

使用上の注意改訂のお知らせ

アリルアミン系経口抗真菌剤

テルビナフィン錠 125mg「サント」

テルビナフィン塩酸塩錠

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

2013年4月

製造販売元 **サント株式会社**

販売元 **第一三共エスファ株式会社**

このたび、標記製品の「使用上の注意」の一部を改訂いたしましたので、ご連絡申し上げます。
つきましては、今後のご使用に際しご参照いただくとともに、副作用等の治療上好ましくない有害事象をご経験の際には、弊社MRに速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

1. 改訂の概要

- ・「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に「紅皮症（剥脱性皮膚炎）」を追記しました《厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（以下、薬食安通知）》。
- ・「重大な副作用」の項に「薬剤性過敏症症候群」及び「亜急性皮膚エリテマトーデス」を追記しました《薬食安通知》。
- ・「その他の副作用」の項に「水疱性皮膚炎」、「霧視」、「視力低下」及び「体重減少」を追記すると共に「中毒性表皮壊死融解症」及び「アナフィラキシー」について記載を整備しました《自主改訂》。

2. 改訂内容〔（ ）薬食安通知、（ ）自主改訂、（ ）削除〕

改 訂 後	改 訂 前
【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 (1)～(2) 現行通り (3) <u>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)</u> 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)～(6) 現行通り	【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 (1)～(2) 略 (3) <u>皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群)、急性全身性発疹性膿疱症</u> 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)～(6) 略
4. 副作用 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。 (1) 重大な副作用 (頻度不明) 1)～2) 現行通り 3) <u>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)</u> ：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) 現行通り	4. 副作用 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。 (1) 重大な副作用 (頻度不明) 1)～2) 略 3) <u>皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群)、急性全身性発疹性膿疱症</u> ：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) 略

流通在庫の関係から、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに若干の日数が必要ですので、ご使用に際しましては、ここにご案内申し上げました改訂内容をご参照いただきますようお願い申し上げます。

改訂後	改訂前																				
<p>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>6) <u>薬剤性過敏症症候群</u>：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、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、ヒトヘルペスウィルス6 (HHV-6) 等のウィ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。</p> <p>7) <u>亜急性皮膚エリテマトーデス</u>：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。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="width: 15%;">過敏症^{注)}</td> <td>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、<u>水疱性皮膚炎</u>、乾癬様発疹、血清病様反応</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">現行通り</td> </tr> <tr> <td>感覚器</td> <td>味覚異常・味覚消失、耳鳴、嗅覚異常、聴覚障害、聴力低下、<u>霧視</u>、<u>視力低下</u></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>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、乾癬、血管炎、インフルエンザ様疾患、<u>体重減少</u></td> </tr> </tbody> </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)}	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、 <u>水疱性皮膚炎</u> 、乾癬様発疹、血清病様反応	現行通り		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、 <u>霧視</u> 、 <u>視力低下</u>	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・倦怠感、動悸、浮腫、月経異常、脱毛、発熱、CK(CPK)上昇、乾癬、血管炎、インフルエンザ様疾患、 <u>体重減少</u>	<p>5) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状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" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="width: 15%;">過敏症^{注)}</td> <td>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、乾癬様発疹、血清病様反応</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">略</td> </tr> <tr> <td>感覚器</td> <td>味覚異常・味覚消失、耳鳴、嗅覚異常、聴覚障害、聴力低下</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>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、乾癬、血管炎、インフルエンザ様疾患</td> </tr> </tbody> </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)}	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、乾癬様発疹、血清病様反応	略		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	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・倦怠感、動悸、浮腫、月経異常、脱毛、発熱、CK(CPK)上昇、乾癬、血管炎、インフルエンザ様疾患
頻度不明																					
過敏症 ^{注)}	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、 <u>水疱性皮膚炎</u> 、乾癬様発疹、血清病様反応																				
現行通り																					
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、 <u>霧視</u> 、 <u>視力低下</u>																				
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・倦怠感、動悸、浮腫、月経異常、脱毛、発熱、CK(CPK)上昇、乾癬、血管炎、インフルエンザ様疾患、 <u>体重減少</u>																				
頻度不明																					
過敏症 ^{注)}	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、乾癬様発疹、血清病様反応																				
略																					
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																				
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・倦怠感、動悸、浮腫、月経異常、脱毛、発熱、CK(CPK)上昇、乾癬、血管炎、インフルエンザ様疾患																				

3. 改訂理由

1) 薬食安通知に基づき改訂いたしました。

1. 「重要な基本的注意」の項に紅皮症を追記いたしました。

2. 「重大な副作用」の項に紅皮症、薬剤性過敏症症候群、亜急性皮膚エリテマトーデスを追記いたしました。

2) 自主改訂により改訂いたしました。

1. 「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項で中毒性表皮壊死融解症に記載整備いたしました。

2. 「重大な副作用」の項でアナフィラキシーに記載整備いたしました。

3. 「その他の副作用」の項に水疱性皮膚炎、霧視、視力低下、体重減少を追記いたしました。

なお、改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 (DSU) No.219」に掲載されます。

☆添付文書全文については弊社ホームページに掲載しておりますので、併せてご参照いただきますようお願い申し上げます。(http://www.daiichisankyo-ep.co.jp/)

なお、PMDAによる医薬品医療機器情報配信サービス「PMDA メディナビ」にご登録頂きますと、医薬品の重要な安全性情報がタイムリーにメール配信されます。(http://www.info.pmda.go.jp/info/idx-push.html)

【 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」、「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。

【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

（効能・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。

（用法・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）。

【 使 用 上 の 注 意 】

1. 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ので、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）
2. 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カ月以内にあらわれるので、投与開始後2カ月間は月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（剥脱性皮膚炎）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。
3. 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。

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
---------	--	------

4. 副作用

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。

(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、皮膚そう痒感、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カ月間は月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) 薬剤性過敏症候群：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、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、ヒトヘルペスウィルス6（HHV-6）等のウィ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。

(2) その他の副作用

	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・骨格筋	筋肉痛、関節痛
肝 臓	γ-GTP、AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、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・倦怠感、動悸、浮腫、月経異常、脱毛、発熱、CK（CPK）上昇、乾癬、血管炎、インフルエンザ様疾患、体重減少

注）投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (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>(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> <p>7. 小児等への投与 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> <p>8. 過量投与 徴候、症状：悪心、腹痛、めまいが報告されている。 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。</p>	<p>9. 適用上の注意 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、更には穿孔を起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。]</p> <p>10. 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カ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。</p>
---	---


注) () 薬食安通知、() 自主改訂

【資料請求先】

第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
Tel: 0120-100-601

製造販売元
サンド株式会社
山形県上山市新金谷827-7
URL:<http://www.sandoz.jp/>

販売元
第一三共エスファ株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

販売提携
 **第一三共株式会社**
東京都中央区日本橋本町3-5-1