

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2019. 11. 06 初版

有効成分	テルビナフィン塩酸塩		
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	テビーナクリーム 1%	岩城製薬
	2	テビナシールクリーム 1%	東亜薬品
	3	塩酸テルビナフィンクリーム 1% 「MEEK」	小林化工
	4	テルビナフィン塩酸塩クリーム 1% 「タイヨー」	武田テバファーマ
	5	塩酸テルビナフィンクリーム 1% 「マイラン」	マイラン製薬
	6	テルビナフィン塩酸塩クリーム 1% 「F」	富士製薬工業
	7	テルビナフィン塩酸塩クリーム 1% 「JG」	日本ジェネリック
	8	テルビナフィン塩酸塩クリーム 1% 「日医工」	日医工
	9	テルビナフィン塩酸塩クリーム 1% 「サワイ」	沢井製薬
	10	テルビナフィン塩酸塩クリーム 1% 「トーワ」	東和薬品
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	ラミシールクリーム 1%	サンファーマ
効能・効果	<a href="http://www.bbdb.jp">http://www.bbdb.jp</a>		
用法・用量	<a href="http://www.bbdb.jp">http://www.bbdb.jp</a>		
添加物	<a href="http://www.bbdb.jp">http://www.bbdb.jp</a>		
解離定数 <sup>1)</sup>	pKa : 7.13±0.06（電位差滴定法）		
溶解度 <sup>1)</sup>	溶 媒	原薬 1g を溶かすのに 必要な溶媒量 (mL)	日局の表現
	水	197.3	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 pH3.0 の酢酸・酢酸アンモニウム緩衝液 * 2) 日局 pH4.3 の酢酸・酢酸カリウム緩衝液 * 3) 日局 pH7.0 のリン酸塩緩衝液 * 4) 日局 pH8.0 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			
原薬の安定性 <sup>1)</sup>	水	なし	
	液性(pH)	なし	
	光	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。	
	その他	苛酷試験では加温・加湿（40℃・75%RH6 ヲ月間、50℃・75%RH2 ヲ月間）条件下で安定であった。 長期保存試験（室温）では 36 ヲ月間安定で、変化は認められなかった。 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。	

膜透過性	記載対象外
BCS・Biowaiver option	記載対象外
薬効分類	265 寄生性皮膚疾患用剤
規格単位	1 % 1 g

【記載データ一覧】

	品目名	製造販売業者	BE	品質再評価	検討会	検査
1	テビーナクリーム1%	岩城製薬	○+	記載対象外		
2	テビナシールクリーム1%	東亜薬品	○+			
3	塩酸テルビナフィンクリーム1%「MEEK」	小林化工	○			
4	テルビナフィン塩酸塩クリーム1%「タイヨ一」	武田テバファーマ	○			
5	塩酸テルビナフィンクリーム1%「マイラン」	マイラン製薬				
6	テルビナフィン塩酸塩クリーム1%「F」	富士製薬工業	○+			
7	テルビナフィン塩酸塩クリーム1%「JG」	日本ジェネリック	○+			
8	テルビナフィン塩酸塩クリーム1%「日医工」	日医工	○			
9	テルビナフィン塩酸塩クリーム1%「サワイ」	沢井製薬	○			
10	テルビナフィン塩酸塩クリーム1%「トーフ」	東和薬品	○+			

注)「BE」は、生物学的同等性(BE)試験結果を示し、○印がついているものは本情報集にデータを掲載している。○印の右に+印がついているものは動物試験のデータ。【4~9 ページ】

注)「品質再評価」は品質再評価結果通知が発出されている品目を示す。品質再評価は、内用固形製剤の溶出性を溶出試験で確認したものであり、外用剤は検討対象外である。【10 ページ】

注)「検討会」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、試験を実施した品目である(上記表中の番号は、本情報集に掲載された試験結果中の番号と対応している。)。全品目で空欄となっている場合は、試験未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該試験実施以降に承認された品目等である。【11 ページ】

注)「検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。全品目で空欄となっている場合は、検査未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該検査実施以降に承認された品目等である。【12 ページ】

