

## 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（1998年9月）に準拠して作成

### ラミシール<sup>®</sup>クリーム1%

#### Lamisil<sup>®</sup> Cream 1%

日本薬局方 テルビナフィン塩酸塩クリーム

### ラミシール<sup>®</sup>外用液1%

#### Lamisil<sup>®</sup> Solution 1%

日本薬局方 テルビナフィン塩酸塩液

### ラミシール<sup>®</sup>外用スプレー1%

#### Lamisil<sup>®</sup> Spray 1%

日本薬局方 テルビナフィン塩酸塩スプレー

剤形	ラミシールクリーム1% : クリーム剤 ラミシール外用液1% : 外用液剤 ラミシール外用スプレー1% : ポンプスプレー剤
規格・含量	ラミシールクリーム1%、ラミシール外用液1%、ラミシール外用スプレー1%はいずれも1g中テルビナフィン塩酸塩10mg（1%）を含有する。
一般名	和名：テルビナフィン塩酸塩（JAN） 洋名：Terbinafine Hydrochloride（JAN）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	ラミシールクリーム1% 製造販売承認年月日：2007年3月22日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年6月15日（販売名変更による） 発売年月日：1993年9月16日 ラミシール外用液1% 製造販売承認年月日：2007年3月22日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年6月15日（販売名変更による） 発売年月日：1997年7月7日 ラミシール外用スプレー1% 製造販売承認年月日：2007年3月22日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年6月15日（販売名変更による） 発売年月日：2003年7月7日
開発・製造・輸入・発売・提携・販売会社名	製造販売元：サンファーマ株式会社
担当者の連絡先・電話番号・FAX番号	サンファーマ株式会社 くすり相談センター 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） TEL：0120-22-6880 ホームページ：https://jp.sunpharma.com/

®：登録商標

本 I F は 2021 年 10 月 作成 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 作成 した。

# 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

## 2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

## 3. IFの様式・作成・発行

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で記載し、印刷は一色刷りとす。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

## 4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	9
I-1 開発の経緯	1	(4) 検証的試験	9
I-2 製品の特徴及び有用性	1	1) 無作為化平行用量反応試験	9
		2) 比較試験	9
		3) 安全性試験	9
		4) 患者・病態別試験	10
		5) 治療的使用	10
		1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	10
		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	10
II. 名称に関する項目	2	VI. 薬効薬理に関する項目	11
II-1 販売名	2	VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
(1) 和名	2	VI-2 薬理作用	11
(2) 洋名	2	(1) 作用部位・作用機序	11
(3) 名称の由来	2	(2) 薬効を裏付ける試験成績	12
II-2 一般名	2		
(1) 和名（命名法）	2	VII. 薬物動態に関する項目	16
(2) 洋名（命名法）	2	VII-1 血中濃度の推移、測定法	16
II-3 構造式又は示性式	2	(1) 治療上有効な血中濃度	16
II-4 分子式及び分子量	2	(2) 最高血中濃度到達時間	16
II-5 化学名（命名法）	2	(3) 通常用量での血中濃度	16
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	17
II-7 CAS登録番号	2	VII-2 薬物速度論的パラメータ	17
		(1) 吸収速度定数	17
		(2) バイオアベイラビリティ	17
		(3) 消失速度定数	17
		(4) クリアランス	17
		(5) 分布容積	17
		(6) 血漿蛋白結合率	17
		VII-3 吸収	17
		VII-4 分布	17
		(1) 血液-脳関門通過性	17
		(2) 胎児への移行性	17
		(3) 乳汁中への移行性	18
		(4) 髄液への移行性	18
		(5) その他の組織への移行性	18
		VII-5 代謝	18
		(1) 代謝部位及び代謝経路	18
		(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	18
		(3) 初回通過効果の有無及びその割合	18
		(4) 代謝物の活性の有無及び比率	18
		(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	18
		VII-6 排泄	18
		(1) 排泄部位	18
		(2) 排泄率	19
		(3) 排泄速度	19
		VII-7 透析等による除去率	19
		(1) 腹膜透析	19
		(2) 血液透析	19
		(3) 直接血液灌流	19
III. 有効成分に関する項目	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	20
III-1 有効成分の規制区分	3	VIII-1 警告内容とその理由	20
III-2 物理化学的性質	3	VIII-2 禁忌内容とその理由	20
(1) 外観・性状	3		
(2) 溶解性	3		
(3) 吸湿性	3		
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	3		
(5) 酸塩基解離定数	3		
(6) 分配係数	4		
(7) その他の主な示性値	4		
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	4		
III-4 有効成分の確認試験法	4		
III-5 有効成分の定量法	4		
IV. 製剤に関する項目	5		
IV-1 剤形	5		
(1) 投与経路	5		
(2) 剤形の区別、規格及び性状	5		
(3) 製剤の物性	5		
(4) 識別コード	5		
IV-2 製剤の組成	5		
(1) 有効成分（活性成分）の含量	5		
(2) 添加物	5		
IV-3 製剤の各種条件下における安定性	6		
IV-4 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6		
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	6		
IV-6 製剤中の有効成分の確認試験法	7		
IV-7 製剤中の有効成分の定量法	7		
IV-8 力価	7		
IV-9 容器の材質	7		
IV-10 刺激性	7		
IV-11 その他	7		
V. 治療に関する項目	8		
V-1 効能又は効果	8		
V-2 用法及び用量	8		
V-3 臨床成績	8		
(1) 臨床効果	8		
(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	8		

VIII-3	効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	20	X. 取扱い上の注意等に関する項目	27	
VIII-4	用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	20	X-1	有効期間又は使用期限	27
VIII-5	慎重投与内容とその理由	20	X-2	貯法・保存条件	27
VIII-6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20	X-3	薬剤取扱い上の注意点	27
VIII-7	相互作用	20	X-4	承認条件	27
	(1)併用禁忌とその理由	20	X-5	包装	27
	(2)併用注意とその理由	20	X-6	同一成分・同効薬	27
VIII-8	副作用	20	X-7	国際誕生年月日	27
	(1)副作用の概要	20	X-8	製造・輸入承認年月日及び承認番号	27
	1)重大な副作用と初期症状	20	X-9	薬価基準収載年月日	27
	2)その他の副作用	20	X-10	効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	27
	(2)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	21	X-11	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	27
	(3)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	21	X-12	再審査期間	27
	(4)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	22	X-13	長期投与の可否	27
VIII-9	高齢者への投与	22	X-14	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	27
VIII-10	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22	X-15	保険給付上の注意	27
VIII-11	小児等への投与	23	XI. 文献	28	
VIII-12	臨床検査結果に及ぼす影響	23	XI-1	引用文献	28
VIII-13	過量投与	23	XI-2	その他の参考文献	28
VIII-14	適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	23	XII. 参考資料	29	
VIII-15	その他の注意	23	XII-1	主な外国での発売状況	29
VIII-16	その他	23	XIII. 備考	29	
IX. 非臨床試験に関する項目	24	XIII-1	その他の関連資料	29	
IX-1	一般薬理	24	卷末資料	30	
IX-2	毒性	24	配合変化試験一覧表（ラミシールクリーム1%）	30	
	(1)単回投与毒性試験	24			
	(2)反復投与毒性試験	25			
	(3)生殖発生毒性試験	25			
	(4)その他の特殊毒性	26			

# I. 概要に関する項目

## I-1. 開発の経緯

ラミシールクリーム 1%、ラミシール外用液 1%及びラミシール外用スプレー1%は、サンドファーマ社（スイス、現ノバルティス社）で開発されたアリルアミン系抗真菌剤・テルビナフィン塩酸塩の外用製剤である。アリルアミン系抗真菌剤としてはサンドファーマ社（スイス）で開発されたナフチフィン（naftifine, 国内未発売）が外用剤として有用な皮膚真菌症治療薬として供せられていたが、さらに薬理活性が強い薬剤の開発を目的とした研究の結果、テルビナフィン塩酸塩が発見された。

本剤は国外では 1980 年より基礎試験が開始された。わが国では 1986 年よりクリーム剤の臨床試験が開始され、1993 年 7 月に承認された。また、液剤は 1997 年 3 月、スプレー剤は 2003 年 3 月に承認された。錠剤も 1997 年 7 月に承認されている。

なお、第十六改正日本薬局方（2011 年 4 月 1 日）から、ラミシールクリーム 1%、ラミシール外用液 1%及びラミシール外用スプレー1%は、それぞれテルビナフィン塩酸塩クリーム、テルビナフィン塩酸塩液、テルビナフィン塩酸塩スプレーとして日本薬局方に収載されている。

なお、2016 年 10 月より、サンファーマ株式会社が承継、販売移管を受けた。

## I-2. 製品の特徴及び有用性

- ① 本剤はアリルアミン系骨格を有する抗真菌剤で、特に皮膚糸状菌に対して静真菌作用および殺真菌作用を有する。
- ② イミダゾール系又はアゾール系の抗真菌剤と異なり、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ことにより抗真菌作用を示す。
- ③ 各種臨床試験において白癬、皮膚カンジダ症及び癬風に対し、1 日 1 回の塗布または噴霧による治療で効果が得られている。
- ④ ラミシール外用液 1%は、ラミシールクリーム 1%と同等の薬効が認められている。
- ⑤ ラミシール外用スプレー1%はラミシール外用液 1%と同一の薬液をメカニカルスプレーポンプ付きプラスチック容器に充填した製剤である。
- ⑥ 副作用は 8,910 例中 161 例（1.8%）にみられ、その主なものは接触皮膚炎（0.9%）、そう痒感（0.4%）、発赤（0.4%）、刺激感（0.4%）等であった。  
（ラミシールクリーム 1%・外用液 1%の承認時まで及び再審査終了時までの集計）

## II. 名称に関する項目

### II-1. 販売名

- (1) 和名  
(2) 洋名

和名	ラミシール® クリーム 1%	ラミシール® 外用液 1%	ラミシール® 外用スプレー 1%
洋名	Lamisil® Cream 1%	Lamisil® Solution 1%	Lamisil® Spray 1%

- (3) 名称の由来

特になし

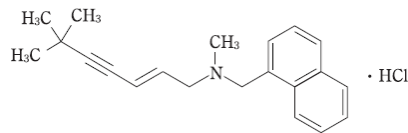
### II-2. 一般名

- (1) 和名 (命名法)  
(2) 洋名 (命名法)

テルビナフィン塩酸塩 (JAN)

Terbinafine Hydrochloride (JAN)

### II-3. 構造式又は示性式



### II-4. 分子式及び分子量

$C_{21}H_{25}N \cdot HCl$  : 327.89

### II-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  
命名法: IUPAC

### II-6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

治験番号: SF86-327

### II-7. CAS登録番号

CAS-78628-80-5 (Terbinafine hydrochloride)  
CAS-91161-71-6 (Terbinafine)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 有効成分の規制区分

該当しない

Ⅲ-2. 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。

[テルピナフィン塩酸塩の溶解性]

溶 媒	原薬 1g を溶かすのに 必要な溶媒量 (mL)	日局の表現
メタノール	2.1	溶けやすい
酢酸(100)	1.9	溶けやすい
エタノール(95)	4.1	溶けやすい
エタノール(99.5)	6.4	溶けやすい
ジクロロメタン	3.4	溶けやすい
クロロホルム	2.4	溶けやすい
アセトニトリル	71.6	やや溶けにくい
2-プロパノール	37.0	やや溶けにくい
水	197.3	溶けにくい
無水酢酸	132.6	溶けにくい
アセトン	122.5	溶けにくい
ジエチルエーテル	20,351.5	ほとんど溶けない
崩壊試験法第1液	694.8	溶けにくい
緩衝液 pH 3.0 *1)	3.7	溶けやすい
緩衝液 pH 4.3 *2)	913.3	溶けにくい
緩衝液 pH 7.0 *3)	10,000 以上	ほとんど溶けない
緩衝液 pH 8.0 *4)	10,000 以上	ほとんど溶けない
緩衝液 pH10.0 *5)	10,000 以上	ほとんど溶けない

