

承認番号	30200AMX00711
販売開始	2005年7月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

販売名	テルビナフィン塩酸塩クリーム1%「VTRS」
有効成分	1g中 日局 テルビナフィン塩酸塩 10mg
添加剤	セタノール、ステアリルアルコール、ミリスチン酸イソプロピル、ポリソルベート60、モノステアリン酸ソルビタン、1,3-ブチレングリコール、ベンジルアルコール、水酸化ナトリウム

3.2 製剤の性状

性状	白色のクリーム
----	---------

4. 効能又は効果

下記の皮膚真菌症の治療

- 白癬：足白癬、体部白癬、股部白癬
- 皮膚カンジダ症：指間びらん症、間擦疹（乳児寄生菌性紅斑を含む）
- 癬風

6. 用法及び用量

1日1回患部に塗布する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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のみ使用すること。

9.7 小児等

低出生体重児又は新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

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。

11.2 その他の副作用

	0.1%～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	そう痒症、紅斑	—	発疹、蕁麻疹、血管浮腫
適用部位	接触皮膚炎、発赤、刺激感	鱗屑、落屑、皮膚亀裂	湿疹、皮膚乾燥、疼痛、色素沈着、皮膚灼熱感

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

眼科用として角膜、結膜には使用しないよう指導すること。誤って眼に入った場合は、刺激症状があらわれることがあるので、流水で十分に目をすすぐよう指導すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験（モルモット）において、本剤に弱い光毒性が認められている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人背部にテルビナフィン塩酸塩1%クリームを塗布し、24時間にわたって血漿中濃度を測定したところ、いずれの測定時点においても検出限界（1ng/mL）以下であった<sup>1)</sup>。

16.2 吸収

健康成人背部にテルビナフィン塩酸塩1%クリームを塗布し、24時間にわたって血漿中濃度を測定した結果、薬剤の回収率から推定される吸収率は約5%であった<sup>1)</sup>。

16.8 その他

16.8.1 ケラチンへの吸着性

角質層の主要構成成分であるヒトケラチンへのテルビナフィン塩酸塩の吸着性を検討したところ、73～98%の吸着率が得られた。一方、一旦ケラチンに吸着されたテルビナフィン塩酸塩クリームは、緩衝液で洗浄することにより遊離され、ほぼ100%の薬剤活性が回収されたことから、ケラチンがテルビナフィン塩酸塩クリームの貯蔵器として活性型薬剤の濃度維持に役立っていると考えられる<sup>2)</sup> (*in vitro*)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

白癬（足部白癬、体部白癬、股部白癬）患者33例（解析対象例数）を対象にテルビナフィン塩酸塩クリーム1日1回塗布による有効性及び安全性を検討した結果、有効率（「有効」以上）は足部白癬81.8%、体部白癬91.7%、股部白癬90.0%であった。テルビナフィン塩酸塩クリーム塗布による副作用は認められなかった<sup>3)</sup>。

17.1.2 国内第Ⅱ相試験

白癬（足部白癬（手部白癬を含む）、体部白癬、股部白癬）、カンジダ症（指間びらん症、間擦疹（乳児寄生菌性紅斑を含む）及び癬風患者315例（1日1回塗布群148例、2回塗布群167例）を対象に実施した二重盲検比較試験において、テルビナフィン塩酸塩クリームを1日1回塗布又は1日2回塗布による有効性及び安全性を検討した結果、有効率（「有効」以上）は足部白癬で1日1回塗布群は72.2%、2回塗布群78.4%、体部白癬は1日1回塗布群75.0%、2回塗布群82.6%、股部白癬は1日1回塗布群88.9%、2回塗布群87.5%、カンジダ症は指間びらん症で1回塗布群60.0%、2回塗布群81.8%、間擦疹（乳児寄生菌性紅斑を含む）は1回塗布群89.7%、2回塗布群88.2%、癬風は1回塗布群93.3%、2回塗布群86.5%であった。いずれも両群間に有意差は認められなかった。副作用発現率は、1回塗布群で2.7%（4/148例）、2回塗布群で3.6%（6/167例）であり、副作用は、1回塗布群で掻痒・発赤の悪化1.4%（2/148例）、発赤の悪化及び接触皮膚炎が各0.7%（1/148例）、2回塗布群で接触皮膚炎1.2%（2/167例）、掻痒の悪化、発赤、水疱の悪化、紅斑、刺激感が各0.6%（1/167例）であった<sup>4)</sup>。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

白癬（足部白癬（手部白癬を含む）、体部白癬、股部白癬）、カンジダ症（指間びらん症）、間擦疹（乳児寄生菌性紅斑を含む）及び癬風患者544例（テルビナフィン塩酸塩クリーム群265例、ピフオナゾール群279例）を対象に、ピフオナゾール1%クリームを対照薬にテルビナフィン塩酸塩クリーム1日1回塗布による有効性及び安全性を検討するため二重盲検比較試験を実施した結果、有効率（「有効」以上）は足部白癬でテルビナフィン塩酸塩クリーム群73.2%、ピフオナゾール群74.2%、体部白癬はテルビナフィン塩酸塩クリーム群81.6%、ピフオナゾール群77.3%、股部白癬はテルビナフィン塩酸塩クリーム群92.1%、ピフオナゾール群74.3%、カンジダ症は指間びらん症でテルビナフィン塩酸塩クリーム群85.7%、ピフオナゾール群90.5%、間擦疹（乳児寄生菌性紅斑を含む）はテルビナフィン塩酸塩クリーム群94.9%、ピフオナゾール群80.0%、癬風はテルビナフィン塩酸塩クリーム群80.6%、ピフオナゾール群84.6%であった。テルビナフィン塩酸塩クリーム群の副作用発現率は、1.1%（3/265例）であり、副作用は、発赤の悪化、掻痒感及び刺激感が各0.4%（1/265例）であった<sup>5)</sup>。