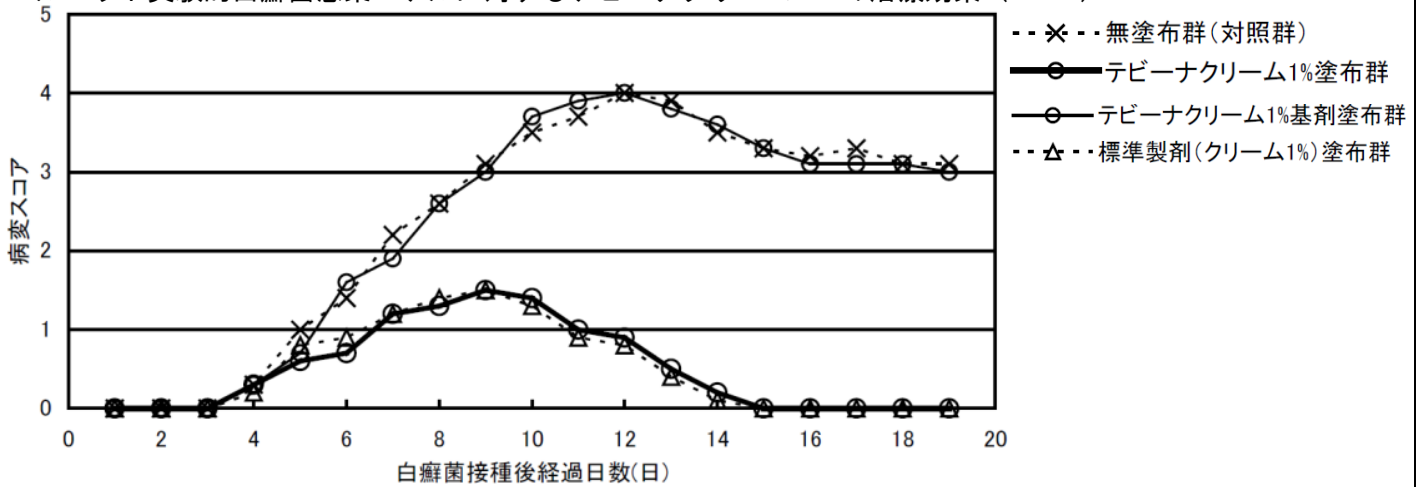
【生物学的同等性 (BE) 試験結果】

1 <参考>

薬力学試験

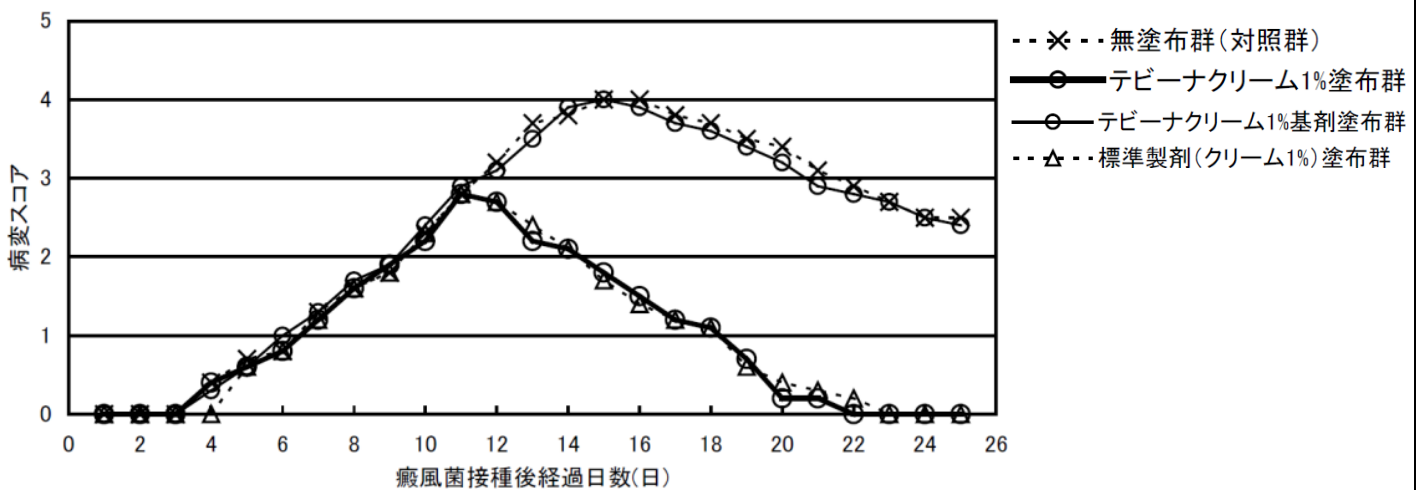
1) 白癬菌感染モデル

モルモット実験的白癬菌感染モデルに対するテビーナクリーム1%の治療効果 (n=10)