\*1) 日局 pH 3.0の酢酸・酢酸アンモニウム緩衝液

\*2) 日局 pH 4.3の酢酸・酢酸カリウム緩衝液

\*3) 日局 pH 7.0のリン酸塩緩衝液

\*4) 日局 pH 8.0のアンモニア・塩化アンモニウム緩衝液

\*5) 日局 pH10.0のアンモニア・塩化アンモニウム緩衝液

(3) 吸湿性

40℃・75%RHの条件にて6ヵ月間暴露し、その前後における試料重量の変化を測定した結果、吸湿性は認められなかった。

(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 (電位差滴定法)

(6) 分配係数

有機相に分配されやすい。

テルビナフィン塩酸塩の分配係数 \*1) (吸光度法)

有機相 \ 水相	崩壊試験法第1液 *2)	水
ジクロロメタン	138.9	139.0
1-オクタノール	74.3	7.4

\* 1) 分配係数 ( $K_d$ ) =  $\frac{\text{有機相の濃度}}{\text{水相の濃度}}$

\* 2) 日局一般試験法、崩壊試験法第1液 (pH1.2)

(7) その他の主な示性値

吸光度 :  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (283nm) : 232~252 (0.05g、メタノール、2000mL) 紫外可視吸光度測定法

pH : 3.5~4.5 テルビナフィン塩酸塩の水溶液 (1→1000)

III-3. 有効成分の各種条件下における安定性

苛酷試験では加温・加湿 (40℃・75%RH 6 ヶ月間、50℃・75%RH 2 ヶ月間) 条件下で安定であった。光照射 (フェードメーター照射 96 時間) では外観に着色が認められたが、外観以外の変化は認められなかった。

長期保存試験 (室温) では 36 ヶ月間安定で、変化は認められなかった。

以上の結果から、テルビナフィン塩酸塩は通常の状態では遮光して保存した場合、長期間安定であると考えられる。

III-4. 有効成分の確認試験法

- 1) 紫外可視吸光度測定法
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

III-5. 有効成分の定量法

電位差滴定法による非水滴定



## IV. 製剤に関する項目

### IV-1 剤形

(1) 投与経路

外用（経皮）

(2) 剤形の区別、規格及び性状

	ラミシール クリーム1%	ラミシール 外用液1%	ラミシール外用 スプレー1%
剤形の区分	クリーム剤	外用液剤	ポンプスプレー剤
規格	1g中テルビナフィン塩酸塩 10mgを含有する。		
性状	白色で、わずかに特 異なおいがある。	無色～微黄色澄明の液で、特異なおいがある。	

(3) 製剤の物性

ラミシールクリーム1%：pH：4.0～6.0  
(本剤1.0gに水10mLを加えて加温・懸濁し、冷却させた時の値)

ラミシール外用液1%・外用スプレー1%：pH：3.0～4.0  
比重：約0.97

(4) 識別コード

ラミシールクリーム1%・外用液1%・外用スプレー1%とも：なし

### IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）  
の含量

ラミシールクリーム1%、ラミシール外用液1%及びラミシール外用スプレー1%はいずれも1g中テルビナフィン塩酸塩（日局）10mg(1%)を含有する。

(2) 添加物

**ラミシールクリーム1%**

セタノール、ステアリルアルコール、パルミチン酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、ステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、ベンジルアルコール、水酸化ナトリウムを含有する。

**ラミシール外用液1%・外用スプレー1%**

ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル、プロピレングリコール、エタノールを含有する。

IV-3. 製剤の各種条件下における安定性

〔ラミシールクリーム1%の安定性試験結果〕

項目 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		室温	アルミチューブ	36ヵ月	pH低下傾向がみられた以外、変化は認められなかった。
苛酷試験	加温・加湿	40°C・ 75%RH		6ヵ月	変化は認められず安定であった。
		50°C・ 75%RH		2ヵ月	
	光照射	室内散光		石英管に入れ、PCVフィルムで封をする	
フェードメーター			96時間	外観変化及びわずかな含量低下とpH上昇が認められた以外、変化は認められなかった。	
加速試験		室温	アルミチューブ	6ヵ月	pH低下傾向がみられた以外、変化は認められなかった。
		40°C・ 75%RH			

測定項目：外観、におい、pH、確認試験、類縁物質、含量 PCV：ポリ塩化ビニリデンフィルム

〔ラミシール外用液1%の安定性試験結果〕

項目 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		25°C・ 60%RH	プラスチック瓶	36ヵ月	pHが約0.4低下し、わずかな含量低下がみられた以外、変化は認められなかった。
苛酷試験	加温・加湿	40°C・ 20%RH		6ヵ月	pHが約0.5低下し、わずかな含量低下がみられた以外、変化は認められなかった。
		50°C・ 75%RH		2ヵ月	
		60°C・ 75%RH		4週間	
	光照射	室内散光		120万Lux・hr	変化は認められず安定であった。
加速試験		40°C・ 75%RH			6ヵ月

測定項目：外観、におい、pH、確認試験、類縁物質、含量

〔ラミシール外用スプレー1%の安定性試験結果〕

項目 試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	正立	40°C・ 75%RH	プラスチック容器＋ スプレーポンプヘッド	6ヵ月	pHが約0.3低下し、わずかな含量低下がみられた以外、変化は認められなかった。
	横倒し				pHが約0.4低下し、わずかな含量低下がみられた以外、変化は認められなかった。

測定項目：外観、におい、pH、類縁物質、含量

IV-4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

※ 巻末の配合変化試験一覧表（ラミシールクリーム1%）を参照

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

副生成物及び光反応物としてテルピナフィンのシス体が考えられる。

IV-6.	製剤中の有効成分の確認試験法	<p>ラミシールクリーム1%</p> <p>1) ブロモフェノールブルー試液による呈色反応</p> <p>2) 薄層クロマトグラフィー (TLC) 法による</p> <p>ラミシール外用液1%・外用スプレー1%</p> <p>薄層クロマトグラフィー (TLC) 法による。</p>
IV-7.	製剤中の有効成分の定量法	HPLC法による。
IV-8.	力価	1 g中テルビナフィン塩酸塩として10mgを含有する (塩として表示)
IV-9.	容器の材質	<p>ラミシールクリーム1%</p> <p>チューブ：アルミニウム、エポキシフェノール樹脂</p> <p>キャップ：ポリエチレン</p> <p>ラミシール外用液1%</p> <p>容器：ポリエチレン</p> <p>ラミシール外用スプレー1%</p> <p>メカニカルスプレーポンプ：ポリプロピレン</p> <p>容器：ポリエチレン</p>
IV-10.	刺激性	<p>ラミシールクリーム1%</p> <p>健康成人にテルビナフィン塩酸塩1%クリームならびに基剤を用いたパッチテスト<sup>1)</sup>及び光パッチテスト<sup>2)</sup>の結果、皮膚刺激性、光刺激性及び光感作性は認められなかった。</p> <p>ラミシール外用液1%・外用スプレー1%</p> <p>健康成人にテルビナフィン塩酸塩液ならびに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、皮膚刺激性、光刺激性及び光感作性は認められなかった。<sup>3)</sup></p>
IV-11.	その他	特になし

## V. 治療に関する項目

### V-1. 効能又は効果

下記の皮膚真菌症の治療

1. 白癬：足白癬、体部白癬、股部白癬
2. 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）
3. 癬風

### V-2. 用法及び用量

ラミシールクリーム1%・外用液1%

1日1回患部に塗布する。

ラミシール外用スプレー1%

1日1回患部に噴霧する。

### V-3. 臨床成績

以下はラミシールクリーム1%及びラミシール外用液1%の臨床成績である。ラミシール外用スプレー1%での臨床試験は実施されていない。

#### (1) 臨床効果

ラミシールクリーム1%の比較試験を含む645例<sup>4)</sup>~<sup>9)</sup>、及びラミシール外用液1%の114例<sup>10)</sup>、<sup>11)</sup>における、1日1回塗布による臨床試験成績は次のとおりである。

臨床試験成績のまとめ（有効率）

（ ）内：例数

疾患・病型		ラミシール クリーム1%	ラミシール 外用液1%	合 計
白 癬	足白癬	74.3% (142/191)	69.7% ( 46/ 66)	73.2% (188/257)
	体部白癬	85.6% ( 83/ 97)	75.0% ( 9/ 12)	84.4% ( 92/109)
	股部白癬	91.5% ( 75/ 82)	100 % ( 7/ 7)	92.1% ( 82/ 89)
皮膚カン ジダ症	指間びらん症	85.2% ( 23/ 27)	100 % ( 3/ 3)	86.7% ( 26/ 30)
	間擦疹	91.3% ( 84/ 92)	81.8% ( 9/ 11)	90.3% ( 93/103)
癬 風		87.0% ( 67/ 77)	71.4% ( 5/ 7)	85.7% ( 72/ 84)

#### (2) 臨床薬理試験： 忍容性試験

〔皮膚刺激性試験〕（ラミシールクリーム1%）

健常人 20 例に 1%、2%及び3%のテルビナフィン塩酸塩クリーム、クリーム基剤のみ及び対照薬を用い、クローズド・パッチテスト法にて 22 時間又は 46 時間貼付した皮膚一次刺激性試験の結果、特に刺激性は認められなかった。また 2 週間後においても影響はみられなかったことから、本薬は皮膚刺激性がないと考えられた。<sup>1)</sup>

中山秀夫ほか：西日本皮膚科 53(5), 1043-1053, 1991

〔光刺激性試験〕（ラミシールクリーム1%）

健常人（予備試験 3 例、本試験 24 例）に、1%テルビナフィン塩酸塩クリーム、クリーム基剤のみ及び対照薬を用いて 24 時間のパッチテストを行い、剥離後の長波長紫外線照射による照射部位と非照射部位との比較判定の結果、2 週間までの観察では ICDRG \*基準による(+)以上の陽性反応は認められず、本薬は光刺激性及び光感作性のいずれも有さないと考えられた。<sup>2)</sup>

\* ICDRG：国際接触皮膚炎研究班

大畑恵之ほか：西日本皮膚科 53(5), 1038-1042, 1991

〔皮膚刺激性及び光刺激性試験〕（ラミシール外用液 1%）

健常人 24 例を対象に皮膚刺激性試験（クローズド・パッチテスト：24 時間貼付後、貼付開始時から起算して 48、72 時間、1、2 週間に判定。光パッチテスト：24 時間貼付後長波長紫外線を照射し、貼付開始時から起算して 24、48、72 時間、1、2 週間に判定）を行った結果ではエコナゾール液と同程度の皮膚刺激性で、光刺激性、皮膚感作性及び光感作性は認められなかった。<sup>3)</sup>

なお、テルビナフィン塩酸塩液の比較薬剤は次のとおり。

テルビナフィン塩酸塩液基剤（プラセボ基剤）、テルビナフィン塩酸塩クリーム、エコナゾール液、ピフオナゾール液、ブテナフィン液、トルナフタート液、局方エタノール、局方精製水及び無処置群

庄司昭伸：西日本皮膚科 58(4), 629-634, 1996

(3) 探索的試験：  
用量反応探索試験

〔前期第Ⅱ相試験①（1日2回塗布）〕（ラミシールクリーム 1%）

皮膚真菌症患者 643 例（解析対象 629 例）を対象にテルビナフィン塩酸塩 1% クリームを 1 日 2 回塗布（足白癬 4 週間、その他の疾患 2 週間）した結果、有効率（有効以上）は足白癬 73.4%、体部白癬 87.4%、股部白癬 90.1%、カンジダ性指間びらん症 81.3%、間擦疹型皮膚カンジダ症 89.4%、癬風 87.4% といずれも高い有効率を示した。副作用は 0.95%（接触性皮膚炎 3 例、刺激 3 例、計 6 例）にみられた。<sup>12)</sup>

Terbinafine 研究班：西日本皮膚科 53(4), 807-814, 1991

注) 本剤の承認されている用法・用量は 1 日 1 回である。

〔前期第Ⅱ相試験②（1日1回塗布）〕（ラミシールクリーム 1%）

生毛部白癬患者 22 例、足白癬患者 11 例の計 34 例（解析対象 33 例）を対象に 1 日 1 回塗布（それぞれ 2 週間、4 週間）した結果、有効率（有効以上）は足白癬 81.8%、体部白癬 91.7%、股部白癬 90.0% といずれも高い有効率を示した。副作用はみられなかった。<sup>4)</sup>

