mL で自発性収縮の収縮頻度及び収縮幅の抑制が認められ、オキシトシンによる律動亢進に対しては収縮頻度の抑制が認められた。

#### 循環器系：

摘出心房の収縮力、拍動数には影響はみられなかった（モルモット）。  
麻酔下のイヌに対しては 2mg/kg (i.v.) では影響はみられなかったが、10mg/kg (i.v.) では大動脈血圧、大動脈血流量、dp/dt、心拍出量、1 回拍出量、駆出期仕事量、左心室仕事量の低下傾向が認められた。また麻酔下のネコでは累積投与量 18.7mg/kg (i.v.) まで循環器系作用はみられなかった。

#### 消化器系：

胆汁分泌（ラット）、各種収縮物質による摘出回腸の収縮に対する作用（モルモット）、炭末輸送能（マウス）については影響はみられなかった。83mg/kg 及び 250mg/kg で胃液量の減少が認められ、250mg/kg ではペプシン活性の上昇が認められた（ラット）。胃内容物排出能（ラット）は 250mg/kg で抑制が認められた。

#### 血液系：

血液凝固への作用は認められなかった（ラット）。血糖及び血中脂質に対する影響では 250mg/kg で投与 1 時間後にトリグリセライドの減少が認められた（ウサギ）。

#### その他：

カラゲニン足蹠浮腫（ラット）に対して、250mg/kg で処置後 2~5 時間に浮腫抑制作用が認められた。尿量及び尿中電解質（ラット）では、83mg/kg で尿量及び  $\text{Na}^+$  排泄量の減少が認められた。

### IX-2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験

#### 急性毒性

LD<sub>50</sub> 値 (mg/kg)

投与経路	動物種		マウス		ラット		イヌ(ビーグル)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
経口	3,570	>4,000	>4,000	>4,000	>2,000	>2,000		
静脈内	410	377	220	206				
皮下	>2,000	>2,000	>2,000	>2,000				

動物数：マウス、ラットともに各10（皮下投与のみ各5）、イヌは各1

#### (2) 反復投与毒性試験

#### 1. 亜急性毒性

- ラット（30mg, 103mg, 309mg/kg、26 週間、経口）  
309mg/kg 群で体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられたほか、103mg/kg 以上の雌及び 309mg/kg 群の雄でヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数の減少及び白血球数増加が、309mg/kg 群の雌で尿素窒素、コレステロール、トリグリセライドの増加がみられた。臓器重量では肝臓重量が 103mg/kg 群及び 309mg/kg 群で、副腎重量が各投与群の雌で、心臓及び腎臓重量が 309mg/kg 群でそれぞれ増加した。肝臓の小葉中心性細胞腫脹が 103mg/kg 以上の投与群でみられた。

- ・イヌ(ビーグル) (20mg, 60mg, 200mg/kg、26 週間、経口)  
60mg/kg 以上の投与群で軽度の流涎がみられた。200mg/kg 群では散発的な嘔吐、体重及び摂餌量の減少が認められ、また、組織学的には層状の細胞質内封入体が認められた。以上の成績から無影響量は、30mg/kg (ラット)、60mg/kg (イヌ)と推測された。また発現した諸変化は、ラットでは腎臓に関する変化、及びイヌでは肝臓の細胞質内封入体を除き、いずれも休薬により消失した。

## 2. 慢性毒性

- ・ラット (雄 : 6.9mg, 20mg, 68mg/kg、雌 : 9.3mg, 28mg, 95mg/kg、52 週間、経口)  
いずれの群も標的臓器毒性は認められなかった。
- ・イヌ(ビーグル) (10mg, 25mg, 100mg/kg、52 週間、経口)  
散発性の嘔吐、体重増加抑制、血沈の亢進及び血小板の軽度増加が 25mg/kg 以上投与群で、流涎過多が 100mg/kg 群で認められた。また、トリグリセライドの軽度上昇が各投与群の雌で認められたが、これらの変化はいずれも休薬により消失し、明らかな標的臓器毒性は認められなかった。  
以上の成績から、無影響量は 68mg/kg (雄ラット)、95mg/kg (雌ラット)、25mg/kg (イヌ)と推測された。

