

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

処方箋医薬品

アリルアミン系経口抗真菌剤

日本薬局方 テルビナフィン塩酸塩錠

テルビナフィン錠 125mg 「タナベ」

TERBINAFINE Tablets 125mg

剤形	素錠（割線入）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中日局テルビナフィン塩酸塩 140.625mg （テルビナフィンとして 125mg）を含有
一般名	和名：テルビナフィン塩酸塩 洋名：Terbinafine 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：2008年3月14日 薬価基準収載年月日：2008年7月4日 発売年月日：2008年7月8日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ニプロ ES ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：06-6375-0177 医療関係者向けホームページ https://www.nipro-es-pharma.co.jp

本 IF は 2017 年 10 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、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.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か審査・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、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があり、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	6	VI. 薬効薬理に関する項目	17
1. 開発の経緯	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	6	2. 薬理作用	17
II. 名称に関する項目	7	VII. 薬物動態に関する項目	18
1. 販売名	7	1. 血中濃度の推移・測定法	18
2. 一般名	7	2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 構造式又は示性式	7	3. 吸収	19
4. 分子式及び分子量	7	4. 分布	19
5. 化学名（命名法）	7	5. 代謝	20
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	7	6. 排泄	20
7. CAS 登録番号	8	7. トランスポーターに関する情報	20
III. 有効成分に関する項目	9	8. 透析等による除去率	21
1. 物理化学的性質	9	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9	1. 警告内容とその理由	22
3. 有効成分の確認試験法	9	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	22
4. 有効成分の定量法	9	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	22
IV. 製剤に関する項目	10	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	22
1. 剤形	10	5. 慎重投与内容とその理由	22
2. 製剤の組成	10	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	10	7. 相互作用	23
4. 製剤の各種条件下における安定性	10	8. 副作用	24
5. 調製法及び溶解後の安定性	11	9. 高齢者への投与	26
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	11	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	26
7. 溶出性	11	11. 小児等への投与	26
8. 生物学的試験法	13	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	13	13. 過量投与	26
10. 製剤中の有効成分の定量法	13	14. 適用上の注意	26
11. 力価	14	15. その他の注意	27
12. 混入する可能性のある夾雑物	14	16. その他	27
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	14	IX. 非臨床試験に関する項目	28
14. その他	14	1. 薬理試験	28
V. 治療に関する項目	15	2. 毒性試験	28
1. 効能又は効果	15		
2. 用法及び用量	15		
3. 臨床成績	15		

X. 管理的事項に関する項目	29
1. 規制区分.....	29
2. 有効期間又は使用期限.....	29
3. 貯法・保存条件.....	29
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	29
5. 承認条件等.....	29
6. 包装.....	29
7. 容器の材質.....	29
8. 同一成分・同効薬.....	30
9. 国際誕生年月日.....	30
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	30
11. 薬価基準収載年月日.....	30
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.....	30
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日 及びその内容.....	30
14. 再審査期間.....	30
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	30
16. 各種コード.....	30
17. 保険給付上の注意.....	30
X I. 文献	31
1. 引用文献.....	31
2. その他の参考文献.....	31
X II. 参考資料	32
1. 主な外国での発売状況.....	32
2. 海外における臨床支援情報.....	32
X III. 備考	33
その他の関連資料.....	33

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

テルビナフィン錠 125mg「タナベ」は、テルビナフィン塩酸塩を有効成分とするアリルアミン系経口抗真菌剤である。

本剤は後発医薬品として医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）に基づき、規格及び試験方法を設定して加速試験、生物学的同等性試験を実施し、田辺三菱製薬株式会社が 2008 年 3 月に承認を取得、2008 年 7 月より田辺製薬販売株式会社（現 ニプロ ES ファーマ株式会社）が販売を開始した。

2017 年 10 月にニプロ ES ファーマ株式会社が田辺三菱製薬株式会社より製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は爪白癬，角質増殖型の手・足白癬（外用抗真菌剤では治療困難な患者に限る）にも効能・効果を有する経口抗真菌剤である。（「V. 治療に関する項目-1」参照）
- (2) 本剤の用法は 1 日 1 回投与である。（「V. 治療に関する項目-2」参照）
- (3) 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

