

貯 法：室温保存

有効期間：3年

処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

承認番号 30400AMX00234

販売開始 2008年7月

## 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「ニプロ」

## TERBINAFINE Tablets

## 1. 警告

- 1.1 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。[2.1、2.2、8.1、8.2、9.3.1、9.3.2、11.1.1、11.1.2参照]
- 1.2 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(次の患者には投与しないこと)

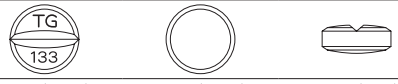
- 2.1 重篤な肝障害のある患者[1.1、8.1、9.3.1、11.1.1参照]
- 2.2 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少等の血液障害のある患者[1.1、8.2、11.1.2参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

有効成分	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)
添加剤	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

## 3.2 製剤の性状

色、剤形	白色～淡黄白色・素錠(割線入)		
外形、 大きさ等			
	直径(mm) 9.1	厚さ(mm) 3.7	重量(mg) 210
識別コード	TG133		

## 4. 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、エビデルモフィトン属)、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。

## ○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

## ○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

注)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

## 5. 効能又は効果に関連する注意

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。

## 6. 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。

## 8. 重要な基本的注意

8.1 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。[1.1、2.1、9.3.2、11.1.1参照]

8.2 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。[1.1、2.2、11.1.2参照]

8.3 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。

8.4 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。

8.5 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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

## 9.2 腎機能障害患者

高い血中濃度が持続するおそれがある。

## 9.3 肝機能障害患者

## 9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。肝障害が増悪するおそれがある。[1.1、2.1、11.1.1参照]

## 9.3.2 慢性もしくは活動性等の肝疾患を有する患者(ただし、重篤な肝障害のある患者を除く)

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。肝障害が増悪するおそれがある。[1.1、8.1、11.1.1参照]

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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。

## 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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。

## 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

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。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。

## 10. 相互作用

本剤は、CYP2D6を阻害する。[16.4参照]

### 10.2 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。
シクロスボリン	シクロスボ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ボリンの血中濃度を参考にシクロスボ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。

## 11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 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こと。[1.1、2.1、8.1、9.3.1、9.3.2参照]

#### 11.1.2 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すること。[1.1、2.2、8.2参照]

#### 11.1.3 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)

#### 11.1.4 横紋筋融解症(頻度不明)

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。

#### 11.1.5 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

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。

#### 11.1.6 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。

### 11.1.7 亜急性皮膚エリテマトーデス(頻度不明)

### 11.2 その他の副作用

	1%~5%未満	0.1%~1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	—	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	乾癬様発疹、血清病様反応
筋・骨格系	—	—	筋肉痛	関節痛
肝臓	γ-GTP上昇	A S T、A L T、L D H、ALPの上昇	—	—
血液	白血球減少	貧血	—	—
消化器	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	肺炎
精神神経系	—	めまい、ふらつき、頭痛、眠気	注意力低下、不眠、しびれ	錯感覚、感覚鈍麻、不安、抑うつ
泌尿器	—	BUN上昇	頻尿	—
感覚器	—	味覚異常・味覚消失	耳鳴	嗅覚異常、聴覚障害、聴力低下、霧視、視力低下
その他	—	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上昇	乾癬、血管炎、インフルエンザ様疾患、体重減少

## 13. 過量投与

### 13.1 徴候、症状

悪心、腹痛、めまいが報告されている。

### 13.2 処置

薬物除去には活性炭投与を行う。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

## 15. その他の注意

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

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. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 反復投与

爪白癬患者にテルビナフィン125mgを1日1回1錠を連日投与した場合、投与2週後より爪甲中に検出され、病爪中濃度は投与12週まで徐々に増加し、12週では0.78μg/gに達し、その後はほぼ同じ濃度で推移した。

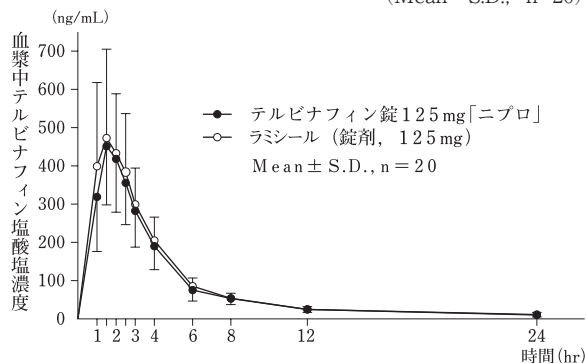
また、毛髪中には投与23～32週で、平均3.14 $\mu\text{g/g}$ のテルビナフィンが検出された<sup>1)</sup>。