## (3) 生殖発生毒性試験

### 〔交配前、妊娠期及び授乳期経口投与試験〕

- ・雄ラット (10mg, 50mg, 250mg/kg、交配前 9 週～相手母獣の分娩、経口)
- ・雌ラット (10mg, 50mg, 250mg/kg、交配前 2 週～分娩後 20 日、経口)  
雄の交尾能力及び受胎能力に異常は認められなかった。出生前試験では黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎仔数のいずれにも影響はみられなかった。出生後試験では 250mg/kg 群に着床痕数の減少及び出生児数の軽度の減少がみられた。

### 〔器官形成期経口投与試験〕

- ・雌ラット (40mg, 120mg, 360mg/kg、妊娠 7～17 日、経口)
- ・雌ウサギ (20mg, 60mg, 200mg/kg、妊娠 6～18 日、経口)  
ラット妊娠母獣 360mg/kg 投与群で立毛、脱力、体重増加抑制及び摂餌量の低下がみられたが、生存胎仔数、胎児体重等の生殖パラメータに影響はみられず、胚致死性及び催奇形性も認められなかった。  
ウサギ妊娠母獣 200mg/kg 投与群で体重の減少及び摂餌量の低下に起因したと考えられる 3 例の流産がみられたが、いずれの投与群においても生殖パラメータに影響はみられず、胚致死性及び催奇形性も認められなかった。

### 〔周産期及び授乳期経口投与試験〕

- ・ラット (30mg, 100mg, 300mg/kg 妊娠 15 日～分娩後 20 日、経口)  
母獣に関して妊娠及び哺育中の体重推移、妊娠期間、分娩、出産率等に本薬の影響はみられなかった。出生児体重、出生後の身体的・機能的発育並びに次世代の繁殖試験において、いずれも本薬の影響はみられなかった。

## (4) その他の特殊毒性

### 1. 依存性試験

主要な薬理作用として中枢神経系の作用を有するとは判断されず、毒性試験においても依存性を示唆するものは認められなかったことから依存性試験は行われていない。

### 2. 抗原性試験

マウス及びモルモットを感作した試験において抗原性は認められなかった。

### 3. 変異原性試験

微生物を用いた復帰突然変異試験 (ネズミチフス菌及び大腸菌)、染色体異常試験 (チャイニーズハムスター細胞及び骨髄細胞)、小核試験 (マウス)、不定期 DNA 合成誘発試験 (ラット肝細胞)、姉妹染色分体交換試験 (チャイニーズハムスター細胞) 及び遺伝子突然変異試験 (チャイニーズハムスター細胞) の結果、変異原性は認められなかった。

### 4. がん原性試験

マウスに経口投与した試験においてがん原性は認められなかった。

### 5. 眼の影響に関する毒性試験

カニクイザルに 150mg/kg 又は 300mg/kg を 32 週間経口投与した試験において、網膜の反射不整 (休薬にて消失) が認められたため、更に詳細な検査を目的として、カニクイザルに 50mg/kg 及び 300mg/kg を 26 週間経口投与した結果、300mg/kg 投与群の 5 例中 1 例の両眼の網膜上に黄白色点の顕在化が認められた。網膜電位図 (ERG) 検査等の眼機能検査には異常は認められなかった。この変化は 50mg/kg では認められなかった。「VIII-15. その他の注意」の項参照

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1.	有効期間又は使用期限	使用期限：3年（包装に表示の使用期限内に使用すること）
X-2.	貯法・保存条件	室温保存 開封後は光を避けて保存すること。
X-3.	薬剤取扱い上の注意点	処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
X-4.	承認条件	該当しない
X-5.	包装	ラミシール錠 125mg 100錠(PTP)、300錠(PTP)
X-6.	同一成分・同効薬	同一成分薬：ラミシール <sup>®</sup> クリーム1%、ラミシール <sup>®</sup> 外用液1%、ラミシール <sup>®</sup> 外用スプレー1% 同効薬：イトラコナゾール、ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物
X-7.	国際誕生年月日	1990年10月
X-8.	製造・輸入承認年月日及び承認番号	製造・輸入承認年月日：1997年7月2日 承認番号：20900AMY00169000
X-9.	薬価基準収載年月日	1997年9月12日
X-10.	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	該当しない
X-11.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果通知：2005年3月17日（薬食発第0317002号） 承認事項に変更なし
X-12.	再審査期間	1997年7月2日～2003年7月1日（終了）
X-13.	長期投与の可否	厚生労働省告示第107号（2006年3月6日付）に基づき、投薬期間に上限が設けられている製品に該当しない。
X-14.	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	6290005F1024
X-15.	保険給付上の注意	該当しない