なお、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，薬剤性過敏症症候群，亜急性皮膚エリテマトーデスがあらわれることがある。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-8」参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 :

テルビナフィン錠 125mg 「タナベ」

(2) 洋名 :

TERBINAFINE Tablets 125mg

(3) 名称の由来 :

一般名+剤形+含量+「タナベ」

2. 一般名

(1) 和名 (命名法) :

テルビナフィン塩酸塩 (JAN)

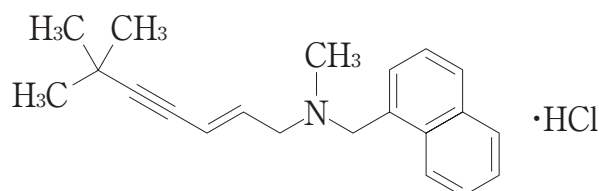
(2) 洋名 (命名法) :

Terbinafine Hydrochloride (JAN)

(3) ステム :

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{21}H_{25}N \cdot HCl$

分子量 : 327.89

5. 化学名 (命名法)

(2*E*)-*N*,6,6-Trimethyl-*N*-(naphthalen-1-ylmethyl)hept-2-en-4-yn-1-amine monohydrochloride

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当資料なし

II. 名称に関する項目

7. CAS 登録番号

78628-80-5 (Terbinafine Hydrochloride)

91161-71-6 (Terbinafine)

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～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。

(3) 吸湿性：

該当資料なし

(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（第三アミノ基，滴定法）^{a)}

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

1.0g を水 1000mL に溶かした液の pH は 3.5～4.5 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「テルピナフィン塩酸塩」の確認試験による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（塩化カリウム錠剤法）
- (3) 塩化物の定性反応（2）

4. 有効成分の定量法


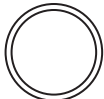

日局「テルピナフィン塩酸塩」の定量法による。

電位差滴定法（0.1mol/L 過塩素酸）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

性状・剤形	白色～淡黄白色・素錠 (割線入)		
外形			
規格	直径 (mm) 9.1	厚さ (mm) 3.7	重量 (mg) 210

(2) 製剤の物性 :

該当資料なし

(3) 識別コード :

TG133

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量 :

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

(2) 添加物 :

乳糖水和物, 結晶セルロース, ヒプロメロース, デンプングリコール酸ナトリウム, ステアリン酸マグネシウム

(3) その他 :

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験¹⁾, 加速試験²⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験 (25°C, 相対湿度 60%, 3 年) の結果, 外観及び含量等は規格の範囲内であり, テルビナフィン錠 125mg 「タナベ」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	25℃, 60%RH	PTP + アルミニウム袋 + 紙箱	3年	変化なし
加速試験*2	40℃, 75%RH	PTP + アルミニウム袋	6ヵ月	変化なし

*1. 試験項目：性状，確認試験，製剤均一性（質量偏差試験），溶出試験，含量，平均質量

*2. 試験項目：性状，確認試験，崩壊試験，含量

(2) 無包装状態での安定性³⁾

テルビナフィン錠 125mg「タナベ」の無包装状態について，温度，湿度及び光に対する安定性試験を実施した結果は，以下のとおりであった。

保存条件		保存形態	保存期間	結果*2
温度*1	40℃	褐色ガラス瓶（密栓）	3ヵ月	変化なし（◎）
湿度*1	25℃, 75%RH	褐色ガラス瓶（開放）	6ヵ月	変化なし（◎）
光*1	白色蛍光灯（1,500lx）	ガラス瓶（密栓）	60万lx・h	変化なし（◎）

*1. 試験項目：性状，硬度，純度試験，溶出試験，含量

*2. 「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験方法について（答申）」（平成11年8月20日（社）日本病院薬剤師会）の評価分類（下記）に準じる。