テルビナフィンクリームパイロット試験研究班：西日本皮膚科 53(5), 1033-1037, 1991

これらの結果より本剤 1 日 1 回塗布による白癬に対する有効性及び安全性は 1 日 2 回塗布によるそれとほぼ同等であることが示唆された。

参考：〔1 週間塗布と 4 週間塗布の比較（市販後に行われた臨床試験）〕（ラミシールクリーム 1%）

足白癬の患者 43 例を対象に、テルビナフィン塩酸塩クリーム 1%、1 日 1 回を、1 週間単純塗布した群と 4 週間単純塗布した群を比較した二重盲検試験において、治療開始 4 週間後の判定で菌陰性化率はそれぞれ 65.0% 及び 63.2%、有効以上の割合は 60.0% 及び 63.2% と両群間に有意な差は認められなかった。1 週間治療でも 4 週間治療に匹敵する効果が期待出来ると思われ、1 週間の短期治療は患者のコンプライアンスを得やすい有用な治療法であると考えられた。<sup>34)</sup>

杉浦 丹ほか：日本医真菌学雑誌 42(4), 223, 2001

(4) 検証的試験：

1) 無作為平行用量反応試験

〔後期第Ⅱ相試験〕（ラミシールクリーム 1%）

白癬、カンジダ症及び癬風患者 328 例（解析対象 315 例）を対象に 1 日 1 回塗布と 1 日 2 回塗布による二重盲検試験（足白癬 4 週間、その他の皮膚真菌症 2 週間）を実施した結果、両群ともいずれの疾患に対し優れた有効率を示し、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、有意差は認められなかった。<sup>5)</sup>

Terbinafine 研究班：西日本皮膚科 53(4), 785-806, 1991

2) 比較試験

（ラミシールクリーム 1%）

白癬、カンジダ症及び癬風患者 566 例（解析対象 510 例）を対象に、テルビナフィン塩酸塩 1% クリーム群（278 例）又は対照薬のピフオナゾール 1% クリーム群（288 例）の 2 週間投与（白癬のみ 4 週間）による well-controlled comparative study を実施し、本剤の有用性が認められた。<sup>13)</sup>

Terbinafine 研究班：西日本皮膚科 53(6), 1268-1287, 1991

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
(5) 治療的使用	
1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	<p data-bbox="561 264 727 291">〔使用成績調査〕</p> <p data-bbox="561 295 1498 385">使用成績調査において収集された7,873例のうち安全性解析対象例はラミシールクリーム1%6,060例、ラミシール外用液1%1,336例であり、両剤を合わせた有効性解析対象例数は7,191例であった。</p> <p data-bbox="561 389 692 416">1. 患者背景</p> <p data-bbox="561 421 1498 542">性別は男性51.9%、女性48.1%であった。年齢は0歳から98歳までで、65歳以上の高齢者が27.3%と最も多かった。使用理由は白癬が86.1%と最も多く、皮膚カンジダ症7.6%、癬風2.6%であった。投与前重症度は重症5.5%、中等症64.7%、軽症29.8%であった。</p> <p data-bbox="561 546 718 573">2. 用法・用量</p> <p data-bbox="561 577 1498 636">1日平均塗布回数は1回が63.4%、2回以上が36.5%であった。投与期間は4週未満が39.0%と最も多く、8週以上の長期投与は29.2%であった。</p> <p data-bbox="561 640 670 667">3. 有効性</p> <p data-bbox="561 672 1498 730">無効症例は7,191例中418例で、無効率は5.8%と低く、特に問題となる要因は見い出されなかった。</p> <p data-bbox="561 761 766 788">〔特別調査〕 未実施</p> <p data-bbox="561 819 839 846">〔市販後臨床試験〕 未実施</p>
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

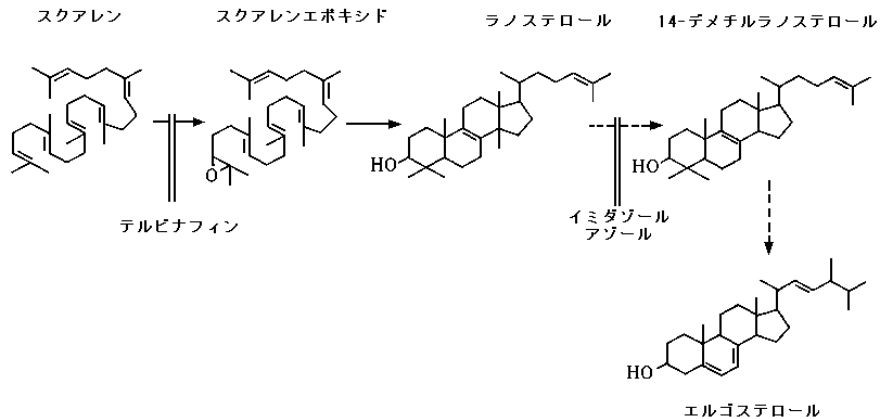
VI-1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

アゾール系抗真菌剤、ベンジルアミン系抗真菌剤、チオカルバマート系抗真菌剤、モルホミン系抗真菌剤

VI-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細胞膜の必須成分であるエルゴステロールの生合成経路上において、スクアレンからスクアレンエポキシド転換過程に関与するスクアレンエポキシシダーゼを選択的に阻害し、スクアレンの細胞内蓄積ならびにエルゴステロール含量の低下をもたらす結果、細胞膜の障害を引き起こすことにより抗真菌作用を示す（下図参照）。<sup>14)</sup>

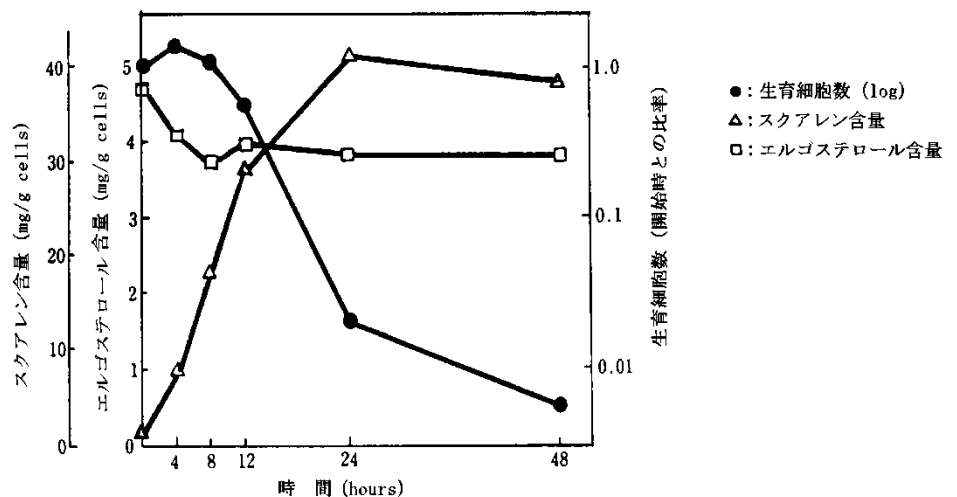


〔真菌のステロール合成過程における阻害部位〕

薬理作用① 真菌細胞におけるステロール生合成に及ぼす作用 (*in vitro*)

*T. mentagrophytes* の培養細胞にテルビナフィンのMIC濃度(0.003 μg/mL)を加え、生育細胞数、細胞内スクアレン含量及びエルゴステロール含量に及ぼす影響を検討した結果、培養時間の経過とともにスクアレンの細胞内蓄積、及びそれに対応して生育細胞数の減少が観察され、本薬が殺真菌的に作用していることが示された。

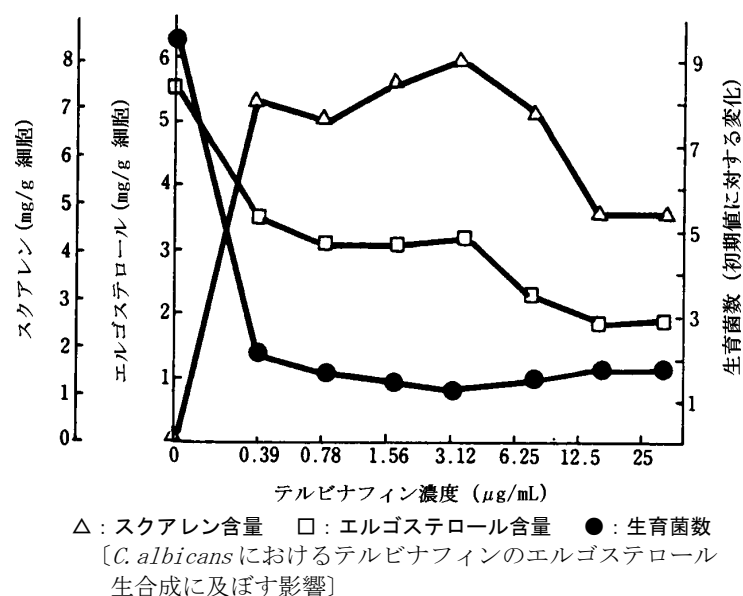
また、同時にエルゴステロール生合成の阻害もみられていることから、本薬はスクアレンのエポキシ化の段階で真菌エルゴステロールの生合成を阻害することが示された。<sup>14)</sup>



〔*T. mentagrophytes* の生菌数及び細胞内脂質成分に及ぼすテルビナフィンの影響〕

### 薬理作用② *C. albicans* におけるステロール生合成に及ぼす影響

*C. albicans* (酵母形) に対しテルビナフィンの各濃度(24 時間処理)が細胞内スクアレン含量及びエルゴステロール含量に及ぼす影響を調べた結果、0.39  $\mu\text{g/mL}$  以上の濃度において、成育菌数の減少がみられ、この濃度で著明なスクアレンの上昇が認められた。またエルゴステロール生合成阻害は真菌の発育抑制に並行してみられた。<sup>14)</sup>



### 薬理作用③ エルゴステロール生合成阻害作用 (MICとの比較)

テルビナフィンの真菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) とエルゴステロールの生合成阻害濃度の比較を示す。本薬はエルゴステロール生合成を部分的に阻害する濃度で真菌の発育を完全に阻止した。<sup>15)</sup>

[テルビナフィンの MIC とエルゴステロール生合成阻害濃度の比較] (平均値、n=3)  
(単位:  $\mu\text{g/mL}$ )

菌 腫	最小発育阻止濃度	エルゴステロール合成阻害濃度	
		IC <sub>50</sub>	IC <sub>95</sub>
<i>T. rubrum</i>	0.003	0.0005	0.02
<i>T. mentagrophytes</i>	0.003	0.002	0.04
<i>C. albicans</i> (酵母形)	12.5	0.014	0.63
<i>C. albicans</i> (菌糸形)	1.5	0.013	0.22

IC<sub>50</sub>, IC<sub>95</sub>: エルゴステロール合成過程における <sup>14</sup>C 酢酸取込みをそれぞれ 50%及び 95%抑制する濃度

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 抗真菌作用 (In vitro)

- 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)、カンジダ属及び癬風菌 (*Malassezia furfur*) に対して優れた抗真菌活性が認められている。<sup>16~18)</sup>
- 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>19)</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>17)</sup>
- 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>20)</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>21)</sup>



感受性 (MIC)