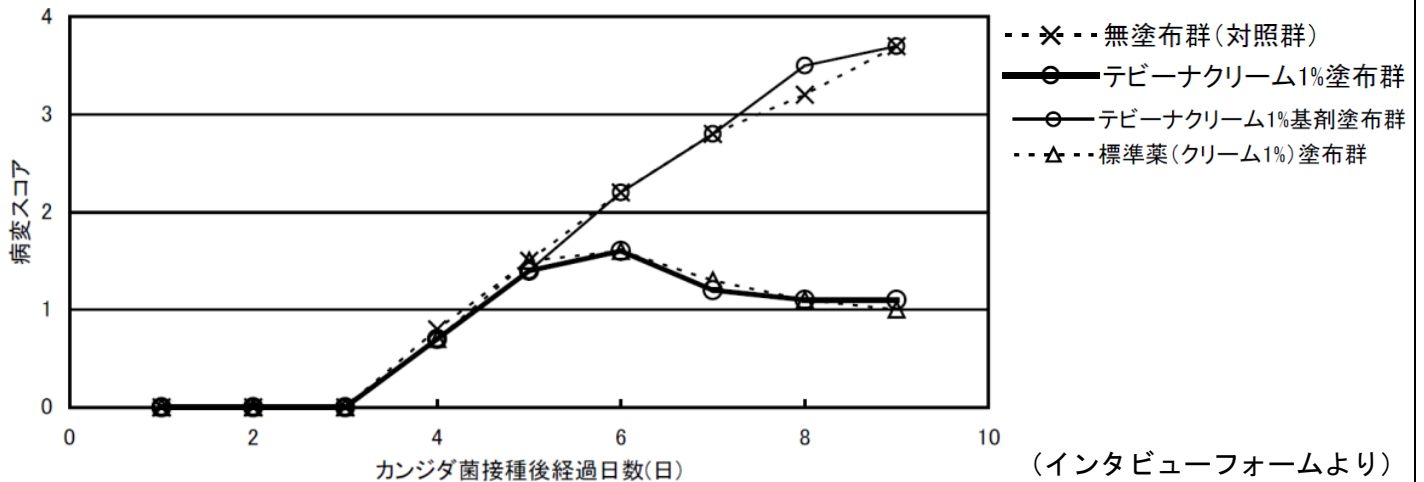
2) 癬菌感染モデル

モルモット実験的癬菌感染モデルに対するテビーナクリーム1%の治療効果 (n=10)



3) カンジダ感染モデル

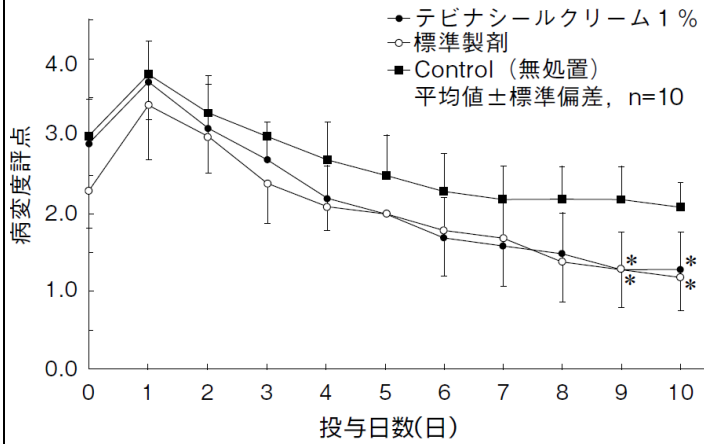
モルモット実験的カンジダ菌感染モデルに対するテビーナクリーム1%の治療効果 (n=10)



(インタビューフォームより)

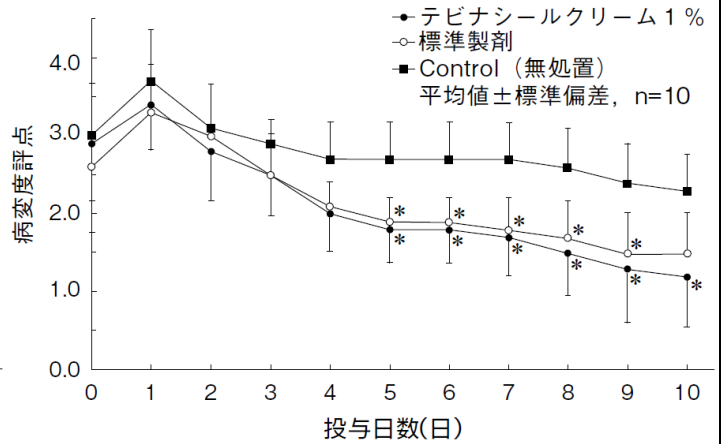
2 <参考>

実験的モルモット白癬菌皮膚感染症モデルに対する治療効果



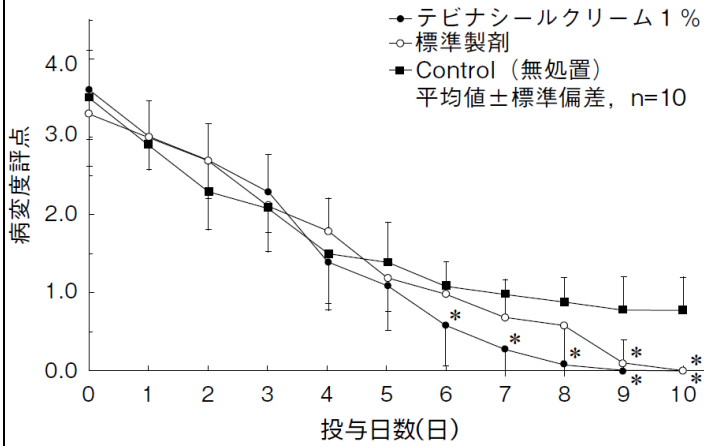
\* : Control に対して有意差あり (多重比較検定)