### 16.1.2 生物学的同等性試験

テルビナフィン錠125mg「ニプロ」とラミシール錠を、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)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>2)</sup>。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
テルビナフィン錠 125mg「ニプロ」	1925.57±482.33	478.13±154.95	1.80±0.44	7.11±2.11
ラミシール (錠剤、125mg)	2074.06±597.58	525.23±198.13	1.73±0.55	7.59±2.44

(Mean±S.D., n=20)



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。

### 16.4 代謝

血漿中の主代謝産物はカルボン酸体及びN-脱メチルカルボン酸体であった。また、尿中主代謝産物はN-脱メチルカルボン酸体であり、未変化体は検出されなかった。*In vitro*の試験において、テルビナフィン塩酸塩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を阻害することが確認された<sup>3)</sup>。[10.参照]

### 16.5 排泄

健康成人に<sup>14</sup>C-テルビナフィンを経口投与した場合、総放射能の排泄率は尿中約80%及び糞中約20%であった。投与後72時間までに投与量の約85%が排泄された<sup>4)</sup>。(外国人データ)

### 16.8 その他

テルビナフィン錠125mg「ニプロ」は、日本薬局方医薬品各条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<sup>5)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### (表在性皮膚真菌症)

#### 17.1.1 国内第Ⅱ相試験

白癬(手・足白癬、体部・股部白癬、股部白癬)、皮膚カンジダ症患者174例を対象としてテルビナフィン錠1日1回(125mg/日)投与群(以下、1回群)89例と1日2回(250mg/日)投与群(以下、2回群)85例で二重盲検比較試験を実施した結果、皮膚所見の改善率は、手・足白癬で1回群79.4%、2回群84.9%、体部・股部白癬1回群91.9%、2回群93.6%、皮膚カンジダ症1回群75.0%、2回群61.5%あり、手・足白癬においてU検定により有意差が認められたが、他はいずれも両群間に有意差が認められなかった。

副作用発現率は安全性解析対象例1回群で87例中7例(8.0%)、2回群で83例中8例(9.6%)であった。主な副

作用は、1回群で胃部不快感3.4%(3/87例)、腹痛3.4%(3/87例)、下痢2.3%(2/87例)、2回群で胃部不快感3.6%(3/83例)、悪心2.4%(2/83例)、腹痛1.2%(1/83例)であった<sup>6)</sup>。

#### 17.1.2 国内第Ⅱ相試験

爪白癬患者88例を対象としてテルビナフィン錠1日1回(125mg/日)投与群(以下、1回群)45例と1日2回(250mg/日)投与群(以下、2回群)43例で比較検討試験を実施した結果、臨床所見判定の改善以上の改善率は、1回群で88.1%、2回群で88.6%であり、両群間に有意差は認められなかった。

副作用発現率は安全性解析対象例1回群で44例中5例(11.4%)、2回群で42例中5例(11.9%)であった。主な副作用は、1回群で胃部不快感4.5%(2/44例)、悪心2.2%(1/44例)、2回群で倦怠感・眠気2.4%(1/42例)であった<sup>7)</sup>。

#### 17.1.3 一般臨床試験

爪カンジダ症患者31例を対象としてテルビナフィン錠1日1回1錠(125mg/日)投与による有効性及び安全性を検討した結果、最終臨床所見判定での改善率は71.0%であった。

副作用発現率は安全性解析対象例32例中4例(12.5%)であり、副作用は胃部不快感、胃部膨満感・腹痛、食欲不振、ふらつき、好酸球上昇及びBUN上昇各3.1%(1/32例)であった<sup>8)</sup>。

#### (効能共通)

#### 17.1.4 一般臨床試験

頭部白癬3例、深在性白癬7例(ケルスス禿瘡3例、白癬性毛瘡1例、生毛部急性深在性白癬2例、硬毛部急性深在性白癬1例)、白癬性肉芽腫2例、スポロトリコーシス14例、黒色真菌感染症4例(クロモミコーシス3例)を対象としてテルビナフィン錠1日1回(125mg/日)投与による有効性及び安全性を検討した結果、最終臨床所見判定での改善率は、頭部白癬、深在性白癬、白癬性肉芽腫で各100%、カンジダ性肉芽腫で50.0%、スポロトリコーシスで66.7%、クロモミコーシス66.7%であった。