テルビナフィン塩酸塩の *in vitro* 感受性試験の結果は次のとおり。<sup>16), 19)</sup>

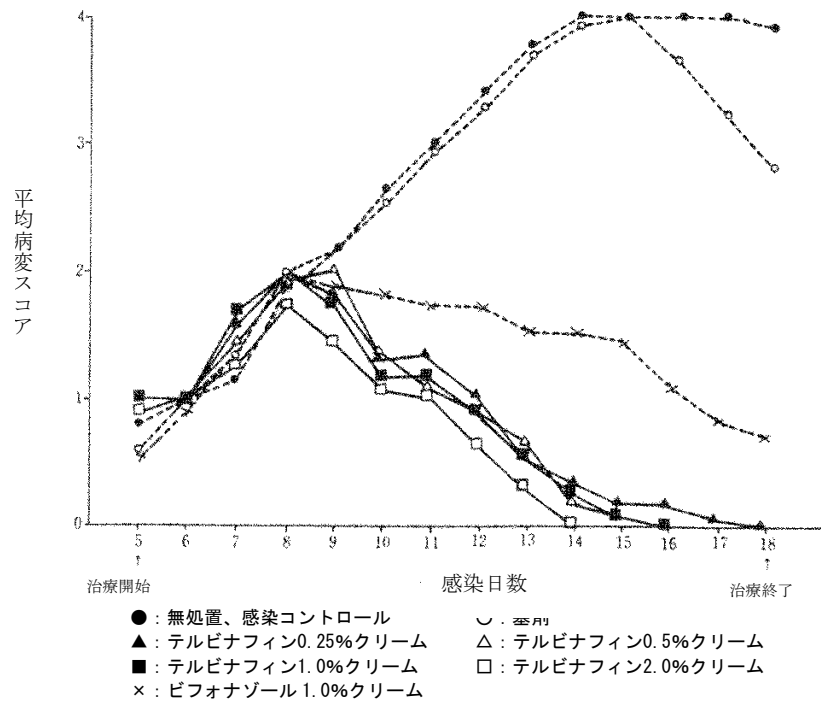
[テルビナフィン塩酸塩の抗真菌作用：最小発育阻止濃度 (MIC) ]

菌 種	MIC(μg/mL)	菌 種	MIC(μg/mL)
皮膚糸状菌酵母類		酵母類	
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0.001 ~ 0.01	<i>Candida albicans</i> (酵母形)	6.25 ~ >128.0
<i>Trichophyton rubrum</i>	0.001 ~ 0.01	<i>Candida albicans</i> (菌糸形)	0.098 ~ 0.78
<i>Trichophyton verrucosum</i>	0.0015 ~ 0.006	<i>Candida parapsilosis</i>	0.1 ~ 3.13
<i>Microsporum canis</i>	0.005 ~ 0.01	<i>Candida guilliermondii</i>	6.25 ~ 100.0
<i>Microsporum gypseum</i>	0.005 ~ 0.01	<i>Cryptococcus neoformans</i>	0.25 ~ 2.0
<i>Microsporum persicolor</i>	0.002 ~ 0.003	<i>Malassezia furfur</i>	0.2 ~ 0.8
<i>Epidermophyton floccosum</i>	0.001 ~ <0.06		
糸状菌		二形性真菌類	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0.02 ~ 5.0	<i>Sporothrix schenckii</i>	≤0.05 ~ 2.0
<i>Aspergillus flavus</i>	0.01 ~ 0.5	<i>Histoplasma capsulatum</i>	≤0.05 ~ 0.2
<i>Aspergillus niger</i>	0.005 ~ 0.5	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	≤0.05 ~ 0.39
<i>Aspergillus terreus</i>	0.05 ~ 5.0		

< *In vivo* 抗真菌作用 >

① 実験的白癬に対する治療効果 (*T. mentagrophytes* 感染モルモット)

モルモット背部の *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た。<sup>22)</sup>



[*T. mentagrophytes* 感染モルモットに対する各濃度のテルビナフィンクリームとビフオナゾール1%クリームの14日間局所投与の治療効果 (各日での平均病変スコア) ]

また、*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。これは本剤の良好な皮膚貯留性に基づくものと考えられた。<sup>23)</sup>

② 毛根感染に対する効果 (*T. mentagrophytes* 感染モルモット)

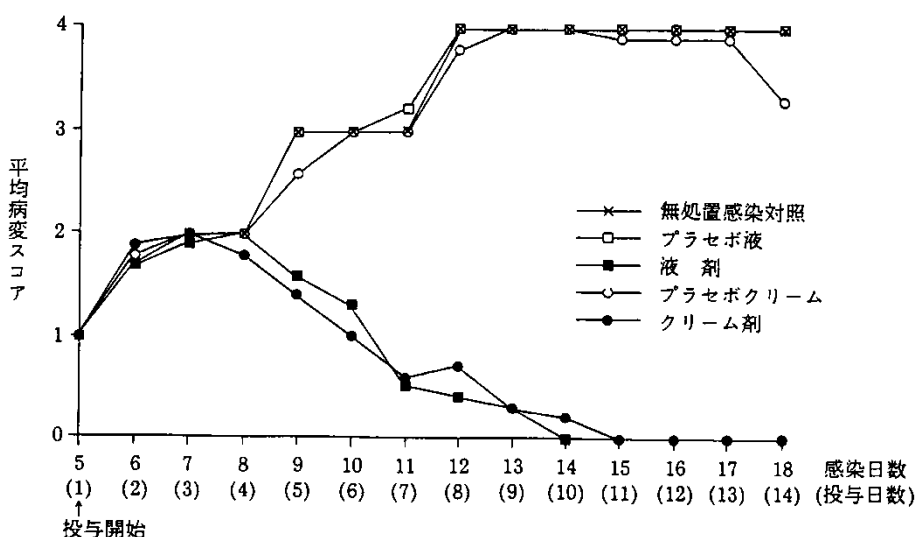
モルモット背部に *T. mentagrophytes* を感染させ、感染 48 時間後より 0.001~0.06% の濃度のテルビナフィン液を 7 日間 1 日 1 回局所投与した結果では、テルビナフィンの ED50 値は 0.02% と推定された。

さらに毛根感染における試験では、本剤は毛嚢内に浸透し、毛嚢内の真菌に対しても十分な効果を示すことが認められた。<sup>24)</sup>

③ テルビナフィン塩酸塩液剤とクリーム剤の薬効比較 (*T. mentagrophytes* 感染モルモット)

モルモット背部に *T. mentagrophytes* を感染させた体部白癬モデルを用いて、テルビナフィン塩酸塩 1% 液剤及び 1% クリーム剤の治療効果を比較検討した結果、液剤群とクリーム剤群は感染局所皮膚症状においてほぼ同様の経時的改善を示し、それぞれ投与 10 日目及び 11 日目に病変は完全に消失した。また投与終了 3 日後に行った培養試験の結果では、液剤群、クリーム剤群とも全例で菌陰性化が得られ、皮膚症状の改善、真菌学的検査のいずれも両群間の薬効に有意差はなく、同等の効果が認められた。

(社内資料)

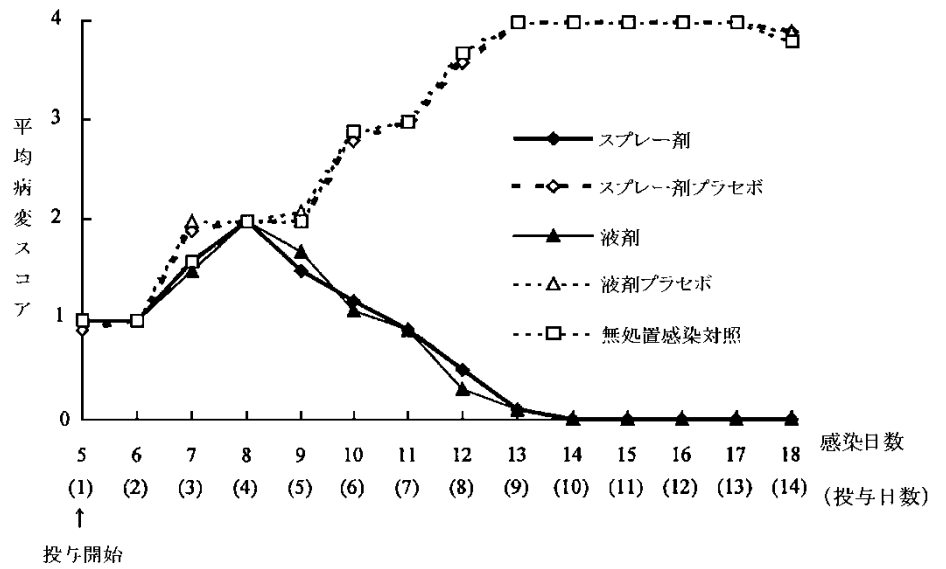


[*T. mentagrophytes* 感染モルモットに対するテルビナフィンの液剤とクリーム剤の 1 日 1 回 14 日間局所投与による病変改善効果 (各日での平均病変スコア推移)]

④ テルビナフィン塩酸塩液剤とスプレー剤の薬効比較 (*T. mentagrophytes* 感染モルモット)

モルモット背部に *T. mentagrophytes* を感染させた体部白癬モデルを用いて、テルビナフィン塩酸塩 1% スプレー剤及び 1% 液剤の治療効果を比較検討した結果、スプレー群及び液剤群は感染局所皮膚症状においてほぼ同様の経時的改善を示し、両群ともに投与 10 日目以降に病変は完全に消失した。また投与終了 3 日後に行った培養試験の結果では、両群とも全例で菌陰性化が得られ、皮膚症状の改善、真菌学的検査のいずれも両群間の薬効に有意差はなく、同等の効果が認められた。

(社内資料)



[ *T. mentagrophytes* 感染モルモットに対するテルビナフィンのスプレー剤と液剤の1日1回14日間局所投与による病変改善効果 (各日での平均病変スコア推移) ]

<耐性獲得試験>

皮膚カンジダ症患者由来の *C. albicans* 臨床分離株 8 株を用い、20 代に亘って継代培養を行った結果、いずれの株も本薬の感受性が 1/10 以下に低下することはなく、耐性菌は出現しなかった。<sup>25)</sup>

また、*T. mentagrophytes*、*T. rubrum*、及び *M. canis* を 15 代継代培養した場合においても本薬の感受性低下は認められず、耐性菌を誘導する可能性はないものと推察された。

(社内資料)

## VII. 薬物動態に関する項目

### VII-1. 血中濃度の推移、測定法

#### ラミシールクリーム 1%

##### 1) 単回投与

健康成人 5 例の背部皮膚にテルビナフィン塩酸塩（以下、テルビナフィン）1%クリーム 5g（テルビナフィンとして 50 mg）を単回塗布し、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（1 ng/mL）以下であり、血漿中に未変化体は認められなかった。

（社内資料）

##### 2) 連続投与

<参考（外国人データ）>

健康成人 16 例を正常皮膚群及び損傷皮膚群の各 8 例に分け、テルビナフィン 1%クリームを初日 1 回、その後 3～6 日目は 1 日 2 回塗布した結果、正常皮膚群で 7 例、損傷皮膚群で 6 例の血漿中に未変化体又は N-脱メチル体が認められた。投与期間中に認められた未変化体の最高血漿中濃度は正常皮膚群で 11.4ng/mL、損傷皮膚群で 5.3ng/mL であったが多くの時点で測定感度以下であり、連続投与による蓄積は認められなかった。<sup>26)</sup>

#### ラミシール外用液 1%（連続投与）

<参考（外国人データ）>

健康人の内腿部にテルビナフィン 1%液を 1 日 1 回反復塗布し、投与 7 日目の塗布直前と 2 時間後の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測定限界（8 ng/mL）以下であった。

#### ラミシール外用スプレー 1%

該当資料なし

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

#### ラミシールクリーム 1%（参考：外国人データ）

癬風患者 10 例にテルビナフィン 1%クリームを 1 日 2 回、28 日間連続塗布した場合、最終塗布 0.5 時間後に血漿中に検出できた 8 例の平均血漿中濃度は 5.11ng/mL であり、1 時間後には 3.64 ng/mL に低下した。なお、4 時間後に検出できたのは 2 例であったが、その平均血漿中濃度は 9.70ng/mL であった。<sup>26)</sup>

〔癬風患者 10 例にラミシール 1%クリーム塗布後の血漿中濃度の推移〕

（測定：HPLC 法による）

治療開始後	最終塗布後時間 (hr)	検出された患者数	平均血漿中濃度 (ng/mL)
1 日目		3	4.00
3 日目		9	3.06
7 日目		4	2.43
14 日目		1	3.40
28 日目	0	0	—
	0.5	8	5.11
	1	8	3.64
	2	3	9.47
	4	2	9.70
	6	2	4.40
	8	0	—