実験的モルモットカンジダ菌皮膚感染症モデルに対する治療効果



\* : Control に対して有意差あり (多重比較検定)

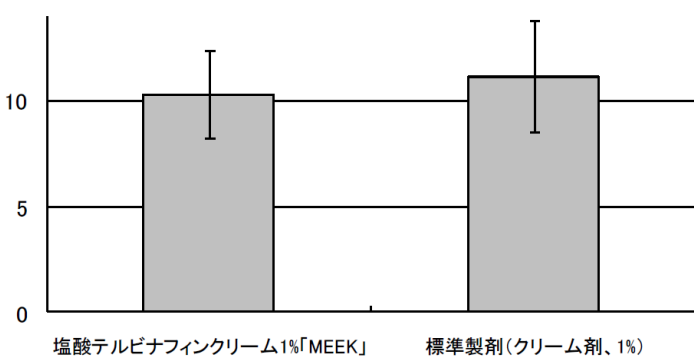
実験的モルモット癬風菌皮膚感染症モデルに対する治療効果



\* : Control に対して有意差あり (多重比較検定)

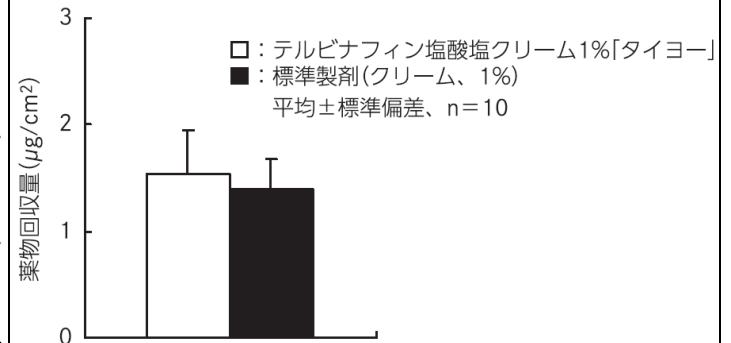
3 <皮膚薬物動態学的試験>

塩酸テルビナフィンクリーム 1%「MEEK」及び標準製剤をそれぞれ 0.05g 塗布 2 時間後の角層内テルビナフィン塩酸塩濃度 (n=14)



(インタビューフォームより)

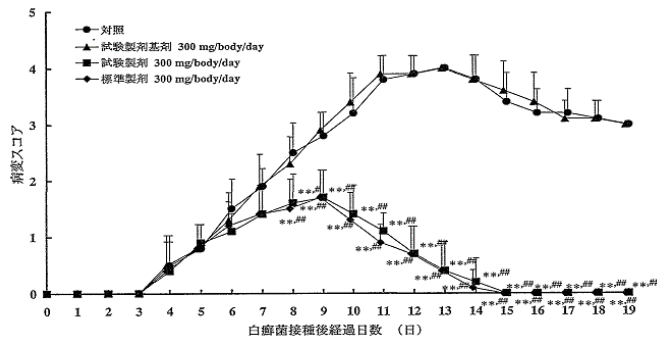
4 角層からの薬物回収量



6 <参考>

1) モルモットの実験的白癬菌感染症に対する治療効果

〔病変スコア〕

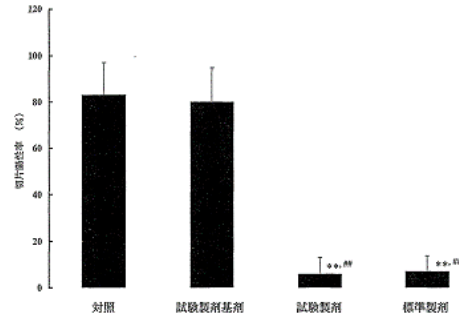


\*\*<sub>1</sub>, p<0.01 : 対照群と比較して tukey の多重比較検定で有意差あり。

#<sub>1</sub>, p<0.05, ##<sub>1</sub>, p<0.01 : 試験製剤基剤群と比較して tukey の多重比較検定で有意差あり。