◎：すべての試験項目において変化を認めなかった。

（外観：変化をほとんど認めない。含量：3%未満の低下。硬度：30%未満の変化。溶出性：規格値内）

○：いずれかの試験項目で「規格内」の変化を認めた。

（外観：わずかな色調変化（退色等）を認めるが，品質上，問題とならない程度の変化であり，規格を満たしている。含量：3%以上の低下で，規格値内。硬度：30%以上の変化で，硬度が2.0kgf(19.6N)以上）

△：いずれかの試験項目で「規格外」の変化を認めた。

（外観：形状変化や著しい色調変化を認め，規格を逸脱している。含量：規格値外。硬度：30%以上の変化で，硬度が2.0kgf(19.6N)未満。溶出性：規格値外）

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

日局「テルビナフィン塩酸塩錠」の溶出規格に適合することが確認されている⁴⁾。すなわち，試験液に pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 900mL を用い，パドル法により毎分 50 回転で試験を行うとき，30 分間の溶出率は 75% 以上である。

<参考>

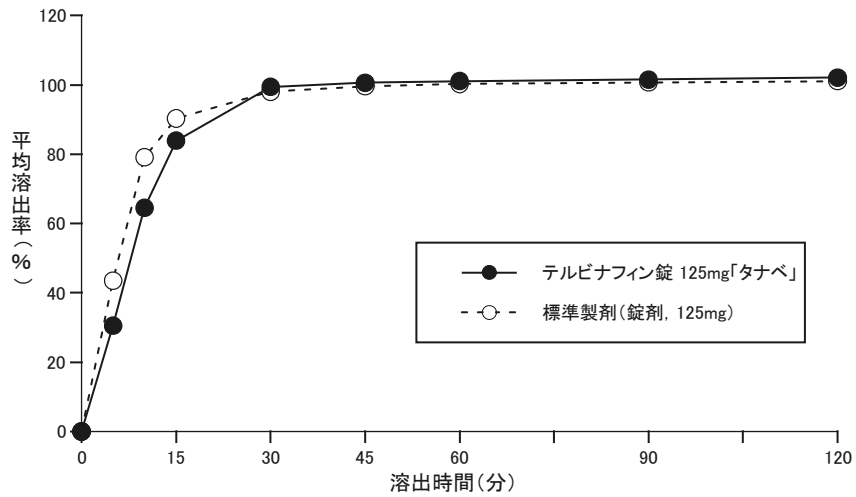
溶出挙動の類似性⁵⁾

下記の 4 条件について溶出試験を実施した結果，それぞれが判定基準に適合し，テルビナフィン錠 125mg「タナベ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断された。（後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインによる）

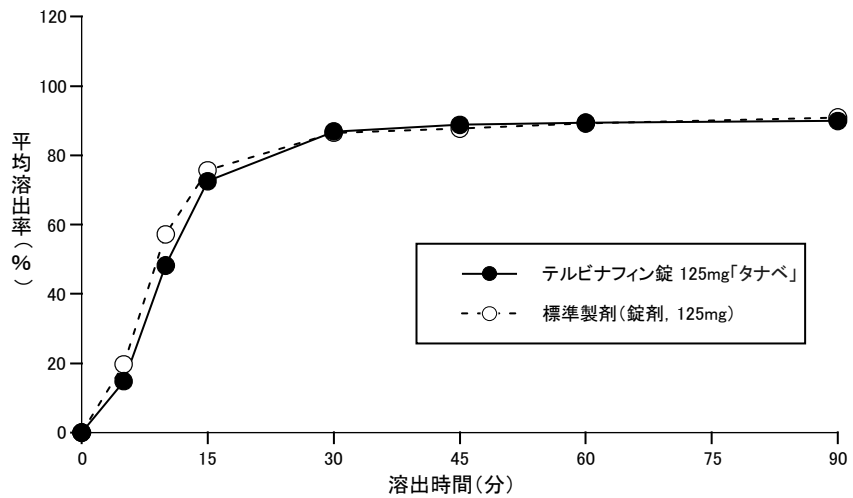
IV. 製剤に関する項目

検体	テルビナフィン錠 125mg 「タナベ」 (Lot.RFDD) 標準製剤 (錠剤, 125mg)
試験法	パドル法
試験液 (試験液量) / 回転数	① pH1.2 (900mL) / 50rpm ② pH4.0 (900mL) / 50rpm ③ pH6.8 (900mL) / 50rpm ④ 水 (900mL) / 50rpm
判定基準	① : 試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。 ② : 10 分及び 30 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。 ③ : 360 分以外の各時点及び 360 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。 ④ : 5 分及び 360 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にある。