#### ラミシール外用液 1%・外用スプレー 1%

該当資料なし

(3) 通常用量での血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒症状を発現する血中濃度	該当資料なし
VII-2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 吸収速度定数	該当資料なし
(2) バイオアベイラビリティ	該当資料なし
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	該当資料なし
(5) 分布容積	該当資料なし
(6) 血漿蛋白結合率	99.6% (限外ろ過法)
VII-3. 吸収	<p><b>ラミシールクリーム 1%</b> 約 5 % 健康成人 5 例の背部皮膚にテルビナフィン 1 % クリーム 5 g を 25×25cm に塗布しガーゼで覆い、10 時間に薬剤を回収したところその減少率は約 5 % であった。 (社内資料)</p> <p><b>ラミシール外用液 1%・外用スプレー 1%</b> 該当資料なし</p>
VII-4. 分布	<p>該当資料なし</p> <p>&lt;参考&gt; 動物試験データ (ラット)</p> <p>1) 皮内分布 <sup>14</sup>C-テルビナフィン 1 % クリーム 20mg/kg をラット背部皮膚に 24 時間貼付した場合、投与後 8 及び 24 時間で、角層を含む表皮中にテルビナフィン濃度換算として 200 <math>\mu</math>g/g 以上の分布がみられ、投与後 96 時間の皮膚上層の放射能は低濃度に減少した。 (社内資料)</p> <p>2) 組織内濃度 <sup>14</sup>C-テルビナフィン 1 % クリーム 20mg/kg をラット背部皮膚に 24 時間貼付した場合、投与後 24 時間において、血液及び血漿中濃度は、それぞれ <math>0.13 \pm 0.02 \mu</math>g·eq/mL 及び <math>0.20 \pm 0.03 \mu</math>g·eq/mL であり、そのほか褐色脂胞、脾臓、脂肪及び投与部皮膚に高い放射能が認められた。 (社内資料)</p>
(1) 血液-脳関門通過性	<p>該当資料なし</p> <p>&lt;参考&gt; 動物試験データ (ラット) <sup>14</sup>C-テルビナフィン 1 % クリーム 20mg/kg をラット背部皮膚に 24 時間貼付した場合、脳内濃度は投与 24 時間後 <math>0.03 \pm 0.00 \mu</math>g·eq/g であった。 (社内資料)</p>
(2) 胎児への移行性	<p>該当資料なし</p> <p>&lt;参考&gt; 動物試験データ (ラット、皮下投与) <sup>14</sup>C-テルビナフィン 0.75mg/kg を妊娠 18 日目のラットに皮下投与した場合、投与 8 時間後では胎児の血液には中程度の分布が認められ、胎盤、羊水及び胎児組織にわずかな放射能が認められた。投与後 24 時間の胎児及び胎児血液の放射能の減少は緩徐であった。 (社内資料)</p>

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考> 動物試験データ(ラット、経口投与)

<sup>14</sup>C-テルビナフィン 30mg/kg を授乳期ラットに経口投与した場合、乳汁中の未変化体放射能濃度は血漿中に比べ高い濃度で推移し、その消失も緩やかであった。  
(社内資料)

(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

ケラチンへの吸着 (*in vitro*)

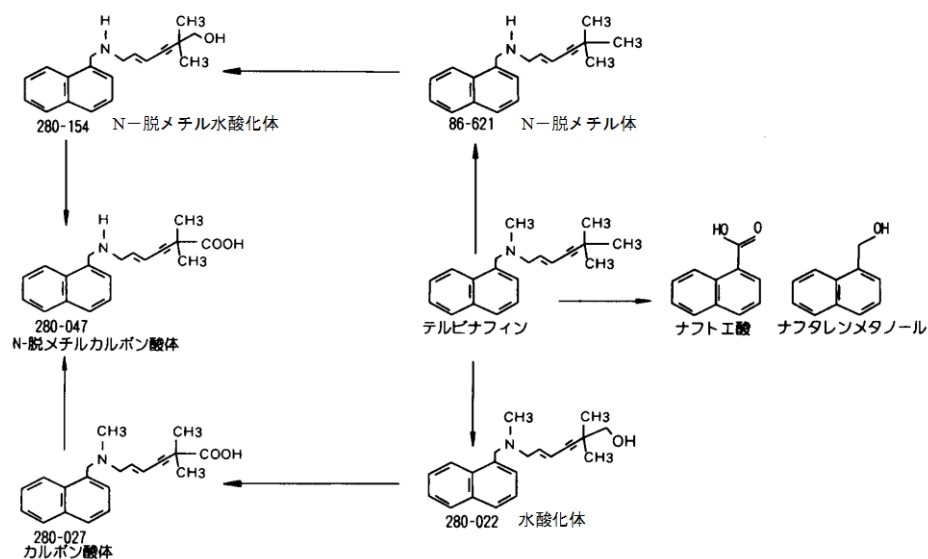
ヒトケラチンに薬液を反応させ、吸着したテルビナフィンの遊離性について白癬菌 (*T. mentagrophytes*) を試験菌とする寒天ウエル法を用いた生物検定により測定した結果、73~98%の吸着率が得られた。一方、一旦ケラチンに吸着された本剤は緩衝液で洗浄することにより遊離され、ほぼ 100%の薬剤活性が回収されたことから、ケラチンが本剤の貯蔵器として活性型薬剤の濃度維持に役立っていると考えられる。<sup>27)</sup>

VII-5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 代謝部位：肝臓

2) 代謝経路：ラミシールクリーム 1%塗布後、尿中にカルボン酸体及びN-脱メチルカルボン酸体が認められた。<sup>28)</sup>



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等)の分子種

*in vitro* の試験においてテルビナフィンと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>29)</sup>

(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

N-脱メチル体及び水酸化体が極めて弱い抗真菌活性を示すのみで、他の代謝物はほとんど活性を示さない。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

VII-6. 排泄

(1) 排泄部位

主として尿中に排泄される。

(2) 排泄率	<p data-bbox="549 136 810 163">&lt;参考：外国人データ&gt;</p> <p data-bbox="549 168 1493 257">健康人6名の前腕内側に <math>^{14}\text{C}</math>-テルビナフィン1%クリーム 100 <math>\mu\text{L}</math>(0.04mg/kg)を単回塗布し、投与 11 日後までの尿中及び糞中の累積排泄率はそれぞれ投与量の 3.64±1.43%、0.65±0.23%であった。</p> <p data-bbox="1366 262 1493 286">(社内資料)</p>
(3) 排泄速度	該当資料なし
VII-7. 透析等による除去率	
(1) 腹膜透析	該当資料なし
(2) 血液透析	該当資料なし
(3) 直接血液灌流	該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1.	警告内容とその理由	該当しない												
VIII-2.	禁忌内容とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> </div> <p>(解説) 一般的な注意として記載。本剤使用によって以前に発疹等の過敏症を起こした患者では、再使用により過敏症状が発現する可能性が高いので使用しないこと。</p>												
VIII-3.	効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	該当しない												
VIII-4.	用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	該当しない												
VIII-5.	慎重投与内容とその理由	該当しない												
VIII-6.	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	<p>ラミシールクリーム1% 該当しない</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>ラミシール外用液1%・外用スプレー1%</p> <p>本剤を乳児寄生菌性紅斑に使用する場合、アルコール性基剤（エタノール等）が局所刺激作用を有するため、注意して使用すること。</p> </div> <p>(解説) 記載どおり。ラミシール外用液1%及びラミシール外用スプレー1%には溶剤としてエタノールが添加されており、当疾患に使用した場合、局所を刺激するおそれがある。</p>												
VIII-7.	相互作用													
	(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	該当しない												
VIII-8.	副作用													
	(1) 副作用の概要	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>総症例 8,910 例中何らかの副作用が報告されたのは、161 例 (1.81%) であった。主な副作用は接触皮膚炎 82 件 (0.92%)、そう痒感 36 件 (0.40%)、発赤 35 件 (0.39%)、刺激感 31 件 (0.35%) 等であった。 (ラミシールクリーム1%・外用液1%の承認時まで及び再審査終了時までの集計)</p> </div>												
	1) 重大な副作用と初期症状	該当しない												
	2) その他の副作用	<p>以下のような副作用があらわれた場合には、使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> <th>0.1%～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td>発疹、蕁麻疹、血管浮腫</td> <td>そう痒症、紅斑</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>適用部位</td> <td>湿疹、皮膚乾燥、疼痛、色素沈着、皮膚灼熱感</td> <td>接触皮膚炎、発赤、刺激感</td> <td>鱗屑、落屑、皮膚亀裂</td> </tr> </tbody> </table>		頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満	過敏症	発疹、蕁麻疹、血管浮腫	そう痒症、紅斑	-	適用部位	湿疹、皮膚乾燥、疼痛、色素沈着、皮膚灼熱感	接触皮膚炎、発赤、刺激感	鱗屑、落屑、皮膚亀裂
	頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満											
過敏症	発疹、蕁麻疹、血管浮腫	そう痒症、紅斑	-											
適用部位	湿疹、皮膚乾燥、疼痛、色素沈着、皮膚灼熱感	接触皮膚炎、発赤、刺激感	鱗屑、落屑、皮膚亀裂											



(2) 項目別副作用発現頻度  
及び臨床検査値異常一  
覧

ラミシールクリーム 1%・外用液 1%の承認時まで及び再審査終了時までの集計

	承認時までの調査		使用成績調査の累計		合計
	クリーム	液	クリーム	液	
調査施設数	27	6	842	290	1,043
調査症例数	1,402	112	6,060	1,336	8,910
副作用発現症例数	22	4	109	26	161
副作用発現件数	25	4	173	39	241
副作用発現症例率	1.57%	3.57%	1.80%	1.95%	1.81%

副作用の種類	副作用発現件数 (%)				
自家感作性皮膚炎	—	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
赤血球減少	—	—	—	1 (0.07)	1 (0.01)
ヘモグロビン減少	—	—	—	1 (0.07)	1 (0.01)
貧血	—	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
血小板減少 (症)	—	—	—	1 (0.07)	1 (0.01)
接触 (性) 皮膚炎	9 (0.64)	—	61 (1.01)	12 (0.90)	82 (0.92)
そう痒感	4 (0.29)	—	29 (0.48)	3 (0.22)	36 (0.40)
発赤	5 (0.36)	—	26 (0.43)	4 (0.30)	35 (0.39)
投与部位刺激感	5 (0.36)	4 (3.57)	15 (0.25)	7 (0.52)	31 (0.35)
紅斑	1 (0.07)	—	16 (0.26)	5 (0.37)	22 (0.25)
水疱	1 (0.07)	—	—	—	1 (0.01)
鱗屑	—	—	4 (0.07)	2 (0.15)	6 (0.07)
落屑	—	—	2 (0.03)	—	2 (0.02)
日光皮膚炎	—	—	2 (0.03)	—	2 (0.02)
投与部位疼痛	—	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
熱感	—	—	2 (0.03)	—	2 (0.02)
腫脹	—	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
脱色素斑	—	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
皮膚乾燥	—	—	1 (0.02)	1 (0.07)	2 (0.02)
皮膚湿潤	—	—	2 (0.03)	—	2 (0.02)
皮膚炎	—	—	3 (0.05)	—	3 (0.03)
湿疹	—	—	1 (0.02)	1 (0.07)	2 (0.02)
角化 (症)	—	—	—	1 (0.07)	1 (0.01)
皮膚疹	—	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
皮膚糜爛	—	—	2 (0.03)	—	2 (0.02)
皮膚亀裂	—	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)

(3) 基礎疾患、合併症、重  
症度及び手術の有無等  
背景別副作用発現頻度

ラミシールクリーム 1%及びラミシール外用液 1%の使用成績調査の累計 7,396 例における副作用等の発現状況の患者背景要因別解析結果は次表のとおりであり、年齢別及び投与期間別において有意差がみられた。「年齢別」では 15 歳未満の小児で副作用発現率が高く、一般的に小児の皮膚が成人の皮膚に比べ敏感なことと関連があると考えられた。また、「投与期間別」では 4 週未満の症例で副作用発現率が高く、副作用が 4 週までに全体の 77.8%と投与初期に発生しているためと考えられた。

