

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 2008 に準拠して作成

処方せん医薬品*

アリルアミン系経口抗真菌剤

ネドリル[®]錠125mg

Nedoril[®] Tab. : テルビナフィン塩酸塩 錠

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方せん医薬品* *注意—医師等の処方せん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)
一般名	和名：テルビナフィン塩酸塩(JAN) 洋名：Terbinafine Hydrochloride(JAN)
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 薬価基準収載年月日：2006年7月7日 発売年月日：2006年7月7日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	販 売：マルホ株式会社 製造販売：高田製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	マルホ株式会社 _____ TEL _____ FAX _____
問い合わせ窓口	マルホ株式会社 製品情報センター TEL：0120-12-2834 受付時間：9時30分～17時30分(土、日、祝日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.maruho.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2011 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
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。

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、I F と略す)の位置付け並びに I F 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 I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、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新たな I F 記載要領が策定された。

2. I F とは

I F 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 I F 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 I F 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。

【I F の様式】

- ① 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(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。
- ② I F 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「I F 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。

【I F の作成】

- ① I F 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。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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 2008」(以下、「I F 記載要領 2008」と略す)により作成された I F 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。

[I F の発行]

- ① 「 I F 記載要領 2008 」は、平成 21 年 4 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、「 I F 記載要領 2008 」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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「 I F 記載要領 2008 」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、 P D F 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、医療機関での I T 環境によっては必要に応じて M R に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の I F 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、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、 I F 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、 I F 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、 I F 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」に関する項目等に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

I F 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。 I F 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、 I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後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。

(2008 年 9 月)

目次

I.概要に関する項目	1	5.代謝	14
1.開発の経緯	1	6.排泄	14
2.製品の治療学的・製剤学的特性	1	7.透析等による除去率	14
II.名称に関する項目	2	VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目	15
1.販売名	2	1.警告内容とその理由	15
2.一般名	2	2.禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	15
3.構造式又は示性式	2	3.効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	15
4.分子式及び分子量	2	4.用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	15
5.化学名(命名法)	2	5.慎重投与内容とその理由	15
6.慣用名、別名、略号、記号番号	2	6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16
7.CAS登録番号	2	7.相互作用	16
III.有効成分に関する項目	3	8.副作用	17
1.物理化学的性質	3	9.高齢者への投与	18
2.有効成分の各種条件下における安定性	3	10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与	19
3.有効成分の確認試験法	3	11.小児等への投与	19
4.有効成分の定量法	3	12.臨床検査結果に及ぼす影響	19
IV.製剤に関する項目	4	13.過量投与	19
1.剤形	4	14.適用上の注意	19
2.製剤の組成	4	15.その他の注意	19
3.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	16.その他	19
4.製剤の各種条件下における安定性	5	IX.非臨床試験に関する項目	20
5.調製法及び溶解後の安定性	6	1.薬理試験	20
6.他剤との配合変化(物理学的変化)	6	2.毒性試験	20
7.溶出性	6	X.管理的事項に関する項目	21
8.生物学的試験法	7	1.規制区分	21
9.製剤中の有効成分の確認試験法	8	2.有効期間又は使用期限	21
10.製剤中の有効成分の定量法	8	3.貯法・保存条件	21
11.力価	8	4.薬剤取扱い上の注意点	21
12.混入する可能性のある夾雑物	8	5.承認条件等	21
13.治療上注意が必要な容器に関する情報	8	6.包装	21
14.その他	8	7.容器の材質	21
V.治療に関する項目	9	8.同一成分・同効薬	21
1.効能又は効果	9	9.国際誕生年月日	21
2.用法及び用量	9	10.製造販売承認年月日及び承認番号	21
3.臨床成績	9	11.薬価基準収載年月日	22
VI.薬効薬理に関する項目	11	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	22
1.薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11	13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	22
2.薬理作用	11	14.再審査期間	22
VII.薬物動態に関する項目	12	15.投薬期間制限医薬品に関する情報	22
1.血中濃度の推移・測定法	12	16.各種コード	22
2.薬物速度論的パラメータ	13	17.保険給付上の注意	22
3.吸収	13		
4.分布	13		