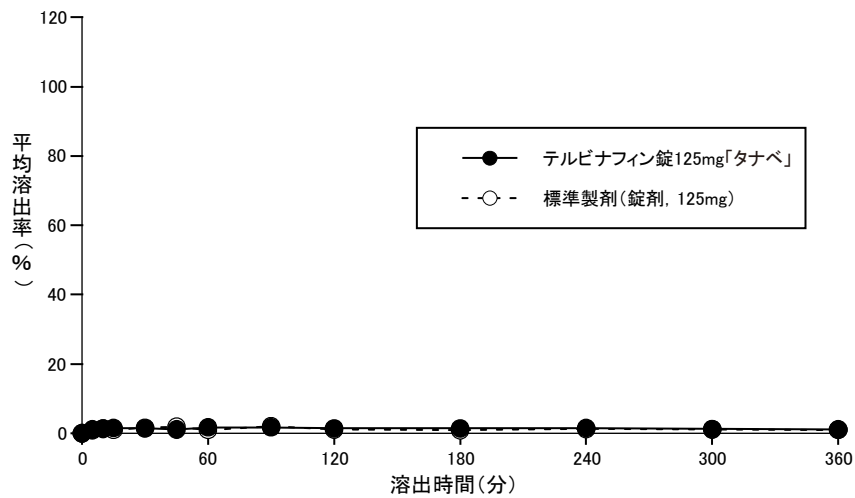
① 試験液 : pH1.2 回転数 : 50rpm



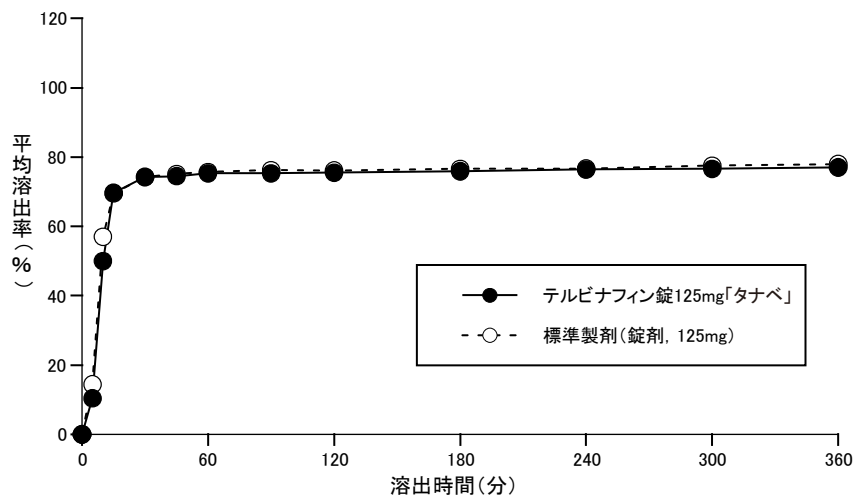
② 試験液 : pH4.0 回転数 : 50rpm



③ 試験液：pH6.8 回転数：50rpm



④ 試験液：水 回転数：50rpm



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「テルピナフィン塩酸塩錠」の確認試験による。

薄層クロマトグラフィー

展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル/アンモニア水 (28) 混液 (80 : 20 : 1) の上層

検出：紫外線 (主波長 254nm)

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「テルピナフィン塩酸塩錠」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：282nm)

IV. 製剤に関する項目

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

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・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使用しないこと。