試験製剤及び標準製剤群間に tukey の多重比較検定で有意差なし。

〔逆培養試験〕



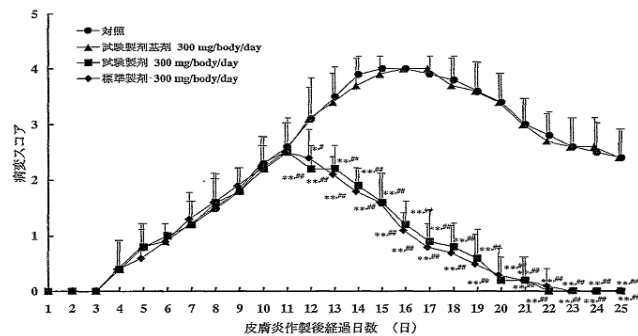
\*\*<sub>2</sub>, p<0.01 : 対照群と比較して tukey の多重比較検定で有意差あり。

##<sub>2</sub>, p<0.01 : 試験製剤基剤群と比較して tukey の多重比較検定で有意差あり。

試験製剤及び標準製剤群間に tukey の多重比較検定で有意差なし。

2) モルモットの実験的脂漏性皮膚炎に対する治療効果

〔病変スコア〕

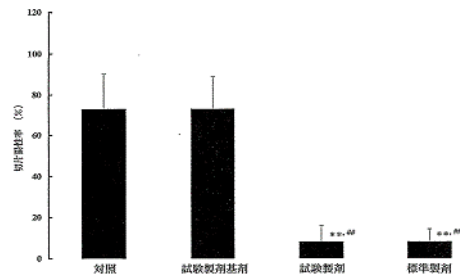


\*\*<sub>1</sub>, p<0.01 : 対照群と比較して tukey の多重比較検定で有意差あり。

#<sub>1</sub>, p<0.05, ##<sub>1</sub>, p<0.01 : 試験製剤基剤群と比較して tukey の多重比較検定で有意差あり。

試験製剤及び標準製剤群間に tukey の多重比較検定で有意差なし。

〔逆培養試験〕



\*\*<sub>2</sub>, p<0.01 : 対照群と比較して tukey の多重比較検定で有意差あり。

##<sub>2</sub>, p<0.01 : 試験製剤基剤群と比較して tukey の多重比較検定で有意差あり。

試験製剤及び標準製剤群間に tukey の多重比較検定で有意差なし。

《病変度の評価基準》

- 0：局所病変が全く認められない状態。
- 1：少数個の小さな紅斑性丘疹が島状に点在する状態。
- 2：紅斑が感染部位全面に拡大し、しかも部分的に強い紅斑、炎症、表皮剥離などの症状が認められる状態。
- 3：感染部位の中で部分的に痂皮形成が認められる状態。
- 4：厚い痂皮形成及び出血性膿瘍を伴って、病変が極期に達した状態。

(社内資料より)

7 <参考>

モルモット

実験的白癬に対する作用

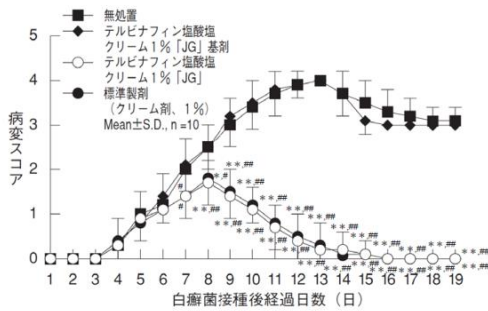


図1.モルモット実験的白癬菌感染モデルに対するテルビナフィン塩酸塩クリームの治療効果—病変スコア—  
 \*p<0.05,\*\*p<0.01 vs 無処置 (Tukeyの多重比較検定で有意差あり)  
 #p<0.05,##p<0.01 vs テルビナフィン塩酸塩クリーム1%「JG」基剤群 (Tukeyの多重比較検定で有意差あり) (Mean±S.D.,n=10)

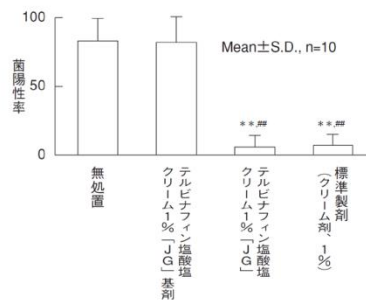


図2.モルモット実験的白癬菌感染モデルに対するテルビナフィン塩酸塩クリームの治療効果—逆培養試験、切片陽性率— (Mean±S.D.,n=10)  
 \*\*p<0.01 vs 無処置 (Tukeyの多重比較検定で有意差あり)  
 ##p<0.01 vs テルビナフィン塩酸塩クリーム1%「JG」基剤群 (Tukeyの多重比較検定で有意差あり)

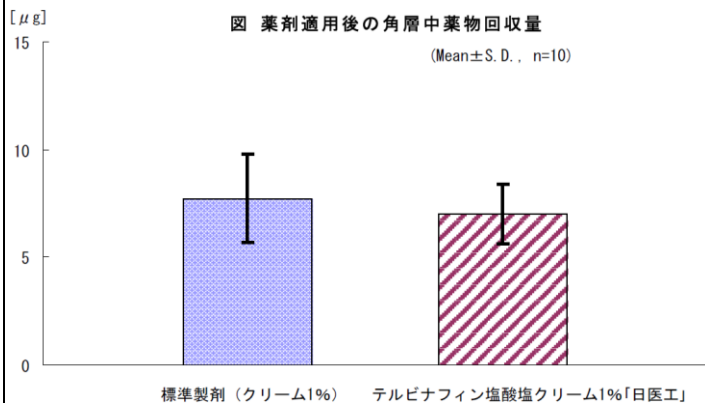
テルビナフィン塩酸塩クリーム1%「JG」 vs 標準製剤 (Tukeyの多重比較検定で有意差なし)

テルビナフィン塩酸塩クリーム1%「JG」 vs 標準製剤 (Tukeyの多重比較検定で有意差なし)

(インタビューフォームより)

8

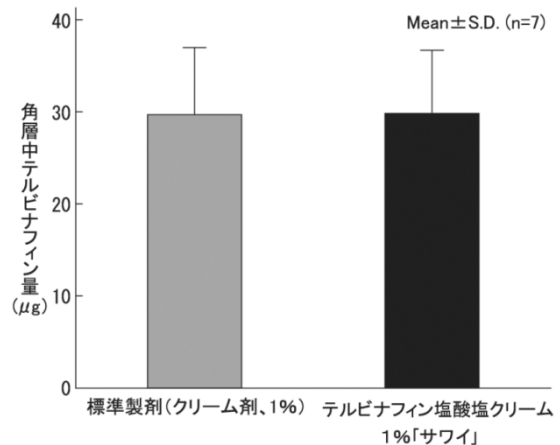
テルビナフィン塩酸塩クリーム1%「日医工」及び標準製剤を、それぞれ1g (テルビナフィン塩酸塩として10mg) 健康成人男子前腕部に単回局所皮膚適用して角層中テルビナフィン濃度を測定し、テルビナフィン回収量について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



(インタビューフォームより)

9

<皮膚薬物動態学試験>



(インタビューフォームより)

10 <参考>

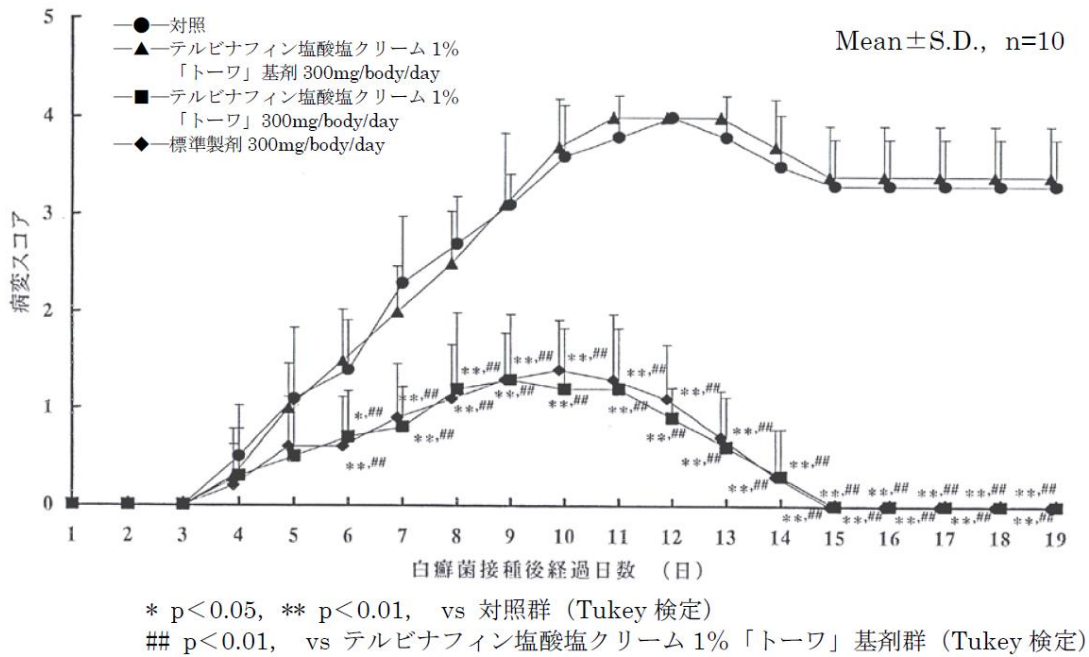
薬力学的試験

1) 白癬菌に対する抗真菌作用

モルモット実験的白癬菌感染モデル(1群 10匹)におけるテルビナフィン塩酸塩クリーム1%「トーフ」(塗布量 300 mg/body/day を 14 日間塗布)と標準製剤の皮膚病変スコアを比較検討した。

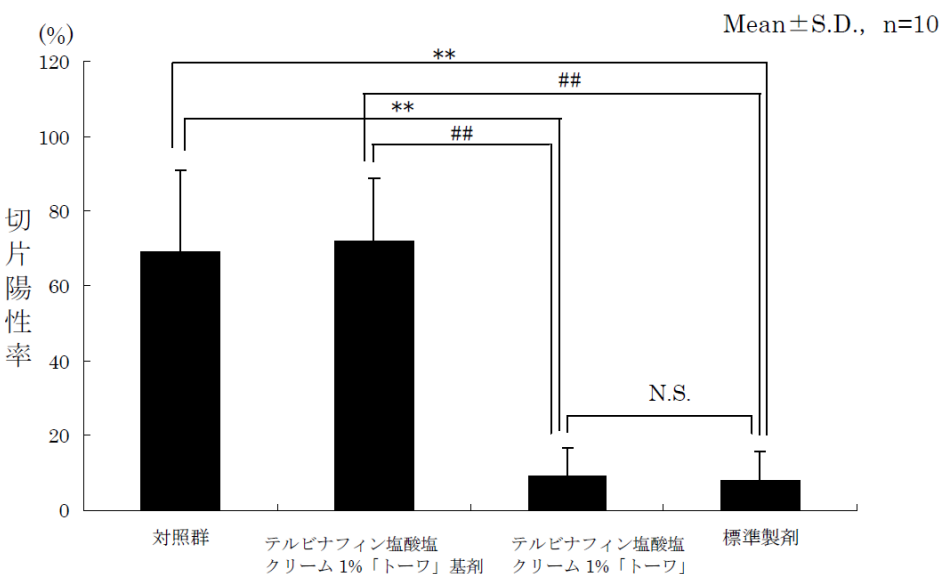
本剤及び標準製剤は、皮膚病変の進行を抑制する作用を示し、同等性の判定においても両剤の作用は生物学的に同等と判断された。

〔皮膚病変スコア〕



〔逆培養試験(切片陽性率)〕

切片陽性率(%) = 陽性切片数/皮膚切片総数 × 100



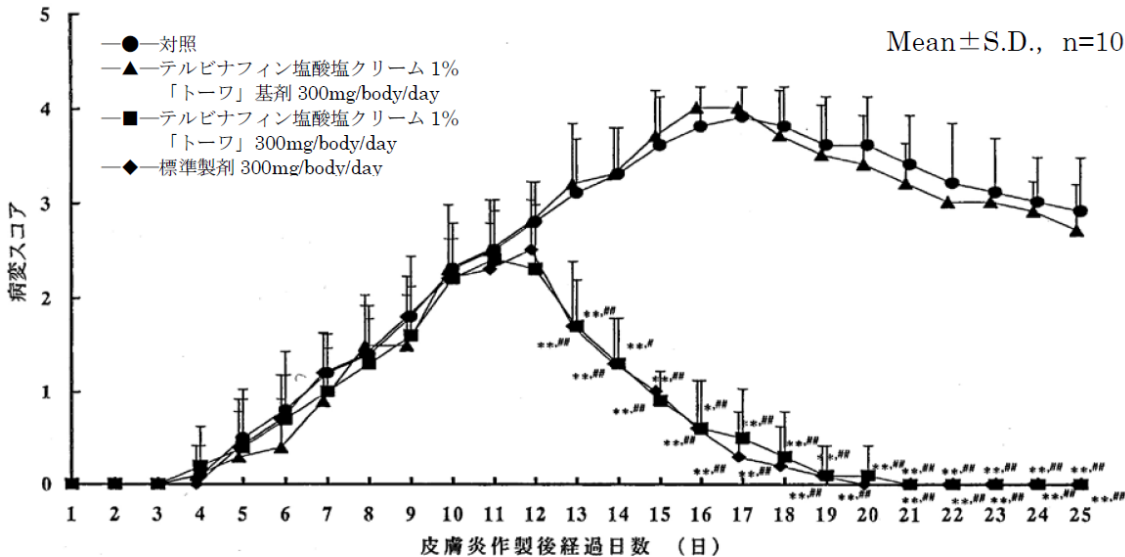


## 2) 脂漏性皮膚炎に対する抗真菌作用

モルモット実験的脂漏性皮膚炎モデル(1群10匹)におけるテルビナフィン塩酸塩クリーム1%「トーワ」(塗布量300mg/body/dayを14日間塗布)と標準製剤の皮膚病変スコアを比較検討した。

本剤及び標準製剤は、皮膚病変の進行を抑制する作用を示し、同等性の判定においても両剤の作用は生物学的に同等と判断された。

### 〔皮膚病変スコア〕

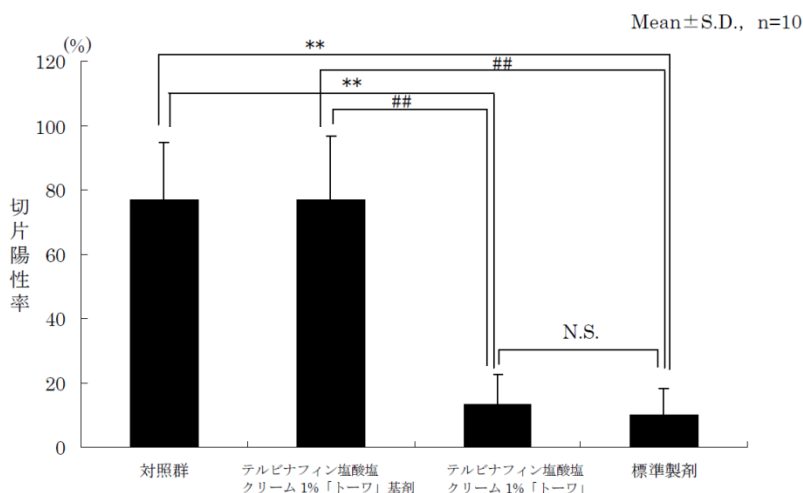


\*\* p < 0.01, vs 対照群 (Tukey 検定)

## p < 0.01, vs テルビナフィン塩酸塩クリーム1%「トーワ」基剤群 (Tukey 検定)

### 〔逆培養試験(切片陽性率)〕

切片陽性率(%) = 陽性切片数/皮膚切片総数 × 100



\*\* p < 0.01, vs 対照群 (Tukey 検定)

## p < 0.01, vs テルビナフィン塩酸塩クリーム1%「トーワ」基剤群 (Tukey 検定)

N.S.: Not significant

### 病変度の評価基準

0	局所病変が全く認められない状態
1	少数個の小さな紅斑性丘疹が島状に散在する状態
2	紅斑が感染部位全面に拡大し、しかも部分的に強い紅斑、炎症、表皮剥離などの症状が認められる状態
3	感染部位の中で部分的に痂皮形成が認められる状態
4	厚い痂皮形成及び出血性膿瘍を伴って、病変が極期に達した状態

(図はインタビューフォームより)

【品質再評価（医療用医薬品品質情報（オレンジブック））】

記載対象外

【試験結果（ジェネリック医薬品品質情報検討会）】

なし

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】

なし

テルビナフィン塩酸塩クリーム  
Terbinafine Hydrochloride Cream

**定量法** 本品のテルビナフィン塩酸塩 ( $C_{21}H_{25}N \cdot HCl$ ) 約 10mg に対応する量を精密に量り、2-プロパノールに溶かし、正確に 50mL とし、試料溶液とする。別に定量用テルビナフィン塩酸塩を 105°C で 4 時間乾燥し、その約 40mg を精密に量り、2-プロパノールに溶かし、正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10  $\mu$ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.0 $\lambda$ ) により試験を行い、それぞれの液のテルビナフィンのピーク面積  $A_1$  及び  $A_5$  を測定する。

テルビナフィン塩酸塩 ( $C_{21}H_{25}N \cdot HCl$ ) の量 (mg)

$$= M_5 \times A_1 / A_5 \times 1 / 4$$

$M_5$  : 定量用テルビナフィン塩酸塩の秤取量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 282nm)

カラム : 内径 4.0mm, 長さ 125mm のステンレス管に 5  $\mu$ m の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を充填する。

カラム温度 : 25°C 付近の一定温度

移動相 : 薄めたリン酸 (1 $\rightarrow$ 25) を加えて pH8.0 に調整した薄めたテトラメチルアンモニウムヒドロキシド (9 $\rightarrow$ 2000) / アセトニトリル / テトラヒドロフラン混液 (2 : 2 : 1)

流量 : テルビナフィンの保持時間が約 8.5 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 定量用テルビナフィン塩酸塩 40mg 及びテルフェニル 3.5mg をメタノール 200mL に溶かす。この液 10  $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、テルフェニル、テルビナフィンの順に溶出し、その分離度は 6 以上である。

システムの再現性 : 標準溶液 10  $\mu$ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、テルビナフィンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

**【関連情報】**

なし

**【引用情報】**

- 1) ラミシールクリーム 1%／外用液 1%／外用スプレー1%（製造販売元：サンファーマ株式会社）医薬品インタビューフォーム（2016年10月改訂、第8版）
- 2) 第十七改正日本薬局方（平成28年3月7日厚生労働省告示第64号）