安全性評価では、33症例すべてにおいて、副作用の発現は認められなかった<sup>9)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

テルビナフィン塩酸塩は真菌細胞内のスクアレノエポキシダーゼを選択的に阻害し、スクアレノの蓄積並びにエルゴステロール含量の低下をもたらす抗真菌作用を示す<sup>11)</sup>。

皮膚糸状菌に対しては低濃度で細胞膜構造を破壊し、殺真菌的に作用する<sup>10,11)</sup>。また、*C. albicans*に対しては低濃度から部分的発育阻止効果を示し、高濃度では直接的細胞膜障害作用により抗真菌活性をあらわす<sup>12)</sup>。

### 18.2 抗真菌作用

**18.2.1** テルビナフィン塩酸塩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、エピデルモフィトン属)、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>13-16)</sup> (*in vitro*)。

**18.2.2** テルビナフィン塩酸塩は皮膚糸状菌(*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>16)</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>14)</sup> (*in vitro*)。

**18.2.3** テルビナフィン塩酸塩は*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>17)</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>12)</sup> (*in vitro*)。

### 18.3 実験的白癬に対する作用

モルモットの *T. mentagrophytes* あるいは *M. canis* 感染に対しテルビナフィン 2.5mg/kg 以上 1日1回経口投与により優れた真菌学的治療効果が認められている<sup>18)</sup>。また、*T. mentagrophytes* 接種 1~2 日前に本剤を 1 回経口投与した場合、非投与対照に比して発症陽性率及び平均病変スコアの低下が認められ、本剤の薬効の持続性が示された<sup>19)</sup>。

### 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：テルビナフィン塩酸塩  
(Terbinafine Hydrochloride)

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

分子式：C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N · HCl

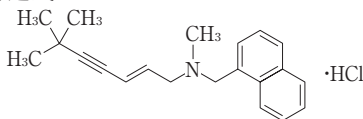
分子量：327.89

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

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。

構造式：



融点：約 205℃ (分解)

### 20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は光を避けて保存すること。

### 22. 包装

〈テルビナフィン錠 125mg [ニプロ]〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10、アルミニウム袋]

### 23. 主要文献

- 1) 松本忠彦ほか：西日本皮膚科 56(2), 374, 1994
- 2) 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)
- 3) Vickers, A. E. M. et al. : Drug Metab. Dispos. 27(9), 1029, 1999
- 4) Jensen, J. C. : Clin. Exp. Dermatol. 14(2), 110, 1989
- 5) テルビナフィン錠の溶出性に関わる資料 (社内資料)
- 6) 香川三郎ほか：基礎と臨床 28(1), 141, 1994
- 7) Terbinafine 研究班：西日本皮膚科 56(4), 794, 1994
- 8) Terbinafine 研究班：西日本皮膚科 56(3), 569, 1994
- 9) Terbinafine 研究班：西日本皮膚科, 56(3), 584-594, 1994
- 10) Ryder, N. S. : Clin. Exp. Dermatol. 14(2), 98, 1989
- 11) 西山彌生ほか：日本医真菌学会雑誌 32(2), 165, 1991
- 12) 平谷民雄ほか：日本医真菌学会雑誌 33(1), 9, 1992
- 13) Petranyi, G. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 31(9), 1365, 1987
- 14) 平谷民雄ほか：日本医真菌学会雑誌 32(4), 323, 1991
- 15) 内田勝久ほか：日本医真菌学会雑誌 32(4), 343, 1991
- 16) 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
- 17) Schaude, M. et al. : Mykosen 30(6), 281, 1987
- 18) Petranyi, G. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 31(10), 1558, 1987
- 19) 内田勝久ほか：Jpn. J. Antibiot. 47(1), 50, 1994

### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ニプロ株式会社 医薬品情報室  
〒566-8510 大阪府摂津市千里丘新町3番26号  
TEL : 0120-226-898  
FAX : 050-3535-8939

### 26. 製造販売業者等

#### 26.1 製造販売元



**NIPRO**

ニプロエスファーマ株式会社  
大阪府摂津市千里丘新町3番26号