17.3 その他

健康成人の無傷背部皮膚表面にテルビナフィン塩酸塩1%クリーム及び基剤を用いたパッチテスト並びに光パッチテストの結果では、皮膚刺激性は認められていない<sup>6,7)</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ンエポキシダーゼを選択的に阻害し、スクアレン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>8,9)</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>9,10</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>11</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、エビデルモフィトン属）、カンジダ属及び癬菌 (*Malassezia furfur*) に対して優れた抗真菌活性が認められている<sup>12-14</sup> (*in vitro*)。

18.2.2 *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>13</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  $\mu$ 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>15</sup>、1  $\mu$ 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>11</sup> (*in vitro*)。

## 18.3 実験的白癬に対する作用

モルモットの*T. mentagrophytes*感染に対しテルビナフィン塩酸塩1%外用剤1日1回塗布により、治療開始4日目には明らかな症状の改善がみられ、2週間後には優れた真菌学的治療効果が認められている<sup>16</sup>。また、テルビナフィン塩酸塩1%外用剤を*T. mentagrophytes*接種1~3日前に局所に単回塗布した場合、感染後14日間経過する期間を通して発症は全くみられなかったことから、薬効の持続性が示された。これはテルビナフィン塩酸塩の良好な皮膚貯留性に基づくものと考えられる<sup>17</sup>。

## 18.4 生物学的同等性試験

### 18.4.1 実験的感染モデルに対する作用

モルモットにおける実験的感染モデルにおいてテルビナフィン塩酸塩クリーム1%「VTRS」及びブラミシールクリーム1%の治療効果を比較検討した結果、いずれも白癬菌、癬菌及びカンジダ菌による病変の進行を抑制し、皮膚状態の改善が認められた。また、白癬菌及び癬菌感染モデルについて実施した皮膚の逆培養では、陽性率の顕著な低下が認められ、カンジダ菌感染モデルについて実施した皮膚組織内生菌数の測定においても、生菌数が顕著に低下し、両剤の効果は生物学的に同等と判断された<sup>18</sup>。

### 18.4.2 抗真菌作用

皮膚糸状菌、酵母糸状菌及び癬菌を用いて、テルビナフィン塩酸塩クリーム1%「VTRS」及びブラミシールクリーム1%の抗真菌作用について比較検討した結果、両剤とも5~30分の作用時間で抗真菌活性を示し、いずれの菌に対しても顕著な抗真菌作用が認められ両剤は生物学的に同等と判断された<sup>18</sup> (*in vitro*)。

## 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

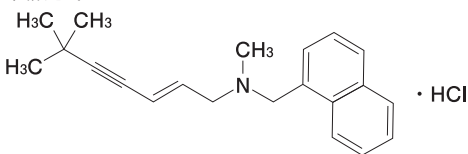
分子量：327.89

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。

化学構造式：



融点：約205°C (分解)

## 22. 包装

10g×10 [チューブ]

## 23. 主要文献

- 1) 第十八改正 日本薬局方解説書。廣川書店。2021：C-3413-3417
- 2) 内田勝久ほか：日本医真菌学会雑誌。1993；34 (2)：207-212
- 3) 香川三郎ほか：西日本皮膚科。1991；53 (5)：1033-1037
- 4) 福代良一ほか：西日本皮膚科。1991；53 (4)：785-806
- 5) Terbinafine研究班：西日本皮膚科。1991；53 (6)：1268-1287
- 6) 中山秀夫ほか：西日本皮膚科。1991；53 (5)：1043-1053
- 7) 大畑恵之ほか：西日本皮膚科。1991；53 (5)：1038-1042
- 8) Ryder NS. : Antimicrob Agents Chemother. 1985；27 (2)：252-256
- 9) Ryder NS. : Clin Exp Dermatol. 1989；14 (2)：98-100
- 10) 西山彌生ほか：日本医真菌学会雑誌。1991；32 (2)：165-175
- 11) 平谷民雄ほか：日本医真菌学会雑誌。1992；33 (1)：9-18
- 12) Petranyi G,et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1987；31 (9)：1365-1368
- 13) 平谷民雄ほか：日本医真菌学会雑誌。1991；32 (4)：323-332
- 14) 内田勝久ほか：日本医真菌学会雑誌。1991；32 (4)：343-346

15) Schaudé M,et al. : Mykosen. 1987；30 (6)：281-287

16) 内田勝久ほか：日本医真菌学会雑誌。1991；32 (4)：333-342

17) 内田勝久ほか：日本医真菌学会雑誌。1993；34 (2)：199-206

18) 社内資料：生物学的同等性試験 (テルビナフィン塩酸塩クリーム1%「VTRS」)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部

〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

フリーダイヤル 0120-419-043

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

#### ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社

東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

### 26.2 販売元

#### ヴィアトリス製薬株式会社

東京都港区虎ノ門5丁目11番2号