〔要因別副作用発現頻度〕

要 因		症例数	副作用発現例数(%)
全 症 例		7,396	135 (1.83)
性別	男	3,837	66 (1.72)
	女	3,559	69 (1.94)
年齢	15歳未満	426	15 (3.52)
	15～25歳未満	370	9 (2.43)
	25～35歳未満	752	13 (1.73)
	35～45歳未満	1,095	18 (1.64)
	45～55歳未満	1,324	26 (1.96)
	55～65歳未満	1,411	27 (1.91)
	65歳以上	2,018	27 (1.34)
使用理由	白癬	6,370	120 (1.88)
	皮膚カンジダ症	564	12 (2.13)
	癬風	192	0 (0)
	その他	104	0 (0)
	白癬+皮膚カンジダ症	26	0 (0)
	白癬+その他	137	3 (2.19)
	白癬+癬風	2	0 (0)
	皮膚カンジダ症+その他	1	0 (0)
投与前重症度*	重症	405	7 (1.73)
	中等症	4,787	85 (1.78)
	軽症	2,203	43 (1.95)

要 因		症例数	副作用発現例数(%)
合併症有無*	なし	5,057	97 (1.92)
	あり	2,338	38 (1.63)
合併症の種類	皮膚真菌症	272	2 (0.74)
	糖尿病	233	3 (1.29)
	高血圧	269	4 (1.49)
	肝障害	61	0 (0)
	腎障害	32	0 (0)
	真菌症以外の皮膚疾患	925	16 (1.73)
	その他	1,039	19 (1.83)
併用薬剤有無*	なし	5,521	97 (1.76)
	あり	1,874	38 (2.03)
併用療法有無*	なし	7,127	128 (1.80)
	あり	264	7 (2.65)
1日平均塗布回数*	1回	4,689	87 (1.86)
	2回以上	2,701	48 (1.78)
投与期間	4週未満	2,886	89 (3.09)
	4～8週未満	2,348	22 (0.94)
	8～12週未満	1,041	14 (1.34)
	12～16週未満	473	6 (1.27)
	16週以上	648	4 (0.62)

\*: 不明、未記載を除く

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

VIII-9. 高齢者への投与

禁忌の項、及び副作用 VIII-8. (1)-2)「その他の副作用」の項参照

該当しない

<参考：使用成績調査結果>

ラミシールクリーム 1%又はラミシール外用液 1%が投与された 65歳以上の高齢者は 2,018例収集され、副作用発現率は 1.34% (27/2,018例) で 65歳未満の患者での発現率 2.01% (108/5,378例) に比べ有意差は認められず、高齢者における安全性に問題はないと考えられた。

高齢者でみられた副作用の内訳は、接触性皮膚炎 14件、発赤 7件、投与部位刺激感 7件、そう痒感 6件、紅斑 4件等であり、65歳未満の患者でみられた副作用の種類と差はなかった。

VIII-10. 妊娠、産婦、授乳婦等への投与

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使用すること。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない〕

(解説)

本剤の体内吸収量はごくわずかであり、動物実験においても催奇形性作用等のみみられていないが、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

<参考：使用成績調査結果>

妊産婦症例は 28例収集され、妊娠例詳細調査を実施し得たのは 21例であり、21例中 2例は切迫流産がみられたが、本剤との因果関係は認められなかった。他の 19例の妊娠出産例では母子ともに異常は認められなかった。

VIII-11. 小児等への投与

ラミシールクリーム1%

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

ラミシール外用液1%・外用スプレー1%

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

（解説）

記載どおり。

<参考：使用成績調査結果>

ラミシールクリーム1%又はラミシール外用液1%を投与された15歳未満の小児は426例収集され、副作用発現率は3.52%（15/426例）で15歳以上の患者での発現率1.72%（120/6,970例）に比べ有意に高かったが、これは小児の皮膚は成人に比べ敏感であるためと考えられた。副作用の内訳は接触性皮膚炎7件、紅斑4件、発赤3件等であった。

VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

VIII-13. 過量投与

該当資料なし

VIII-14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

ラミシールクリーム1%

眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。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こと。

（解説）

本剤の眼への誤投与による眼刺激症状が発現したとの報告があり記載した。

ラミシール外用液1%

- 1) 眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。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こと。
- 2) 亀裂、びらん面には注意して使用すること。

（解説）

- 1) 本剤の眼への誤投与による眼刺激症状が発現したとの報告があり記載した。
- 2) ラミシール外用液1%には溶剤としてエタノールが添加されており、また容器のスプリングノズルを直接患部に押し付けて塗布するため、亀裂、びらん面に使用した場合、局所を刺激するおそれがある。

ラミシール外用スプレー1%

- 1) 点鼻用として鼻腔内に使用しないこと。
- 2) 顔面、頭部等、吸入する可能性がある患部には注意して使用すること。
- 3) 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こと。

（解説）

- 1) 記載どおり
- 2) 目、鼻、口など、粘膜に近い患部に使用すると局所を刺激または吸入するおそれがある。
- 3) 本剤の眼への誤投与による眼刺激症状が発現したとの報告があり記載した。

VIII-15. その他の注意

ラミシールクリーム1%

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。

（解説）

モルモットを用いて本剤の光毒性および皮膚光感作性を試験した結果、本剤のクリーム基剤に起因すると考えられる弱い光毒性が認められたため記載している。  
（社内資料）

しかしながらヒトにおける光パッチテストでは陽性反応は認められておらず、臨床試験においても光毒性及び皮膚光感作性を示唆する反応はみられていない。

ラミシール外用液1%・外用スプレー1%

該当しない

VIII-16. その他

特になし

## IX. 非臨床試験に関する項目

### IX-1. 一般薬理<sup>30)</sup>

#### 中枢神経系：

一般症状、協調運動、筋弛緩作用、脳・脊髄反射（以上マウス）、体温（ラット）、急性自発脳波及び脊髄反射（以上ネコ）への影響はみられなかった。自発運動量（マウス）に対しては250mg/kgで投与0.5～6時間後に運動量の減少が持続してみられた。ヘキソバルビタール睡眠時間（マウス）は250mg/kgで延長がみられた。最大電撃痙攣法及びペンチレンテトラゾール痙攣法（マウス）では、いずれも83mg/kg、250mg/kgで痙攣発現率の低下がみられた。鎮痛作用（酢酸writhing法、マウス）では83mg/kg、250mg/kgでwrithing数の抑制が認められた。

#### 末梢及び自律神経系

表面及び浸潤麻酔作用（モルモット）、前脛骨筋収縮に対する作用（ラット）、瞬膜反射（ネコ）、摘出輸精管に対する作用（モルモット）はいずれも認められなかった。摘出気管に対する作用（モルモット）は $2 \times 10^{-5}$ g/mLでresting toneの低下傾向がみられた。摘出子宮（ラット）に対しては $10^{-4}$ g/mLで自発性収縮の収縮頻度及び収縮幅の抑制が認められ、オキシトシンによる律動亢進に対しては収縮頻度の抑制が認められた。

#### 循環器系：

摘出心房の収縮力、拍動数には影響はみられなかった（モルモット）。麻酔下のイヌに対しては2mg/kg (i.v.)では影響はみられなかったが、10mg/kg (i.v.)では大動脈血圧、大動脈血流量、dp/dt、心拍出量、1回拍出量、駆出期仕事量、左心室仕事量の低下傾向が認められた。また麻酔下のネコでは累積投与量18.7mg/kg (i.v.)まで循環器系作用はみられなかった。

#### 消化器系：

胆汁分泌（ラット）、各種収縮物質による摘出回腸の収縮に対する作用（モルモット）、炭末輸送能（マウス）については影響はみられなかった。83mg/kg及び250mg/kgで胃液量の減少が認められ、250mg/kgではペプシン活性の上昇が認められた（ラット）。胃内容物排出能（ラット）は250mg/kgで抑制が認められた。

#### 血液系：

血液凝固への作用は認められなかった（ラット）。血糖及び血中脂質に対する影響では250mg/kgで投与1時間後にトリグリセライドの減少が認められた（ウサギ）。

#### その他：

カラゲニン足蹠浮腫（ラット）に対して、250mg/kgで処置後2～5時間に浮腫抑制作用が認められた。尿量及び尿中電解質（ラット）では、83mg/kgで尿量及びNa<sup>+</sup>排泄量の減少が認められた。

### IX-2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験

#### 急性毒性

LD<sub>50</sub>値 (mg/kg)

投与経路	動物種		マウス		ラット		ウサギ	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
経口	3,570	>4,000	>4,000	>4,000	-	-	-	-
静脈内	410	377	220	206	-	-	-	-
皮下 <sup>31)</sup>	>2,000	>2,000	>2,000	>2,000	-	-	-	-
経皮	-	-	>2,000	>2,000	>1,500	>1,500	>1,500	>1,500

動物数：マウスは経口及び静脈内各10、皮下各5、ラットは経口及び静脈内各10、皮下及び経皮各5、ウサギは各2

## (2) 反復投与毒性試験

### 1-1) 亜急性毒性（経皮）

#### （クリーム）

ウサギ（テルビナフィン塩酸塩 2% クリーム、10mg, 20mg, 40mg/kg 相当量、4 週間、背部皮膚に塗布）

プラセボ対照群を含む各投与群の塗布部位に紅斑、浮腫、鱗屑、痂皮及び丘疹がみられたが、いずれも休薬により回復する可逆的な変化であり、これらの所見はプラセボクリームに起因したものと考えられた。無影響量は 40mg/kg/日と推測された。

#### （液）

ウサギ（テルビナフィン塩酸塩液、5mg, 15mg, 30mg/kg 相当量、4 週間、背部皮膚に塗布）

プラセボ対照群を含む各投与群の塗布部位に紅斑、浮腫及び丘疹がみられたが、これらの所見はプラセボ液に起因したものと考えられた。無影響量は 30mg/kg/日と推測された。

### 1-2) 亜急性毒性（経口）

#### ・ラット（30mg, 103mg, 309mg/kg、26 週間、経口）

309mg/kg 群で体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられたほか、103mg/kg 以上の雌及び 309mg/kg 群の雄でヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数の減少及び白血球数増加が、309mg/kg 群の雌で尿素窒素、コレステロール、トリグリセライドの増加がみられた。臓器重量では肝臓重量が 103mg/kg 群及び 309mg/kg 群で、副腎重量が各投与群の雌で、心臓及び腎臓重量が 309mg/kg 群でそれぞれ増加した。肝臓の小葉中心性細胞腫脹が 103mg/kg 以上の投与群でみられた。

#### ・イヌ（ビーグル）（20mg, 60mg, 200mg/kg、26 週間、経口）

60mg/kg 以上の投与群で軽度の流涎がみられた。200mg/kg 群では散発的な嘔吐、体重及び摂餌量の減少が認められ、また、組織学的には層状の細胞質内封入体が認められた。

以上の成績から無影響量は、30mg/kg（ラット）、60mg/kg（イヌ）と推測された。

また発現した諸変化は、ラットでは腎臓に関する変化、及びイヌでは肝臓の細胞質内封入体を除き、いずれも休薬により消失した。

### 2-1) 慢性毒性（経皮）

#### （クリーム）

ウサギ（テルビナフィン塩酸塩 1% 又は 2% クリーム、10mg, 20mg, 40mg/kg、26 週間、背部皮膚に塗布）

プラセボ対照群を含む各投与群の塗布部位に軽度の紅斑、浮腫、痂皮、亀裂及び鱗屑がみられたが、いずれも休薬により回復する可逆的な変化であり、これらの所見はプラセボクリームに起因したものと考えられた。無影響量は 40mg/kg/日と推測された。