2. 用法及び用量

通常，成人にはテルбинаフィンとして 125mg 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。

<用法・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。（「副作用」の項参照）

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：

該当資料なし

(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

V. 治療に関する項目

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

抗真菌剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

アリルアミン系抗真菌薬で、真菌細胞膜の主成分であるエルゴステロールの合成を阻害し膜機能を障害するが、作用機序はスクアレンエポキシダーゼの阻害である^{b)}。

(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：

1.80±0.44 時間 (Mean±S.D.,健康成人男子 20 名, テルビナフィンとして 125mg 単回経口投与時) ⁶⁾

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

生物学的同等性試験 ⁶⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(2001年5月31日医薬審第786号)に従って、テルビナフィン錠 125mg「タナベ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(テルビナフィンとして125mg)を、健康成人男子(n=20)に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し生物学的同等性を検証した。

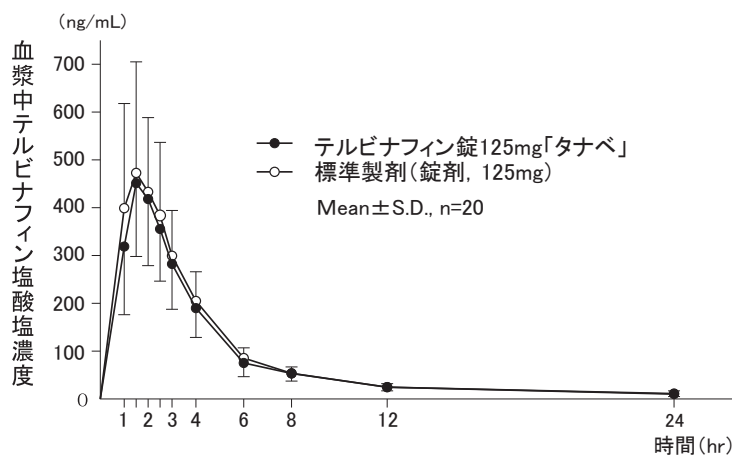
得られた薬物動態パラメータを評価した結果、両剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、Cmaxではlog(0.826)~log(1.038)、AUC₀₋₂₄ではlog(0.878)~log(0.997)であり、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。

以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

<薬物動態パラメータ>

	テルビナフィン錠 125mg「タナベ」	標準製剤 (錠剤,125mg)
Cmax (ng/mL)	478.132±154.95	525.233±198.13
AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	1925.569±482.33	2074.061±597.58
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	2035.304±521.22	2205.389±663.29
Tmax (hr)	1.80±0.44	1.73±0.55
t _{1/2} (hr)	7.11±2.11	7.59±2.44
kel (hr ⁻¹)	0.1110±0.05	0.1120±0.07

(Mean±S.D., n=20)



血漿中濃度ならびに AUC, C_{max} 等のパラメータは, 被験者の選択, 体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(4) 中毒域 :

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響 :

「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目-7. 相互作用」の項を参照のこと。

(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 :

健康成人男子に絶食単回経口投与した時, 消失速度定数は $0.1110 \pm 0.05 \text{hr}^{-1}$ (Mean \pm S.D., n=20) であった⁶⁾。

(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

該当資料なし

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

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-10」より）

(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：

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

<参考>

主として CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C19 によって代謝され、また、CYP2D6 を阻害する。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-7」より）

(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

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。（「禁忌」，「重要な基本的注意」，「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。

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）

- (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。〕（「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。〕（「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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

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。（「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（「高齢者への投与」の項参照）

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ヵ月以内にあらわれるので，投与開始後2ヵ月間は月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。（「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。（「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。（「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。

7. 相互作用

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。

(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：

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 ノルトリプチリン アミトリプチリン マプロチリン デキストロメトルフアン	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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状：

重大な副作用（頻度不明）

- 1) 重篤な肝障害（肝不全，肝炎，胆汁うっ滞，黄疸等）：発疹，皮膚癢痒感，発熱，悪心・嘔吐，食欲不振，倦怠感等の随伴症状に注意するとともに，投与開始後2ヵ月間は月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：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）：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：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：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：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：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。