## X I . 文 献

### X I-1. 引用文献

- |   | 社内文献No.     |
|---|-------------|
| 1) 香川三郎ほか：基礎と臨床, 28(1), 127-140, 1994   | (LASJ00102) |
| 2) 香川三郎ほか：基礎と臨床, 28(1), 141-164, 1994   | (LASJ00103) |
| 3) Terbinafine研究班：西日本皮膚科, 56(4), 794-808, 1994  | (LASJ00095) |
| 4) Terbinafine研究班：西日本皮膚科, 56(4), 809-825, 1994  | (LASJ00096) |
| 5) Terbinafine研究班：西日本皮膚科, 56(4), 844-861, 1994  | (LASJ00099) |
| 6) Terbinafine研究班：西日本皮膚科, 56(3), 584-594, 1994  | (LASJ00089) |
| 7) Terbinafine研究班：西日本皮膚科, 56(3), 569-577, 1994  | (LASJ00090) |
| 8) 岡部省吾ほか：基礎と臨床, 27(16), 6265-6280, 1993  | (LASJ00064) |
| 9) 笠原延子ほか：西日本皮膚科, 56(4), 826-835, 1994  | (LASJ00097) |
| 10) 外山桂司ほか：診療と新薬, 30(12), 2314-2319, 1993   | (LASJ00071) |
| 11) 月永一郎：新薬と臨床, 43(2), 199-207, 1994  | (LASJ00076) |
| 12) 石倉多美子：西日本皮膚科, 56(3), 578-583, 1994  | (LASJ00088) |
| 13) 荻野篤彦ほか：皮膚科紀要, 89(2), 343-356, 1994  | (LASJ00100) |
| 14) 藤原愉高ほか：診療と新薬, 31(1), 147-155, 1994  | (LASJ00081) |
| 15) 濱本嘉昭ほか：新薬と臨床, 43(1), 13-19, 1994  | (LASJ00093) |
| 16) 田村俊哉ほか：西日本皮膚科, 56(4), 836-843, 1994   | (LASJ00098) |
| 17) 竹之下秀雄ほか：新薬と臨床, 43(1), 3-11, 1994  | (LASJ00092) |
| 18) 丹羽緑子ほか：診療と新薬, 30(12), 2307-2312, 1993   | (LASJ00072) |
| 19) 松本忠彦ほか：西日本皮膚科, 56(2), 374-381, 1994   | (LASJ00080) |
| 20) 東 禹彦ほか：皮膚, 36(1), 69-82, 1994   | (LASJ00078) |
| 21) 兼高達貳ほか：基礎と臨床, 27(16), 6087-6099, 1993   | (LASJ00062) |
| 22) 兼高達貳ほか：基礎と臨床, 27(16), 6101-6113, 1993   | (LASJ00063) |
| 23) Ryder, N. S. : Clin. exp. Dermatol., 14, 98-100, 1989   | (LASM00034) |
| 24) Ryder, N. S. : J. Dermatol. Treat., 3(S1), 3-7, 1992  | (LASM00243) |
| 25) Petranyi, G. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 31(9), 1365-1368, 1987   | (LASM00021) |
| 26) 平谷民雄ほか：日本医真菌学会雑誌, 32(4), 323-332, 1991  | (LASJ00022) |
| 27) 内田勝久ほか：日本医真菌学会雑誌, 32(4), 343-346, 1991  | (LASJ00024) |
| 28) Schuster, I. et al. : "Preclinical characteristics of allylamines."; in Berg, D. et al. eds. Sterol Biosynthesis Inhibitors: Pharmaceutical and Agrochemical Aspects. :Pbl. :Ellis Horwood Ltd., Chichester(UK) pp. 449-470, 1988 | (LASM00114) |
| 29) Schaude, M. et al. : Mykosen, 30(6), 281-287, 1997  | (LASM00017) |
| 30) 平谷民雄ほか：日本医真菌学会雑誌, 33(1), 9-18, 1992   | (LASJ00042) |
| 31) Petranyi, G. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 31(10), 1558-1561, 1987  | (LASM00022) |
| 32) 内田勝久ほか：日本医真菌学会雑誌, 34(4), 485-491, 1993  | (LASJ00058) |
| 33) 内田勝久ほか：Jpn. J. Antibiot., 47(1), 50-56, 1994  | (LASJ00105) |
| 34) 内田勝久ほか：日本医真菌学会雑誌, 34(3), 357-363, 1993  | (LASJ00056) |
| 35) 松本忠彦ほか：西日本皮膚科, 56(2), 374-381, 1994   | (LASJ00080) |
| 36) Nedelman, J. et al. : Biopharm. Drug Dispos., 18, 127-138, 1997   | (LASM00727) |
| 37) Jensen, J. C. : Clin. Exp. Dermatol., 14(2), 110-113, 1989  | (LASM00038) |
| 38) Stephen, A. et al. : IN:Fromtling RA; Ed. Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents:Publ;J. R. Prous Science Publishers; Barcelona : pp. 511-520, 1987                                      | (LASM00030) |
| 39) Vickers, A. E. M. et al. : Drug Metabo. Dispos., 27(9), 1029-1038, 1999   | (LASM01071) |
| 40) Jensen, J. C. : J. Dermatol. Treat., 1(S2), 15-18, 1990   | (LASM00133) |
| 41) Madani, S. et al. : Journal of Clinical Pharmacology 42(11), 1211, 2002   | (LASM02179) |
| 42) Van Der Kuy P. H. et al. : Annals of Pharmacotherapy 36(11), 1712, 2002   | (LASM02057) |
| 43) Castberg, I. et al. : Therapeutic Drug Monitoring 27(5), 680, 2005  | (LASM02039) |
| 44) Abel-Rhman S. M. et al. : Clinical Pharmacology & Therapeutics 65(5), 465, 1999   | (LASM01032) |
| 45) Needham, C. A. et al. : Brit. J. Dermatol., 133(S45), 27, 1995  | (LASM00448) |
| 46) Long, C. C. et al. : Journal of Investigative Dermatology 102(5), 740, 1994   | (LASM00355) |
| 47) Sano, S. et al. : World Journal of Gastroenterology 16(26), 3339, 2010  | (LASM02685) |