### 2-2) 慢性毒性（経口）

#### ・ラット（雄：6.9mg, 20mg, 68mg/kg、雌：9.3mg, 28mg, 95mg/kg、52 週間、経口）

いずれの群も標的臓器毒性は認められなかった。

#### ・イヌ（ビーグル）（10mg, 25mg, 100mg/kg、52 週間、経口）

散発性の嘔吐、体重増加抑制、血沈の亢進及び血小板の軽度増加が 25mg/kg 以上投与群で、流涎過多が 100mg/kg 群で認められた。また、トリグリセライドの軽度上昇が各投与群の雌で認められたが、これらの変化はいずれも休薬により消失し、明らかな標的臓器毒性は認められなかった。

以上の成績から、無影響量は 68mg/kg（雄ラット）、95mg/kg（雌ラット）、25mg/kg（イヌ）と推測された。

## (3) 生殖発生毒性試験

### 〔交配前、妊娠期及び授乳期経口投与試験〕

#### ・雄ラット（10mg, 50mg, 250mg/kg、交配前 9 週～相手母獣の分娩、経口）

#### ・雌ラット（10mg, 50mg, 250mg/kg、交配前 2 週～分娩後 20 日、経口）

雄の交尾能力及び受胎能力に異常は認められなかった。出生前試験では黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎仔数のいずれにも影響はみられなかった。出生後試験では 250mg/kg 群に着床痕数の減少及び出生児数の軽度の減少がみられた。

#### (4) その他の特殊毒性

##### 〔器官形成期経口投与試験〕

- ・雌ラット (40mg, 120mg, 360mg/kg、妊娠 7～17 日、経口)<sup>32)</sup>
- ・雌ウサギ (20mg, 60mg, 200mg/kg、妊娠 6～18 日、経口)<sup>33)</sup>

ラット妊娠母獣 360mg/kg 投与群で立毛、脱力、体重増加抑制及び摂餌量の低下がみられたが、生存胎仔数、胎児体重等の生殖パラメータに影響はみられず、胚致死性及び催奇形性も認められなかった。

ウサギ妊娠母獣 200mg/kg 投与群で体重の減少及び摂餌量の低下に起因したと考えられる 3 例の流産がみられたが、いずれの投与群においても生殖パラメータに影響はみられず、胚致死性及び催奇形性も認められなかった。

##### 〔周産期及び授乳期経口投与試験〕

- ・ラット (30mg, 100mg, 300mg/kg 妊娠 15 日～分娩後 20 日、経口)

母獣に関して妊娠及び哺育中の体重推移、妊娠期間、分娩、出産率等に本薬の影響はみられなかった。出生児体重、出生後の身体的・機能的発育並びに次世代の繁殖試験において、いずれも本薬の影響はみられなかった。

##### 1. 依存性試験

テルビナフィン塩酸塩は主要な薬理作用として中枢神経系の作用を有するものとは判断されず、毒性試験においても依存性を示唆するものは認められなかったことから依存性試験は行われていない。

##### 2. 抗原性試験

マウス及びモルモットを感作した試験において抗原性は認められなかった。

##### 3. 変異原性試験

微生物を用いた復帰突然変異試験 (ネズミチフス菌及び大腸菌)、染色体異常試験 (チャイニーズハムスター細胞及び骨髄細胞)、小核試験 (マウス)、不定期 DNA 合成誘発試験 (ラット肝細胞)、姉妹染色分体交換試験 (チャイニーズハムスター細胞) 及び遺伝子突然変異試験 (チャイニーズハムスター細胞) の結果、変異原性は認められなかった。

##### 4. がん原性試験

マウスに経口投与した試験においてがん原性は認められなかった。

##### 5. 皮膚一次刺激性試験

ウサギの健常皮膚及び損傷皮膚に、テルビナフィン塩酸塩 2% クリーム、プラセボクリーム、テルビナフィン塩酸塩 1% 液、プラセボ液を用いた皮膚一次刺激性試験の結果では、いずれも刺激性は示さないと考えられた。

##### 6. 皮膚感作性試験

モルモット皮膚にテルビナフィン塩酸塩 1% クリーム及びテルビナフィン塩酸塩 1、2 及び 3% 液を 24 時間適用し、皮膚感作試験を行った結果、いずれも皮膚感作性を有さないと考えられた。

##### 7. 光毒性・皮膚光感作性試験

###### (クリーム)

モルモット皮膚にテルビナフィン塩酸塩 1% クリーム、プラセボクリーム及びテルビナフィン塩酸塩 1% エタノール溶液を塗布した後、紫外線照射による光毒性を検討した結果、1% クリーム及びプラセボクリーム適用部に、クリーム基剤に起因すると考えられる弱い皮膚反応が認められた。

皮膚光感作性試験においても同様の結果であったが、皮膚反応はプラセボクリームの光毒性による可能性が高いと考えられ、本剤は光感作性を有さないと考えられた。

###### (液)

モルモット皮膚にテルビナフィン塩酸塩の 1、2 及び 3% 液及びプラセボ液を適用し、紫外線を照射した結果、いずれも光毒性及び光感作性を示さなかった。

##### 8. 眼一次刺激性試験

###### (クリーム)

ウサギの眼にテルビナフィン塩酸塩 2% クリーム 0.1mL を適用した結果、刺激性は認められなかった。

###### (液)

ウサギにテルビナフィン塩酸塩 1% 液を 0.1mL 点眼投与した結果、軽度の刺激性が認められたが、洗眼により軽減されることが示された。

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1.	有効期間又は使用期限	使用期限：3年 ・包装に表示の使用期限内に使用すること ・使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること												
X-2.	貯法・保存条件	ラミシールクリーム1% : 室温保存 ラミシール外用液1%・ラミシール外用スプレー1% : 室温保存、火気を避けて保存すること												
X-3.	薬剤取扱い上の注意点	ラミシール外用液1%・ラミシール外用スプレー1% : 火気厳禁												
X-4.	承認条件	該当しない												
X-5.	包装	ラミシールクリーム1% : 10g×10本、10g×50本 ラミシール外用液1% : 10g×10本 ラミシール外用スプレー1% : 10g×10本												
X-6.	同一成分・同効薬	同一成分薬：ラミシール錠 125mg 同効薬(外用)：イミダゾール系抗真菌剤、チオカルバメート系抗真菌剤、ベンジルアミン系抗真菌剤、モルホミン系抗真菌剤												
X-7.	国際誕生年月日	1990年10月												
X-8.	製造・輸入承認年月日及び承認番号	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 30%;">製造承認年月日 (承認番号)</th> <th style="width: 40%;">備考(旧名称)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラミシール クリーム1%</td> <td>2007年3月22日 (21900AMX00711000)</td> <td>ラミシールクリーム 製造承認年月日：1994年10月14日 (1993年7月2日輸入承認取得後、 国内製造に切替え)</td> </tr> <tr> <td>ラミシール 外用液1%</td> <td>2007年3月22日 (21900AMX00712000)</td> <td>ラミシール液 製造承認年月日：1997年3月12日</td> </tr> <tr> <td>ラミシール 外用スプレー1%</td> <td>2007年3月22日 (21900AMX00713000)</td> <td>ラミシールスプレー 製造承認年月日：2003年3月12日</td> </tr> </tbody> </table>		製造承認年月日 (承認番号)	備考(旧名称)	ラミシール クリーム1%	2007年3月22日 (21900AMX00711000)	ラミシールクリーム 製造承認年月日：1994年10月14日 (1993年7月2日輸入承認取得後、 国内製造に切替え)	ラミシール 外用液1%	2007年3月22日 (21900AMX00712000)	ラミシール液 製造承認年月日：1997年3月12日	ラミシール 外用スプレー1%	2007年3月22日 (21900AMX00713000)	ラミシールスプレー 製造承認年月日：2003年3月12日
	製造承認年月日 (承認番号)	備考(旧名称)												
ラミシール クリーム1%	2007年3月22日 (21900AMX00711000)	ラミシールクリーム 製造承認年月日：1994年10月14日 (1993年7月2日輸入承認取得後、 国内製造に切替え)												
ラミシール 外用液1%	2007年3月22日 (21900AMX00712000)	ラミシール液 製造承認年月日：1997年3月12日												
ラミシール 外用スプレー1%	2007年3月22日 (21900AMX00713000)	ラミシールスプレー 製造承認年月日：2003年3月12日												
X-9.	薬価基準収載年月日	ラミシールクリーム1%、ラミシール外用液1%、ラミシール外用スプレー1% : 2007年6月15日												
X-10.	効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない												
X-11.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	ラミシールクリーム1%・ラミシール外用液1% : 再審査結果公表年月日：2000年12月21日 内 容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。 ラミシール外用スプレー1% : 該当しない												
X-12.	再審査期間	ラミシールクリーム1% : 1993年7月2日～1999年7月1日(終了) ラミシール外用液1% : 1997年3月12日～1999年7月1日(終了) ラミシール外用スプレー1% : 該当しない												
X-13.	長期投与の可否	厚生労働省告示第99号(2002年3月18日付)に基づき、投薬期間に上限が設けられている製品に該当しない。												
X-14.	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	ラミシールクリーム1% : 2659710N1152 ラミシール外用液1% : 2659710Q1078 ラミシール外用スプレー1% : 2659710R1049												
X-15.	保険給付上の注意	特になし												

## XI. 文献

### XI-1. 引用文献

- |  | 社内文献No.     |
|--|-------------|
| 1) 中山秀夫ほか：西日本皮膚科, 53(5), 1043-1053, 1991   | (LASJ00020) |
| 2) 大畑恵之ほか：西日本皮膚科, 53(5), 1038-1042, 1991   | (LASJ00019) |
| 3) 庄司昭伸：西日本皮膚科, 58(4), 629-634, 1996   | (LASJ00146) |
| 4) 香川三郎ほか：西日本皮膚科 53(5), 1033-1037, 1991  | (LASJ00018) |
| 5) 福代良一ほか：西日本皮膚科 53(4), 785-806, 1991  | (LASJ00016) |
| 6) 黒沢伝枝ほか：新薬と臨床, 40(5), 954-960, 1991  | (LASJ00030) |
| 7) 富澤尊儀：新薬と臨床, 40(4), 740-752, 1991  | (LASJ00028) |
| 8) 岡部省吾ほか：新薬と臨床, 40(4), 733-739, 1991  | (LASJ00027) |
| 9) 山田裕道ほか：皮膚科紀要, 86(2), 235-243, 1991  | (LASJ00029) |
| 10) テルビナフィン液剤研究班：西日本皮膚科, 58(4), 676-683, 1996  | (LASJ00147) |
| 11) テルビナフィン液研究班：西日本皮膚科, 58(4), 684-690, 1996   | (LASJ00148) |
| 12) Terbinafine研究班：西日本皮膚科, 53(4), 807-814, 1991  | (LASJ00017) |
| 13) Terbinafine研究班：西日本皮膚科, 53(6), 1268-1287, 1991  | (LASJ00021) |
| 14) Ryder, N. S. : Clin. Exp. Dermatol., 14(2), 98-100, 1989   | (LASM00034) |
| 15) Ryder, N. S. : J. Dermatol. Treat., 3(S1), 3-7, 1992   | (LASM00243) |
| 16) Petranyi, G. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 31(9), 1365-1368, 1987  | (LASM00021) |
| 17) 平谷民雄ほか：日本医真菌学会雑誌, 32(4), 323-332, 1991   | (LASJ00022) |
| 18) 内田勝久ほか：日本医真菌学会雑誌, 32(4), 343-346, 1991   | (LASJ00024) |
| 19) 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 | (LASM00114) |
| 20) Schaudé, M. et al. : Mykosen, 30(6), 281-287, 1987   | (LASM00017) |
| 21) 平谷民雄ほか：日本医真菌学会雑誌, 33(1), 9-18, 1992  | (LASJ00042) |
| 22) 内田勝久ほか：日本医真菌学会雑誌, 32(4), 333-342, 1991   | (LASJ00023) |
| 23) 内田勝久ほか：日本医真菌学会雑誌, 34(2), 199-206, 1993   | (LASJ00053) |
| 24) Petranyi, G. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 31(10), 1558-1561, 1987   | (LASM00022) |
| 25) 内田勝久ほか：日本医真菌学会雑誌, 34(4), 357-363, 1993   | (LASJ00056) |
| 26) Dykes, P. J. et al. : J. Dermatol. Treat., 1(S2), 19-21, 1990  | (LASM00134) |
| 27) 内田勝久ほか：日本医真菌学会雑誌, 34(2), 207-212, 1993   | (LASJ00054) |
| 28) Jensen, J. C. : Clin. Exp. Dermatol., 14(2), 110-113, 1989   | (LASM00038) |
| 29) Vickers, A. E. M. et al. : Drug Metab. Dispos., 27(9), 1029-1038, 1999   | (LASM01071) |
| 30) 山田重行ほか：応用薬理, 41(1), 43-59, 1991  | (LASJ00033) |
| 31) 守田伸子ほか：基礎と臨床, 24(15), 7922-7924, 1990  | (LASJ00012) |
| 32) 渡辺 実ほか：基礎と臨床, 24(15), 7925-7936, 1990  | (LASJ00013) |
| 33) 渡辺 実ほか：基礎と臨床, 27(15), 5851-5861, 1993  | (LASJ00060) |
| 34) 杉浦 丹ほか：日本医真菌学雑誌 42(4), 223, 2001   | (LASJ00319) |

### XI-2. その他の参考文献

特になし



## X II. 参考資料

### X II-1. 主な外国での発売状況

2016年10月時点で、海外の承認国は下記のとおりである。

液剤：アイルランド、イタリア、スペイン

スプレー剤：アイルランド、イタリア、カナダ、スペイン、トルコ

クリーム剤：イタリア、インド、カナダ、ケニア、サウジアラビア、スペイン、トルコ

## X III. 備考

### X III-1. その他の関連資料

配合変化試験一覧表（巻末に掲載）

## 配合変化試験一覧表（ラミシールクリーム1%）

### 1. 配合方法及び保存包装形態

ラミシールクリームと配合薬剤を1対1の割合で量り、乳ばちを用いて練合し、プラスチック製軟膏容器に5gづつ充填した。

（対照：ラミシールクリーム単味、配合薬剤単味）

### 2. 保存条件及び保存期間

（1）保存条件：25℃、遮光

（2）保存期間：28日間

観察期間：配合直後及び1、3、7、14、28日後観察した。（但し、1及び3日後までは外観のみ）

### 3. 試験項目

（a）外観：肉眼による観察

〈判定基準〉            -：変化を全く認めない  
                           +：感知しうる変化を認める  
                           ++：大きな変化を認める

記号：   （C）変色           （Cx）変色、但し配合薬剤単味でも変色  
           （L）液化           （Lx）変色、但し配合薬剤単味でも液化  
           （S）分離           （Sx）分離、但し配合薬剤単味でも分離  
           （H）硬化           （Hx）硬化、但し配合薬剤単味でも硬化  
           （B）気泡発生       （Bx）気泡発生、但し配合薬剤でも気泡発生

（b）pH／懸濁溶液（練合試料1gに水10mLを加え懸濁）のpH測定

（c）塩酸テルピナフィン含量：HPLC法<sup>(注)</sup>により測定。配合直後を100.0%とした。また、重量低下率を換算して含量（%）を算出。

（注）：ラミシールクリームの定量方法（抽出条件等）をそのまま使用しており、各配合薬剤について個々に定量方法を検討していない。従って、配合薬剤の影響により定量が正確でない可能性がある。

### 4. 試験結果

試験結果を表（次ページ）に示した。

分類	配合薬剤名 (成分名) メーカー名	試験項目	配合直後	1日後	3日後	7日後	14日後	28日後	備考	
なし(対照) ラミシールクリーム単味		外観	白色	—	—	—	—	+ (H)	28日後に硬化	
		pH	6.35	/	/	6.42	6.65	6.50		
		含量(%)	100.0	/	/	100.4	98.2	101.3		
軟膏基剤	白色ワセリン 吉田	外観	白色	—	—	—	—	—	14日後に含量低下	
		pH	6.64	/	/	6.87	6.72	6.35		
		含量(%)	100.0	/	/	99.1	87.4	62.6		
皮膚軟化剤	ウレパールクリーム10% (尿素) 大塚	外観	白色	—	—	—	—	+ (Hx)	28日後に硬化 (但し配合薬剤単味でも硬化)	
		pH	5.26	/	/	5.98	5.57	5.19		
		含量(%)	100.0	/	/	99.7	96.2	100.4		
	ケラチナミンコーワクリーム20% (尿素) 興和	外観	白色	—	—	—	—	+ (Hx)	28日後に硬化 (但し配合薬剤単味でも硬化)	
		pH	6.61	/	/	7.04	6.86	6.57		
		含量(%)	100.0	/	/	102.9	96.4	101.5		
寄生性皮膚疾患用剤	5%サリチル酸ワセリン 東豊・日医工・吉田	外観	白色	—	—	—	—	—		
		pH	2.89	/	/	2.59	2.62	2.70		
		含量(%)	100.0	/	/	100.5	98.8	97.7		
	10%サリチル酸ワセリン 東豊・日医工・吉田	外観	白色	—	—	—	—	—		
		pH	2.57	/	/	2.51	2.46	2.54		
		含量(%)	100.0	/	/	99.7	100.0	98.4		
鎮痛鎮痒・収斂・消炎剤	亜鉛華軟膏「ヨシダ」 (亜鉛華軟膏) 吉田	外観	白色	—	—	—	—	—		
		pH	7.26	/	/	7.34	7.21	7.19		
		含量(%)	100.0	/	/	97.1	94.9	100.4		
	チンク油「ヨシダ」 (チンク油) 吉田	外観	白色	—	—	—	—	+ (Sx、Lx)	28日後に分離、液化 (但し配合薬剤単味でも分離、液化)	
		pH	7.30	/	/	7.36	7.33	7.11		
		含量(%)	100.0	/	/	99.9	95.4	99.4		
	アズノール軟膏0.033% (ジメチルイソプロピルアズレン) 日本新薬	外観	淡青 白色	—	—	—	—	—	+ (B)	28日後に気泡発生
		pH	6.60	/	/	6.87	6.90	6.58		
		含量(%)	100.0	/	/	98.8	94.2	99.9		
	スタデルムクリーム5% (イブプロフェンピコノール) 鳥居	外観	白色	—	—	—	—	—	+ (H)	28日後に硬化
		pH	6.24	/	/	6.09	5.89	5.99		
		含量(%)	100.0	/	/	97.7	97.7	99.6		
スタデルム軟膏5% (イブプロフェンピコノール) 鳥居	外観	白色	—	—	—	—	—	+ (H)	7日後に含量低下、 28日後に硬化	
	pH	6.55	/	/	6.33	6.21	6.19			
	含量(%)	100.0	/	/	88.6	87.4	89.9			
スレンジム軟膏1% (スプロフェン) サンファーマ	外観	白色	—	—	—	—	—	+ (H)	28日後に硬化	
	pH	4.05	/	/	4.23	4.06	4.19			
	含量(%)	100.0	/	/	101.5	99.3	100.2			
フェナゾール軟膏5% (ウフェナマート) マイランEPD合同	外観	白色	—	—	—	—	—	—		
	pH	6.35	/	/	6.26	6.17	6.14			
	含量(%)	100.0	/	/	101.5	99.3	100.2			

分類	配合薬剤名 (成分名) メーカー名	試験項目	配合 直後	1日後	3日後	7日後	14日後	28日後	備 考	
副腎皮質ホルモ ン製剤	ロコイドクリーム0.1% (ヒドロコルチゾン酪酸エステル) 鳥居	外観	白色	—	—	—	—	—		
		pH	4.33	/	/	4.50	4.39	4.30		
		含量(%)	100.0	/	/	102.0	97.8	103.8		
	ロコイド軟膏0.1% (ヒドロコルチゾン酪酸エステル) 鳥居	外観	白色	—	—	—	—	—	+(H)	7日後に含量低下、 28日後に硬化
		pH	6.27	/	/	6.38	6.27	6.25		
		含量(%)	100.0	/	/	76.3	73.9	66.4		
	リンデロン-VGクリーム0.12% (ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲン タマイシン硫酸塩) 塩野義	外観	白色	—	—	—	—	—	—	
		pH	5.44	/	/	5.63	5.59	5.57		
		含量(%)	100.0	/	/	102.5	98.1	104.8		
	リンデロン-VG軟膏0.12% (ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲン タマイシン硫酸塩) 塩野義	外観	白色	—	—	—	—	—	—	14日後に含量低下
		pH	5.66	/	/	5.79	5.73	5.67		
		含量(%)	100.0	/	/	98.6	56.8	64.0		
	ポアラクリーム0.12% (デキサメタゾン吉草酸エステル) マルホ	外観	白色	—	—	—	—	—	—	
		pH	6.35	/	/	6.18	6.07	5.91		
		含量(%)	100.0	/	/	100.8	96.0	102.3		
ポアラ軟膏0.12% (デキサメタゾン吉草酸エステル) マルホ	外観	白色	—	—	—	—	—	—	7日後に含量低下	
	pH	6.67	/	/	6.42	6.43	6.27			
	含量(%)	100.0	/	/	87.4	78.6	83.3			
マイザークリーム0.05% (ジフルプレドナート) 田辺三菱	外観	白色	—	—	—	—	—	—		
	pH	5.53	/	/	5.63	5.43	5.47			
	含量(%)	100.0	/	/	101.0	97.6	96.4			
マイザー軟膏0.05% (ジフルプレドナート) 田辺三菱	外観	白色	—	—	—	—	—	+(L)	28日後に僅かに液化	
	pH	6.30	/	/	6.12	5.86	5.88			
	含量(%)	100.0	/	/	98.8	100.0	101.4			
ネリゾナユニバーサルクリーム0.1% (ジフルコルトロン吉草酸エステル) LTLファーマ	外観	白色	—	—	—	—	—	+(B)	28日後に気泡発生	
	pH	6.15	/	/	5.90	5.64	5.63			
	含量(%)	100.0	/	/	100.5	105.6	104.2			
リドメックスコーワクリーム0.3% (プレドニゾン吉草酸エステル酢酸 エステル) 興和	外観	白色	—	—	—	—	—	—		
	pH	4.86	/	/	5.14	4.78	4.97			
	含量(%)	100.0	/	/	102.1	100.6	104.6			
リドメックスコーワ軟膏0.3% (プレドニゾン吉草酸エステル酢酸 エステル) 興和	外観	白色	—	—	—	—	—	+(L)	28日後に僅かに液化	
	pH	6.45	/	/	6.37	6.23	6.23			
	含量(%)	100.0	/	/	94.5	97.5	95.8			
抗ヒスタミン製剤	ベナパスタ軟膏4% (ジフェンヒドラミンラウリル硫酸塩) 田辺三菱	外観	白色	—	—	—	—	—		
		pH	6.34	/	/	6.34	6.38	6.25		
		含量(%)	100.0	/	/	100.4	98.9	100.9		
レスタミンコーワクリーム1% (ジフェンヒドラミン) 興和	外観	白色	—	—	—	—	—	+(Hx)	28日後に硬化 (但し配合薬剤単味 でも硬化)	
	pH	7.98	/	/	8.18	8.27	8.00			
	含量(%)	100.0	/	/	99.3	101.0	100.0			
抗生物質製剤	ゲンタシンクリーム0.1% (ゲンタマイシン硫酸塩) 高田	外観	白色	—	—	—	—	—		
		pH	5.45	/	/	5.27	5.32	5.39		
		含量(%)	100.0	/	/	101.3	101.1	103.4		
	バラマイシン軟膏 (バシトラシン・フラジオマイシン硫酸 塩) 小野	外観	白色	—	—	—	—	—	+(H)	28日後に硬化
		pH	5.83	/	/	5.64	5.69	5.78		
		含量(%)	100.0	/	/	97.8	99.4	99.7		
クロロマイセチン軟膏2% (クロラムフェニコール) アルフレッサファーマ	外観	白色	—	—	—	—	—	—		
	pH	6.86	/	/	6.72	6.61	6.57			
	含量(%)	100.0	/	/	100.0	100.3	100.5			

製造販売元：**サンファーマ株式会社**  
東京都港区芝公園 1-7-6