(3) その他の副作用：

種類 \ 頻度	頻度不明
過敏症 ^{注)}	乾癬様発疹, 血清病様反応, 発疹, 蕁麻疹, 瘙癢感, 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, AST(GOT), ALT(GPT), LDH, Al-P の上昇
血液	白血球減少, 貧血
消化器	膣炎, 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・倦怠感, 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。

(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：

禁忌（次の患者には投与しないこと）＜抜粋＞
 (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用（頻度不明）＜抜粋＞

- 5) ショック, アナフィラキシー：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：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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

その他の副作用<抜粋>		
種類	頻度	頻度不明
過敏症 ^{注)}		乾癬様発疹，血清病様反応，発疹，蕁麻疹，掻痒感，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

注) 投与を中止し，適切な処置を行うこと。

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。

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。〕

11. 小児等への投与

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）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

徴候，症状：悪心，腹痛，めまいが報告されている。
処置法：薬物除去には活性炭投与，症状により対症療法を行う。

14. 適用上の注意

薬剤交付時：
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へ刺入し，更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。〕

15. その他の注意

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ヵ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。

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：

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験：

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験：

該当資料なし

<参考>

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。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-15」より）

(3) 生殖発生毒性試験：

該当資料なし

<参考>

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。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-10」より）

(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：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

(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：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 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

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) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

1) 留意事項

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法の（6）、10. 妊婦、産婦、授乳婦への投与及び14. 適用上の注意」の項を参照のこと。

2) 患者用の使用説明書

患者向医薬品ガイド：あり

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

テルビナフィン錠 125mg 「タナベ」：100錠（10錠×10）

7. 容器の材質

PTP包装：PTP（ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔）＋アルミニウム袋（アルミニウムラミネートフィルム）＋紙箱

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

ラミシール錠 125mg（ノバルティス）

同効薬：

イトラコナゾール，グリセオフルビンなど

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

製造販売承認年月日：2008年3月14日

承認番号：22000AMX01124000

11. 薬価基準収載年月日

2008年7月4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

該当しない

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（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	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
テルビナフィン錠 125mg 「タナベ」	118511901	6290005F1253	620008028

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) テルビナフィン錠の安定性に関わる資料（長期保存試験）（社内資料）
- 2) テルビナフィン錠の安定性に関わる資料（加速試験）（社内資料）
- 3) テルビナフィン錠の無包装状態での安定性に関わる資料（社内資料）
- 4) テルビナフィン錠の溶出性に関わる資料（社内資料）
- 5) テルビナフィン錠の溶出挙動の類似性に関わる資料（社内資料）
- 6) テルビナフィン錠の生物学的同等性に関わる資料（社内資料）

2. その他の参考文献

- a) 日本公定書協会 編：医療用医薬品 品質情報集（オレンジブック）No.27, 薬事日報社 2007 ; 175-175
- b) 第十六改正日本薬局方解説書, 廣川書店 2011 ; C-2950-C-2955

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では発売していない）

<参考>

テルビナフィン (Terbinafine) として、米国*1, 英国*2 等で販売されている (2017年7月現在)。

*1. DailyMed < <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm> >

*2. eMC < <http://www.medicines.org.uk/emc/> >

2. 海外における臨床支援情報

妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA, オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】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。〕

	分類
FDA : Pregnancy Category	B(2017年1月)*1
オーストラリアの分類	B1(2017年6月)*2

*1. DailyMed [LAMISIL Tablets (Novartis Pharmaceuticals Corporation), 2017年1月改訂 <<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=7c6c1494-fb92-4442-bcff-764b77397495>> (2017年7月19日アクセス)]より

*2. Prescribing medicines in pregnancy database(Australian Government)<<https://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm>> (2017年7月19日アクセス) より

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category B

NO EVIDENCE OF RISK IN HUMANS. Adequate, well-controlled studies in pregnant women have not shown increased risk of fetal abnormalities despite adverse findings in animals, or, in the absence of adequate human studies, animal studies show no fetal risk. The chance of fetal harm is remote, but remains a possibility.

オーストラリアの分類：B1

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし