

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2008に準拠して作成

アリルアミン系経口抗真菌剤

ラミテクト[®]錠 125mg

Ramitect[®] Tab. 125mg

剤形	割線入り素錠
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)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	製造販売承認年月日：2006年 1月 30日 製造販売一部変更承認年月日：2009年 3月 10日(品質再評価)
薬価基準収載・発売年月日	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・製造販売(輸入)・提携・販売会社名	販売元：バイエル薬品株式会社 製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・くすり相談 TEL:0120-106-398 FAX:06-6344-2374 医療関係者向けホームページ http://www.bayer-hv.jp

本I Fは2013年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

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IF記載要領が策定された。

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2008」(以下、「IF記載要領2008」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、「IF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應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、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMR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IFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

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

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、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	12. 混入する可能性のある夾雑物	7
1. 開発の経緯	1	13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	14. その他	7
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	8
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	8
1) 和名	2	2. 用法及び用量	8
2) 洋名	2	3. 臨床成績	8
3) 名称の由来	2	1) 臨床データパッケージ	8
2. 一般名	2	2) 臨床効果	8
1) 和名(命名法)	2	3) 臨床薬理試験：忍容性試験	8
2) 洋名(命名法)	2	4) 探索的試験：用量反応探索試験	8
3) ステム	2	5) 検証的試験	9
3. 構造式又は示性式	2	6) 治療の使用	9
4. 分子式及び分子量	2	VI. 薬効薬理に関する項目	10
5. 化学名(命名法)	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2. 薬理作用	10
7. CAS登録番号	2	1) 作用部位・作用機序	10
III. 有効成分に関する項目	3	2) 薬効を裏付ける試験成績	10
1. 物理化学的性質	3	3) 作用発現時間・持続時間	10
1) 外観・性状	3	VII. 薬物動態に関する項目	11
2) 溶解性	3	1. 血中濃度の推移・測定法	11
3) 吸湿性	3	1) 治療上有効な血中濃度	11
4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	2) 最高血中濃度到達時間	11
5) 酸塩基解離定数	3	3) 臨床試験で確認された血中濃度	12
6) 分配係数	3	4) 中毒域	12
7) その他の示性値	3	5) 食事・併用薬の影響	12
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	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	13
3. 有効成分の確認試験法	3	2. 薬物速度論的パラメータ	13
4. 有効成分の定量法	3	1) コンパートメントモデル	13
IV. 製剤に関する項目	4	2) 吸収速度定数	13
1. 剤形	4	3) バイオアベイラビリティ	13
1) 剤形の区別、規格及び性状	4	4) 消失速度定数	13
2) 製剤の物性	4	5) クリアランス	13
3) 識別コード	4	6) 分布容積	13
4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域	4	7) 血漿蛋白結合率	13
2. 製剤の組成	4	3. 吸収	13
1) 有効成分(活性成分)の含量	4	4. 分布	13
2) 添加物	4	1) 血液-脳関門通過性	13
3) その他	4	2) 血液-胎盤関門通過性	13
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	3) 乳汁への移行性	13
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	4) 髄液への移行性	14
1) PTP 包装品の安定性(加速試験)	5	5) その他組織への移行性	14
2) 無包装下での安定性	5	5. 代謝	14
5. 調整法及び溶解後の安定性	5	1) 代謝部位及び代謝経路	14
6. 他剤との配合変化	5	2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種	14
7. 溶出性	5	3) 初回通過効果の有無及びその割合	14
8. 生物学的試験法	6	4) 代謝物の活性の有無及び比率	14
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	14
10. 製剤中の有効成分の定量法	7	6. 排泄	14
11. 力価	7	1) 排泄部位及び経路	14

目次

2) 排泄率	14	2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき 必須事項等)	23
3) 排泄速度	14	5. 承認条件等	23
7. 透析等による除去率	14	6. 包装	23
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	15	7. 容器の材質	23
1. 警告内容とその理由	15	8. 同一成分・同効薬	23
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	15	9. 国際誕生年月日	23
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	15	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	23
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	15	11. 薬価基準収載年月日	23
5. 慎重投与内容とその理由	15	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	24
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置 方法	16	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	24
7. 相互作用	16	14. 再審査期間	24
1) 併用禁忌とその理由	16	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	24
2) 併用注意とその理由	17	16. 各種コード	24
8. 副作用	17	17. 保険給付上の注意	24
1) 副作用の概要	17	XI. 文献	25
2) 重大な副作用と初期症状	18	1. 引用文献	25
3) その他の副作用	19	2. その他の参考文献	25
4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値 異常一覧	20	XII. 参考資料	26
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	20	1. 主な外国での発売状況	26
6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	20	2. 海外における臨床支援情報	26
9. 高齢者への投与	20	XIII. 備考	26
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	20	その他関連資料	26
11. 小児等への投与	20		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21		
13. 過量投与	21		
14. 適用上の注意	21		
15. その他の注意	21		
16. その他	21		
IX. 非臨床試験に関する項目	22		
1. 薬理試験	22		
1) 薬効薬理試験	22		
2) 副次的薬理試験	22		
3) 安全性薬理試験	22		
4) その他の薬理試験	22		
2. 毒性試験	22		
1) 単回投与毒性試験	22		
2) 反復投与毒性試験	22		
3) 生殖発生毒性試験	22		
4) その他の特殊毒性	22		
X. 管理的事項に関する項目	23		
1. 規制区分	23		
2. 有効期間又は使用期限	23		
3. 貯法・保存条件	23		
4. 薬剤取り扱い上の注意点	23		
1) 薬局での取り扱いについて	23		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ラミテクト錠125mgは、テルビナフィン塩酸塩を含有するアリルアミン系経口抗真菌剤である。

テルビナフィン塩酸塩は、スイスにおいて先に開発されたnaftifineから誘導されたもので¹⁾、深在性皮膚真菌症及び表在性皮膚真菌症に用いられる。

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

承認申請に際し準拠した通知名	平成 11 年 4 月 8 日 医薬発第 481 号
承認	2006 年 1 月
上市	2006 年 7 月

2. 製品の治療学的・ 製剤学的特性

- 1) PTPシートに「抗真菌剤」の文字を記載。
- 2) 真菌細胞内小胞体の主要構成脂質であるエルゴステロール合成系に作用し、スクアレンからスクアレンエポキシドへのエポキシ化を阻害して抗真菌効果を示す。
- 3) 広範囲の抗真菌スペクトルを有し、特に皮膚糸状菌に対し強力な抗真菌活性を示す。
- 4) 真菌に対しては静真菌作用のみでなく、殺真菌作用も有する。²⁾
- 5) 生物学的同等性試験において、標準製剤と比較し同等であることが確認された。³⁾
- 6) 既存のテルビナフィン塩酸塩製剤(錠剤)と比較し、効能・効果、用法・用量は同一である。
- 7) 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、亜急性性皮膚エリテマトーデスが報告されている(頻度不明)。また、副作用として、発疹、蕁麻疹、 γ -GTP、AST(GOT)の上昇、白血球減少、貧血、胃部不快感、腹痛、めまい、ふらつき、BUN上昇、トリグリセライド上昇、総コレステロール上昇等が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

ラミテクト錠 125mg

2) 洋名

Ramitect Tablets 125mg

3) 名称の由来

通知「平成12年9月19日 医薬発第935号」に基づき命名した。

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)

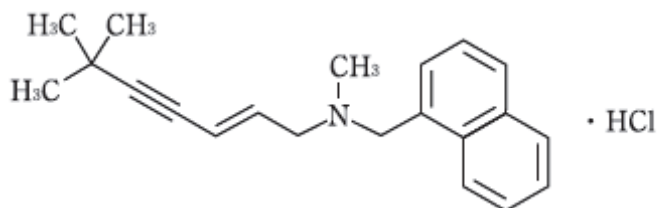
Terbinafine Hydrochloride(JAN)

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：C₂₁H₂₅N·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

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。 1.0g を水 1000mL に溶かした液の pH は 3.5～4.5 である。
3) 吸湿性	乾燥減量：0.5%以下(1g、105℃、4時間)
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(室温、第三アミノ基、滴定法) ⁴⁾
6) 分配係数	該当資料なし
7) その他の主な示性値	比吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (283nm)：232～252(0.05g、メタノール、2000mL) pH：本品 0.02g を水 20mL 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	遮光保存 ⁵⁾
3. 有効成分の確認試験法	日局「テルビナフィン塩酸塩」による
4. 有効成分の定量法	日局「テルビナフィン塩酸塩」による

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	表 (直径 mm)	裏 (重量 mg)	側面 (厚さ mm)	性状
割線入り 素錠	 9	 約 210	 3.7	白色～ 淡黄白色

2) 製剤の物性

質量偏差試験：日局一般試験法 質量偏差試験の項により試験を行うとき、これに適合する。

溶出試験：日本薬局方外医薬品規格第3部 溶出性の項により試験を行うとき、これに適合する。(pH4.0、30分：75%以上)

3) 識別コード

SW-RMT(錠剤本体及びPTPシート上に記載)

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錠中に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

2) 添加物

添加物として、結晶セルロース、ステアリン酸Mg、デンプングリコール酸Na、乳糖、ヒプロメロースを含有する。

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

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

1) PTP包装品の安定性(加速試験)

ラミテクト錠125mgをPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ箔)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁶⁾

保 存 条 件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性 状	白色の割線入り素錠であった	同左
確 認 試 験	規格に適合	同左
溶 出 試 験	規格に適合	同左
定 量 試 験	100.9	100.4

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性

ラミテクト錠 125mg の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、光の条件下で性状の変化、湿度の条件下で硬度の低下が認められた。⁷⁾

保 存 条 件	イニシャル	温度 (40°C 3ヵ月)	湿度 (25°C75%RH 3ヵ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)	なりゆき (室温散光下 3ヵ月)
性状	白色の割線入り素錠	変化なし	変化なし	帯黄白色に変化	変化なし
硬 度 (kg)	8.1	8.4	5.5	8.0	7.7
溶 出 試 験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定 量 試 験 [※]	100.0	101.1	99.5	100.5	100.6

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。 ※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

5. 調整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)

該当資料なし

7. 溶出性

本剤は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められた規格に適合していることが確認されている。

<溶出挙動における同等性>⁸⁾

通知等	「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について」：平成17年12月1日薬食審査発第1201002号	
試験条件	パドル法	50r.p.m(pH1.2、4.0、6.8、水)
試験回数	6ベッセル	

IV. 製剤に関する項目

【結果及び考察】

<50r. p. m. : pH1. 2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50r. p. m. : pH4. 0>

標準製剤の平均溶出率が60% (10分) 及び85% (30分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあった。

<50r. p. m. : pH6. 8>

標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分)及び規定された試験時間(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 $\pm 8\%$ の範囲にあった。

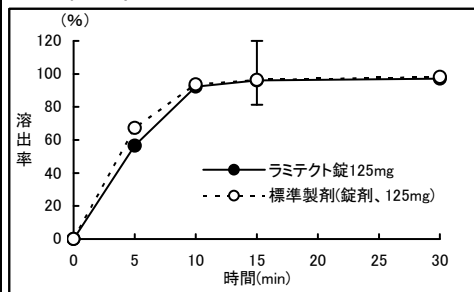
<50r. p. m. : 水>

標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(5分)及び規定された試験時間(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 $\pm 15\%$ の範囲にあった。

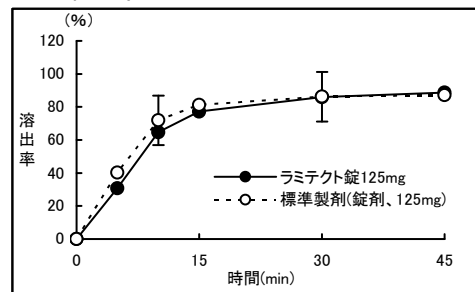
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

(溶出曲線)

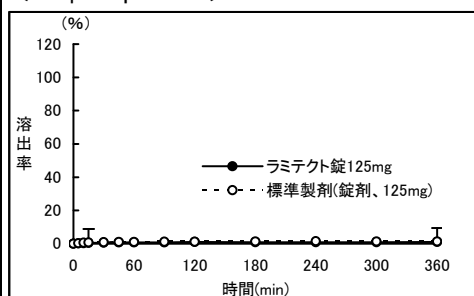
<50r.p.m.:pH1. 2>



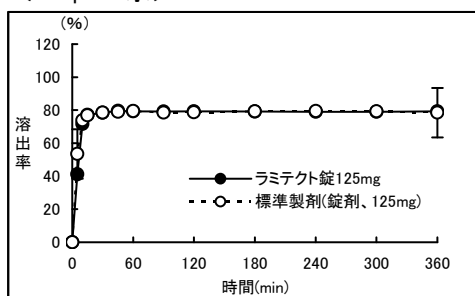
<50r.p.m.:pH4. 0>



<50r.p.m.:pH6. 8>



<50r.p.m.:水>



(\square : 判定基準の適合範囲)

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

- 1) ブロモフェノールブルー試液及び酢酸エチルによる呈色反応
- 2) 紫外可視吸光度測定法による確認
- 3) 薄層クロマトグラフィーによる確認

IV. 製剤に関する項目

10. 製剤中の有効成分の
定量法

液体クロマトグラフィー

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

該当資料なし

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。

2. 用法及び用量

通常、成人にはテルビナフィンとして125mg(本剤1錠)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。(「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 ： 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

V. 治療に関する項目

5) 検証的試験

(1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

(2) 比較試験

該当資料なし

(3) 安全性試験

該当資料なし

(4) 患者・病態別試験

該当資料なし

6) 治療的使用

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

該当資料なし

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	トリアゾール系抗真菌薬、イミダゾール系抗真菌薬、ベンジルアミン系抗真菌薬、チオカルバメート系抗真菌薬、モルホリン系抗真菌薬
2. 薬理作用 1) 作用部位・作用機序	テルビナフィン塩酸塩の薬理作用について以下のとおり報告されている。 1. 真菌細胞内小胞体の主要構成脂質であるエルゴステロール合成系に作用し、スクアレンからスクアレンエポキシドへのエポキシ化を阻害して抗真菌効果を示す。 2. 広範囲の抗真菌スペクトルを有し、特に皮膚糸状菌に対し強力な抗真菌活性を示す。 3. 真菌に対しては静真菌作用のみでなく、殺真菌作用も有する。 ²⁾
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

VII. - 1. -3) 参照

VII. 薬物動態に関する項目

3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>^{3, 9)}

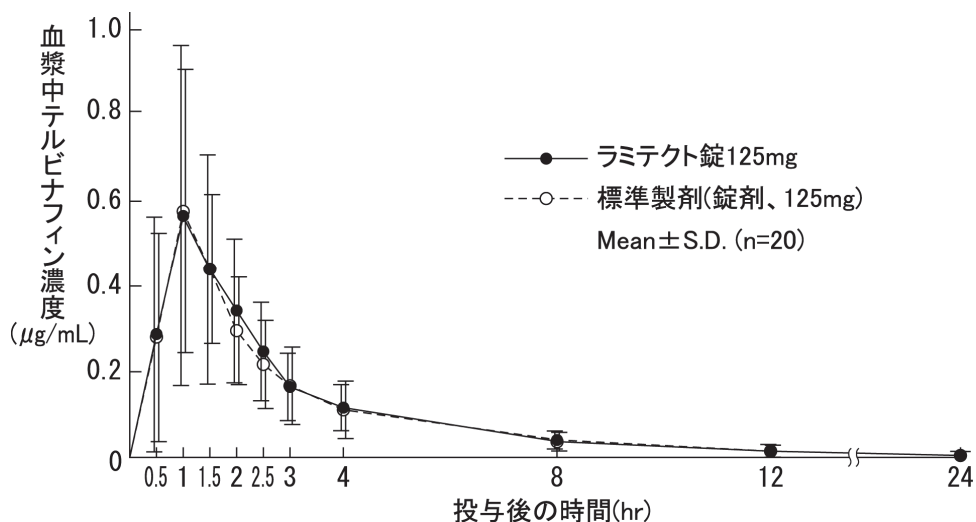
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成9年12月22日 医薬審第487号（平成13年5月31日 医薬審発第786号により一部改正）
採血時点	0、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、8、12、24hr
休薬期間	7日間
測定方法	HPLC法

ラミテクト錠 125mg と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(テルビナフィンとして125mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中テルビナフィン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
ラミテクト錠 125mg	0.63±0.33	1.3±0.4	4.0±3.2	1.66±0.80
標準製剤 (錠剤、125mg)	0.64±0.27	1.2±0.4	4.5±4.3	1.60±0.68

(Mean±S.D.)



血漿中濃度ならびに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

VIII. -7. -2) 参照

VII. 薬物動態に関する項目

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	<p>該当資料なし</p> <p>テルビナフィン塩酸塩製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。</p>
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	該当資料なし
4) 消失速度定数	<p>ラミテクト錠125mgを健康成人男子に1錠(テルビナフィンとして125mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{3, 9)}</p> <p>$0.241 \pm 0.151 \text{hr}^{-1}$</p>
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 ¹⁰⁾
3. 吸収	胃腸管からよく吸収される。 ⁵⁾
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	<p><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。</p>
3) 乳汁への移行性	<p><参考>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>

VII. 薬物動態に関する項目

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	主として肝臓で代謝される。
2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	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	胆汁中及び尿中に排泄される。
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	<p>【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。(「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「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。</p>
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	<p>【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</p>
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	V. -1. 参照
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	V. -2. 参照
5. 慎重投与内容とその理由	<p>慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 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。〕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)</p>

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

重要な基本的注意

- 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(剝脱性皮膚炎)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

該当項目なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) 併用注意とその理由

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र्फ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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) 重大な副作用と初期症状

1) 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、皮膚瘙癢感、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

2) 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、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
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	膵炎、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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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	<p>【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</p> <p>1) 重大な副作用(頻度不明) (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。</p> <p>2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="497 1104 1461 1256"> <tr> <td></td> <td>頻度不明</td> </tr> <tr> <td>過敏症^{注)}</td> <td>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</td> </tr> </table> <p>注) 投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>		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
	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				
9. 高齢者への投与	<p>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。</p>				
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>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。〕</p> <p>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>				
11. 小児等への投与	<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>				

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当項目なし
13. 過量投与	1) 徴候、症状：悪心、腹痛、めまいが報告されている。 2) 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、更には穿孔をお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

テルビナフィン塩酸塩の非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

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

LD₅₀ (mg/kg)¹¹⁾

動物種	経口	静脈内
マウス	4,000	393
ラット	4,000	213

2) 反復投与毒性試験 VIII. -15. 参照

3) 生殖発生毒性試験 VIII. -10. 参照

ラットに経口で300mg/kg/day投与した生殖試験では、生殖能力や他の繁殖数における副作用は何ら現れなかった。¹²⁾

経口でテルビナフィン塩酸塩を最高300mg/kg/day与えたラットとウサギの器官形成において催奇形性はなかった。¹²⁾

4) その他の特殊毒性

変異原性

*in vitro*と*in vivo*の一連の細胞毒性試験－エームス分析、チャイニーズハムスターの卵巣細胞の変異原性評価、染色体異常検査、姉妹染色分体交換、マウス小核試験を含む－においてこの薬剤による突然変異や染色体破壊の可能性は現れなかった。¹²⁾

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分		規制区分
	製剤	処方せん医薬品 ^{注)}
	有効成分	特になし
	注) 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	
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) 薬局での取り扱いに ついて	特になし	
2) 薬剤交付時の注意(患 者等に留意すべき必 須事項等)	Ⅷ. -14. 参照	
5. 承認条件等	該当しない	
6. 包装	錠剤 125mg PTP包装 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)	
7. 容器の材質	PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔	
8. 同一成分・同効薬		
1) 同一成分	ラミシール錠 125mg	
2) 同効薬	イトラコナゾール	
9. 国際誕生年月日	該当しない	
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：2006年1月30日、承認番号：21800AMZ10036000 製造販売一部変更承認年月日：2009年3月10日(品質再評価)	
11. 薬価基準収載年月日	2006年7月7日	

X. 管理的事項に関する項目

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

HOT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
117267603	6290005F1210	620004086

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 深井三郎, “今日の新薬—近代医薬品の変遷—,”じほう, 東京, 1995, pp. 537-538.
- 2) JAPAN DRUGS編集委員会編, “JAPAN DRUGS 日本医薬品総覧,”2008～2009年版, メディカルレビュー社, 大阪, 2008, pp. 1, 176-1, 177.
- 3) 前田彰他, 新薬と臨床, 55(6), 847(2006).
- 4) 日本公定書協会編, “医療用医薬品 品質情報集,”No. 27, 薬事日報社, 東京, 2007, p. 175.
- 5) Martindale : The Complete Drug Reference 35th edition(2007), pp. 492-493.
- 6)～7) 沢井製薬 社内資料[安定性試験]
- 8) 沢井製薬 社内資料[溶出試験]
- 9) 沢井製薬 社内資料[生物学的同等性試験]
- 10) 高折修二他監訳, “グッドマン・ギルマン 薬理書—薬物治療の基礎と臨床—,”第10版, 下巻, 廣川書店, 東京, 2003, p. 1, 662.
- 11) The Merck Index 14th edition(2006), p. 1, 575.
- 12) 社会薬学研究会監修, “処方医薬品情報事典 PDR日本語編纂版,”産業調査会 事典出版センター, 東京, 1999, pp. 648-651.

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

<p>1. 主な外国での発売状況</p> <p>2. 海外における臨床支援 情報</p>	<p>該当資料なし</p>
--------------------------------------------------	---------------

XIII. 備考

<p>その他の関連資料</p>	
-----------------	--

MEMO



資料請求先

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<http://www.bayer.co.jp/byl>

(201304) RMT-0.0

資材記号

RMT-13-9001