X I.文献	23
1.引用文献	23
2.その他の参考文献	23
X II.参考資料	24
1.主な外国での発売状況	24
2.海外における臨床支援情報	24
X III.備考	25
その他の関連資料	25

I.概要に関する項目

1.開発の経緯

ネドリール錠は、テルビナフィン塩酸塩を主成分とするアリルアミン系経口抗真菌剤である。
本剤は、高田製薬(株)において開発され、2006年1月に製造承認を得て、2006年7月よりマルホ(株)及び高田製薬(株)から発売している。

2.製品の治療学的・製剤学的特性

1. テルビナフィン塩酸塩を有効成分とするアリルアミン(非アゾール)系の経口抗真菌薬である。
2. 飲みやすい小さな錠剤である。
3. 光安定性を考慮したフィルムコーティング錠である。
4. PTPシートに一般名を記載している。
5. 1シート14錠のウィークリーシートがある。
(10錠×10、10錠×30、14錠×10)
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、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、急性全身性発疹性膿疱症、横紋筋融解症、ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがある。(17～18頁参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ネドリール[®]錠 125mg

(2) 洋名

Nedoril[®] Tab.

(3) 名称の由来

特になし

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)

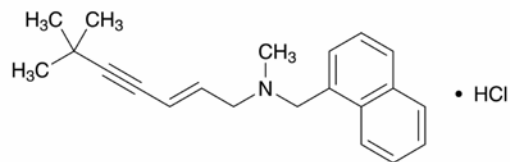
Terbinafine Hydrochloride(JAN)

Terbinafine(INN)

(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 : $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N} \cdot \text{HCl}$

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 (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

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

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

1) pH：3.5～4.5[水溶液(1→1000)]

2) 吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}(282\text{nm})$ ：約 264[メタノール溶液(1→40000)]

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

日本薬局方による。

(1)本品のメタノール溶液(1→40000)につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照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。

(2)本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の塩化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照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。

(3)本品のエタノール(99.5)溶液(1→100)は塩化物の定性反応(2)を呈する。

4.有効成分の定量法

日本薬局方による。

本品を乾燥し、その約 0.26g を精密に量り、酢酸(100)5mL に溶かし、無水酢酸 50mL を加え、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する。(電位差滴定法)




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形の区別：フィルムコーティング錠

性状：白色～帯黄白色

表面	裏面	側面
		
直径(約 8.1mm)	質量(約 178mg)	厚さ(約 4.5mm)

(2) 製剤の物性

崩壊：60分以内

硬度：49.0 N以上

(3) 識別コード

TTS-660

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

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)

(2) 添加物

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、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、酸化チタン、マクロゴール 6000、パラフィン

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

4.製剤の各種条件下における安定性

(1)加速試験(40±1℃ 75±5%RH)¹⁾

最終包装形態

(3ロットの結果のまとめ)

測定項目		開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状		白色のフィルムコーティング錠			
純度試験	類縁物質(%)	0.02	0.02	0.03 - 0.04	0.03
水分(%)		1.38 - 1.43	2.05 - 2.09	1.76 - 1.94	1.59 - 1.63
崩壊試験(JP)		適合	適合	適合	適合
残存率(%)		100	100.4 - 100.6	100.2 - 101.0	101.2 - 101.4

(2)長期安定性試験(室温、36ヵ月)²⁾

最終包装形態

(3ロットの結果のまとめ)

測定項目		開始時	12ヵ月後	24ヵ月後	36ヵ月後
性状		白色のフィルムコーティング錠			
確認試験		適合	—	—	適合
溶出性(%)		88.2	86.5	90.9	91.0
残存率(%)		100	99.3	100.4	99.3

(3)無包装状態での安定性

①温度(40±2℃、しゃ光・気密容器)

		開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後
性状		白色のフィルムコーティング錠			
崩壊(分) ^{注1}		5.41-12.53	4.99-6.95	5.66-8.14	5.70-7.36
硬度(N)		76.1	81.3	77.2	80.4
溶出(%)		85.2	86.6	88.8	89.8
残存率(%)		100	99.2	98.7	98.9

②湿度(25±2℃ 75±5%RH、しゃ光・開放)

		開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後
性状		白色のフィルムコーティング錠			
崩壊(分) ^{注1}		5.41-12.53	4.85-6.04	5.16-7.23	5.21-6.94
硬度(N)		76.1	64.1	62.2	72.2
溶出(%)		85.2	86.7	87.0	86.0
残存率(%)		100	101.3	100.5	100.5

③光(1000lx、気密容器)

		開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
性状		白色のフィルムコーティング錠			
崩壊(分) ^{注1}		5.41-12.53	5.29-7.36	5.40-6.91	5.08-6.93
硬度(N)		76.1	78.3	78.9	83.1
溶出(%)		85.2	80.8	80.1	82.8
残存率(%)		100	99.5	99.3	99.5
類縁物質(%) ^{注2}		—	0.04	0.02	0.02

注1 : min~max

注2 : 増加率

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(物理学的変化)

該当しない

7.溶出性

1) 公的溶出試験

本剤は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたテルビナフィン塩酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

溶出試験法及び溶出規格

日本薬局方一般試験法の溶出試験法(パドル法)による

試験条件：試験液：pH4.0(0.05mol/l 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液)

試験液量：900mL

回転数：毎分 50 回転

測定：紫外可視吸光度測定法(測定波長：283nm)

溶出規格

表示量*	規定時間	溶出率
125mg	30分	75%以上

*テルビナフィンとして

2) 生物学的同等性試験ガイドラインにおける標準製剤との溶出挙動の評価³⁾

〔参考〕 後発医薬品の生物学的同等性試験のガイドラインに従い溶出の類似性を検討した。

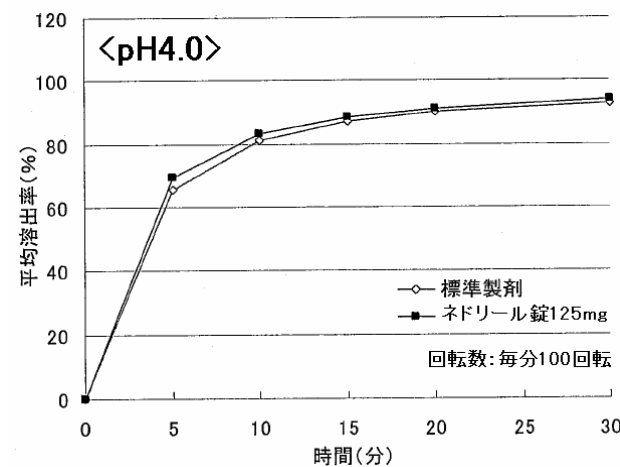
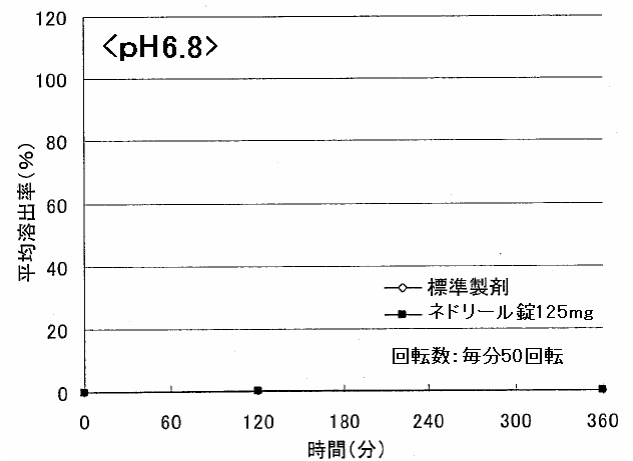
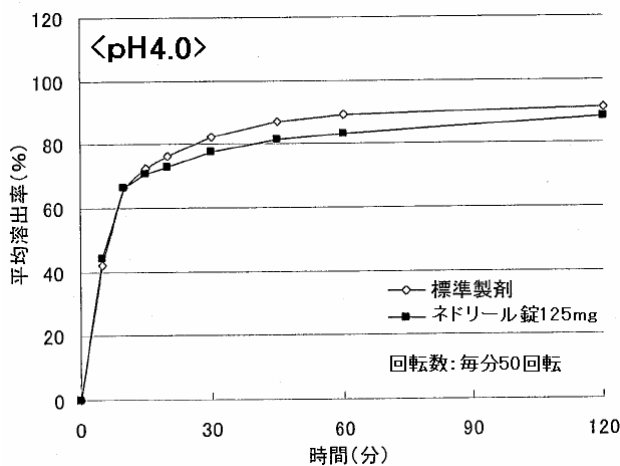
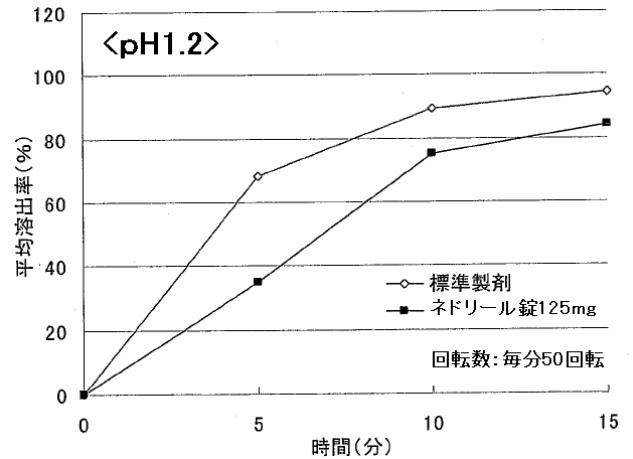
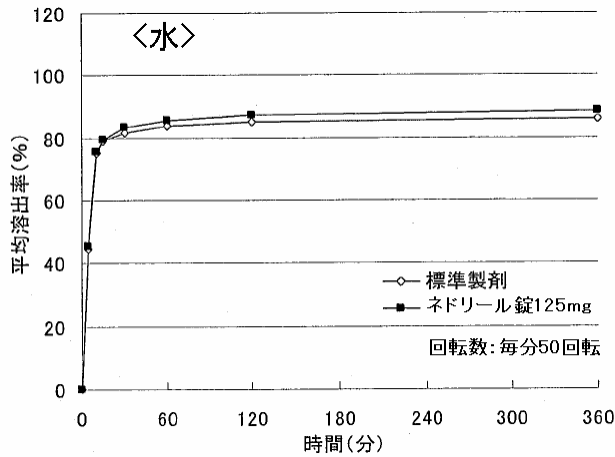
試験液：水、pH1.2、pH4.0、pH6.8、pH4.0(毎分100回転)

回転数：毎分50回転

界面活性剤：なし

溶出試験法：日局「溶出試験法パドル法」で試験

分析法：紫外可視吸光度測定法



8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 0.05% ブロモフェノールブルー試液による呈色反応

(2) 日局「薄層クロマトグラフィー」による

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)

展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル混液(5:1)

判定：展開した薄層板に紫外線(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(約0.4)は等しい。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「液体クロマトグラフィー」による

カラム：液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル(5 μ m)

移動相：アセトニトリル/pH6.0の0.05mol/L酢酸アンモニウム試液混液(9:1)

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：283nm)

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. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

特になし

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は使用しないこと。

2.用法及び用量

通常、成人にはテルビナフィンとして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(2009年4月以降承認品目)

該当しない

(2)臨床効果

該当資料なし

(3)臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4)探索的試験：用量反応探索試験

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)

該当しない

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

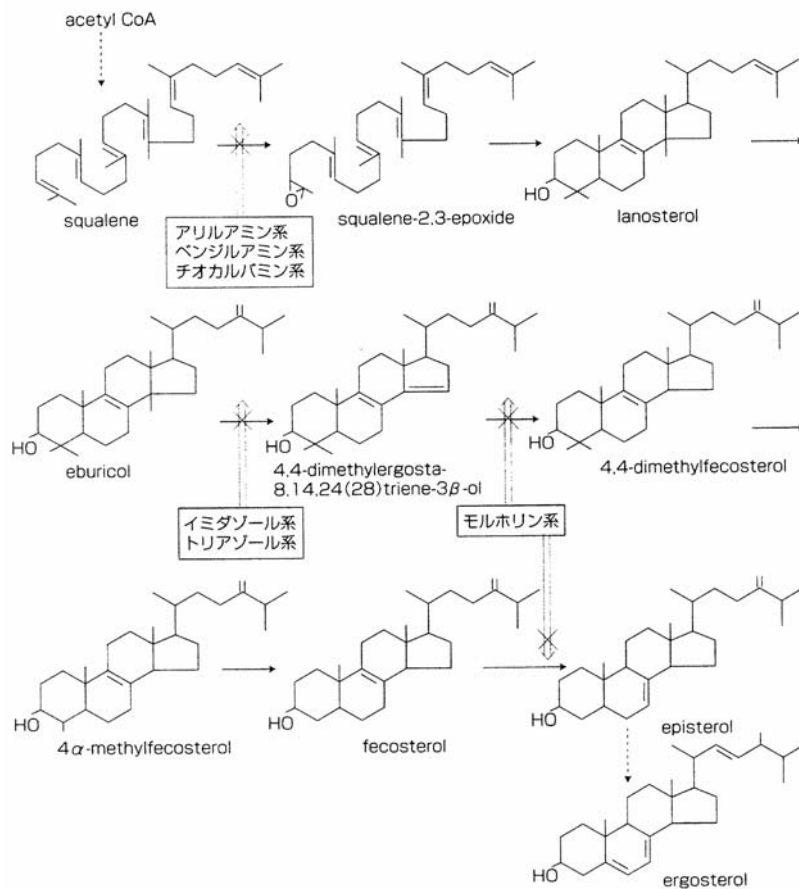
1.薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ベンジルアミン系抗真菌剤、チオカルバミン系抗真菌剤、アゾール(イミダゾール・トリアゾール)系抗真菌剤、モルホリン系抗真菌剤

2.薬理作用

(1)作用部位・作用機序

テルビナフィン塩酸塩は、真菌の酵素であるスクアレンエポキシダーゼを阻害する。その結果、スクアレンが毒性濃度まで蓄積し、エルゴステロール合成が阻害される。その作用は抗真菌的である。⁴⁾



(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

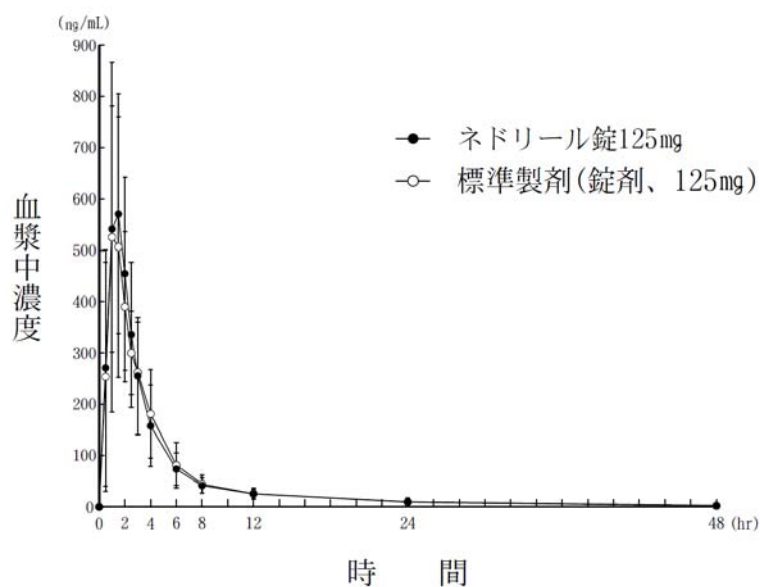
(2)最高血中濃度到達時間

投与 1.4 時間後⁵⁾ (表参照)