## XII. 参考資料

XII-1. 主な外国での発売状況

ラミシール錠は1990年10月にイギリスで最初に承認され、2006年10月現在、下記主要国を始めとして世界116カ国においてLamisil®(Tab)の販売名で承認されている。

[主要国における承認状況]

国名	承認年月	含量		効能・効果		
		125mg	250mg	足白癬	生毛部白癬	爪真菌症
イギリス	1990年10月		○	○	○	○*
スイス	1991年8月	○	○	○	○	○
ドイツ	1991年12月		○	○	○	○
フランス	1992年3月		○	○	○	○
スウェーデン	1992年9月		○	○	○	○
イタリア	1992年12月	○	○	○	○	○
カナダ	1993年5月	○	○	○	○	○
アメリカ	1996年5月		○			○*

\*：爪白癬

<用法・用量>

アメリカ：手爪白癬：1日1回、1錠（250mg）を6週間経口投与する。  
 足爪白癬：1日1回、1錠（250mg）を12週間経口投与する。

至適臨床効果は、真菌学的治癒及び治療終了ののち数ヶ月でみられる。  
 これは健康爪が成長するに必要な期間に関連する。

イギリス：成人

250mgを1日1回経口投与。治療期間は疾患及び重症度によって異なる。

皮膚真菌症

通常の治療期間は以下のとおりである

- 足白癬：2～6週間
- 体部白癬：4週間
- 股部白癬：2～4週間

爪真菌症

治療期間は通常6週間から3ヶ月である。手爪、母指以外の足爪又は若年者の場合では治療期間は3ヶ月未満と予想される。足爪真菌症の治療期間はときに6ヶ月以上を要することがあるが、通常3ヶ月で十分である。治療開始数週間での爪の成長が遅いことが、長期治療を必要とする患者の識別になるかも知れない。真菌症の徴候、症状の完全寛解は真菌学的治癒後数週間まで生じないかもしれない。

小児

イギリスの市販後調査の314例を含む小児に対するラミシール錠の経口投与の安全性に関するレビューでは、小児での有害事象プロファイルは成人でみられたものと同様であることが示されている。成人でみられた有害事象以外の新たな特異的又はより重篤なものは認められていないが、データ量は限られており小児への使用は勧められない。

高齢者

高齢者が異なる用量を必要とする、あるいは若年者とは異なった副作用が生じることを示唆するエビデンスは得られていない。高齢者では肝・腎機能障害を有する可能性があることを考慮する必要がある。

## XIII. 備考

XIII-1. その他の関連資料



製造販売元：**サンファーマ株式会社**  
東京都港区芝公園 1-7-6