(3)臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験

本剤と標準製剤(錠剤、125mg)をクロスオーバー法により、健康成人男子 24 名にそれぞれ 1 錠(テルビナフィンとして 125mg)を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24 及び 48 時間に前腕静脈より採血した。液体クロマトグラフィーにより測定したテルビナフィンの血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、AUC 及び Cmax について統計的評価を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。⁵⁾



血漿中濃度推移 (n=24)

空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ(健康成人)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt(ng・hr/mL)	Cmax(ng/mL)	Tmax(hr)	T _{1/2} (hr)
ネドリール錠 125mg	2185.9±685.4	667.7±214.6	1.4±0.6	10.63±7.80
標準製剤 (錠剤、125mg)	2152.2±586.5	636.1±292.3	1.8±0.9	9.62±6.33

(mean ± S. D. n=24)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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

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)コンパートメントモデル

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

約40%⁵⁾

(4)消失速度定数

$k_{e1}(\text{hr}^{-1}) : 0.10931 \pm 0.07876$ ⁵⁾

(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

99%以上⁶⁾

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

(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

該当資料なし

(2)代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

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。

(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.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

〔警告〕

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。(「2.禁忌内容とその理由」、「6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「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。

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。〕(「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。〕(「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

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。〕(「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(「9.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 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。(「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。(「8. 副作用」の項参照)
- (3) **皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、急性全身性発疹性膿疱症** 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。(「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) (6) の記載は、平成 20 年 1 月 10 日付事務連絡に基づく。

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

(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 P450 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。

8.副作用

(1)副作用の概要

本剤は副作用の内容及び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、皮膚そう痒感、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) **皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、急性全身性発疹性膿疱症**：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、アナフィラキシー様症状**：ショック、アナフィラキシー様症状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。

(3)その他の副作用

	頻度不明
過 敏 症 ^{注)}	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
筋・骨格系	関節痛、筋肉痛
肝 臓	γ-GTP 上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇
血 液	白血球減少、貧血
消 化 器	脾炎、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、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、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、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)]

(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

(5)ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状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。

その他の副作用

	頻度不明
過 敏 症 ^{注)}	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

注) 投与を中止し、適切な処置を行うこと。

試験法については該当資料なし

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。〔動物試験(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

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

(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

製剤：処方せん医薬品※

有効成分：処方せん医薬品※

※ 注意-医師等の処方せんにより使用すること

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

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14. 適用上の注意」参照
医師等の処方せんにより使用すること

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14. 適用上の注意」参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP：100錠(10錠×10)、300錠(10錠×30)

140錠(14錠×10)

7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム・アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ラミシール錠、ラミシールクリーム、ラミシール液、ラミシールスプレー

同効薬：イトラコナゾール、グリセオフルビン

9. 国際誕生年月日

1990年10月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：2006年1月30日

承認番号：21800AMZ10019000

11.薬価基準収載年月日

2006年7月7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、投与期間に関する制限は定められていない。

16.各種コード

HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
117260701	6290005F1199	620004019

17.保険給付上の注意

特になし

X I.文献

1.引用文献

- 1) 高田製薬(株)社内資料：安定性試験(加速試験)
- 2) 高田製薬(株)社内資料：安定性試験(長期安定性試験)
- 3) 高田製薬(株)社内資料：溶出性試験
- 4) 柳澤輝行, 丸山敬訳：カッツング・コア薬理学(丸善), 479 (2003)
- 5) 保田国伸ら：医学と薬学, 55(3), 387(2006)
- 6) 高折修二, 福田秀臣, 赤池昭紀監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第10版(廣川書店), 1662(2003)

2.その他の参考文献

特になし

X II.参考資料

1.主な外国での発売状況

該当しない

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