医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018 (2019 年更新版) に準拠して作成

抗真菌剤 クロトリマゾールクリーム **エンペシドクリーム1% Empecid cream 1%**クロトリマゾール液 **エンペシド**外用液 1% **Empecid solution 1**%

剤 形	クリーム剤, 液剤
製剤の規制区分	該当しない(処方箋医薬品以外の医薬品)
規格 ・ 含 量	1g 中あるいは 1mL 中,日局クロトリマゾール 10mg 含有
一 般 名	和 名:クロトリマゾール (JAN) 洋 名:Clotrimazole (JAN, INN)
製造販売承認年月日薬 価 基 準 収 載・販 売 開 始 年 月 日	製造販売承認年月日: 2009年5月8日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日: 2009年9月25日 (販売名変更による) 販売開始年月日: 1976年1月26日
製造販売(輸入)· 提携·販売会社名	製 造 販 売 元:バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター TEL:0120-106-398 受付時間:9:00~17:30 (土・日・祝日,弊社休日を除く) 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本 IF は 2023 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した.

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください.

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 -日本病院薬剤師会-

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある. 医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている. この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した.

1988 年に日本病院薬剤師会(以下,日病薬)学術第 2 小委員会が IF の位置付け, IF 記載様式, IF 記載要領を策定し,その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が,2008 年,2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた.

IF 記載要領 2008 以降, IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった.これにより,添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった.最新版の IF は,医薬品医療機器総合機構(以下,PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/)にて公開されている.日病薬では,2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している.

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した.

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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造販売又は販売に携わる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.

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない.

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている.

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原 点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある. 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、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある.

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである.

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい. IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない. 販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない. 製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい.

Ι.	ŧ	既要に関する項目		6.	6. 製剤の各種条件下における安定性 6
		開発の経緯・・・・・・・ 1			7. 調製法及び溶解後の安定性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
	2.	製品の治療学的特性 ・・・・・・・・・ 1		8.	3. 他剤との配合変化(物理化学的変化)・・・・・ (
		製品の製剤学的特性 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			9. 溶出性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
		適正使用に関して周知すべき特性・・・・・・ 1			0. 容器・包装
		承認条件及び流通・使用上の制限事項			(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な
	•	(1) 承認条件 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			容器・包装に関する情報・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
		(2) 流通・使用上の制限事項・・・・・・・ 1			(2) 包装····································
	6	RMP の概要・・・・・・・・・・・ 1			(3) 予備容量····································
	٥.	1			(4) 容器の材質・・・・・・・・・・・・ 7
π	-	名称に関する項目		11	1. 別途提供される資材類······ 7
		販売名			1. <i>所</i> 歴使化です。
	٠.	(1) 和 名 · · · · · · · 2		12.	
		(2) 洋 名 · · · · · · · · 2	\T	;	治療に関する項目
		(3) 名称の由来 ····································	•		/ 1. 効能又は効果・・・・・・・・・・・・・ 8
	2	一般名			1. 効能又は効果 2. 効能又は効果に関連する注意 ····· 8
	۷.	- rg - q (1) 和 名(命名法)················· 2			2. 効能又は効末に関連する注息 ············。 3. 用法及び用量
		(2) 洋 名(命名法) · · · · · · · · 2		٥.	3. 州本及び州重 (1) 用法及び用量の解説 ·····・ 8
		(3) ステム・・・・・・・・・・・・・・・・・2			(2) 用法及び用量の解説・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
	2	構造式又は示性式 · · · · · · · 2		1	4. 用法及び用量の設定程程・根拠・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
		分子式及び分子量			+. 円広及び用重に関連する注息・・・・・・・・・。 5. 臨床成績
		************************************		Ο.	o. GGI GGI GGI GGI GGI GGI GGI GGI GGI GG
		10子石(叩石法)又は本員・・・・・・・・・・・2 慣用名,別名,略号,記号番号・・・・・・・2			(2) 臨床薬理試験 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
	0.	惧用石,加石,哈亏,配亏留亏 · · · · · · · · · 2			(3) 用量反応探索試験 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
Ш.	-	有効成分に関する項目			(4) 検証的試験 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
ш.					(5) 患者·病態別試験·················
	١.	物理化学的性質 (1) 外観・性状 ······ 3			(6) 治療的使用 · · · · · · · · · · 1
		(2) 溶解性 · · · · · · 3			(7) その他・・・・・・・・・・・・・・・・・・1
		(3) 吸湿性 · · · · · · · 3			(7) その他・・・・・・・・・・・・・・・・・・1
			τπ	3	薬効薬理に関する項目
		(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点······3 (5) 酸塩基解離定数 ······3	VI.		
				١.	1. 薬理学的に関連ある化合物又は 化合物群・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 12
		(6) 分配係数 3		0	
	0	(7) その他の主な示性値・・・・・・・・ 3		۷.	2. 薬理作用
		有効成分の各種条件下における安定性・・・・・3			(1) 作用部位・作用機序・・・・・・・・・ 12
	ა.	有効成分の確認試験法, 定量法4			(2) 薬効を裏付ける試験成績 ・・・・・・・ 13
π7	4	制刘仁明士又石口			(3) 作用発現時間・持続時間 ・・・・・・・・ 15
IV.		製剤に関する項目	τπ	-	薬物動態に関する項目
	1.	利 形	νш		
		(1) 剤形の区別 · · · · · · · · · · · · 5		١.	1. 血中濃度の推移
		(2) 製剤の外観及び性状・・・・・・ 5			(1) 治療上有効な血中濃度・・・・・・・・・・・16
		(3) 識別コード・・・・・・・・・5			(2) 臨床試験で確認された血中濃度・・・・・ 16
		(4) 製剤の物性 · · · · · · · · 5			(3) 中毒域 16
	•	(5) その他・・・・・・・・・5		•	(4) 食事・併用薬の影響 · · · · · · · · · · · · · · 16
	2.	製剤の組成		2.	2. 薬物速度論的パラメータ
		(1) 有効成分(活性成分)の含量			(1) 解析方法 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
		及び添加剤・・・・・・・・・・5			(2) 吸収速度定数 · · · · · · · · · · 16
		(2) 電解質等の濃度 ・・・・・・・ 5			(3) 消失速度定数 · · · · · · · 16
	^	(3) 熱量 · · · · · · · · 5			(4) クリアランス ・・・・・・・・・ 16
		添付溶解液の組成及び容量・・・・・・・5			(5) 分布容積 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
		力価······· 5		^	(6) その他・・・・・・・・・・・16
	5.	混入する可能性のある夾雑物・・・・・・・5		3.	3. 母集団(ポピュレーション)解析

	(1) 解析方法 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	16 X	. 丿	⊧臨床試験に関する項目	
	(2) パラメータ変動要因・・・・・・・・・・・・			薬理試験	
4.	吸 収			(1) 薬効薬理試験	22
	分布			(2) 安全性薬理試験 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
•	(1) 血液一脳関門通過性·····	17		(3) その他の薬理試験 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
	(2) 血液一胎盤関門通過性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・		2	毒性試験	••
	(3) 乳汁への移行性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・			(1) 単回投与毒性試験 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	23
	(4) 髄液への移行性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・			(2) 反復投与毒性試験	
	(5) その他の組織への移行性			(3) 遺伝毒性試験	
	(6) 血漿蛋白結合率 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			(4) がん原性試験 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
6	代謝	11		(5) 生殖発生毒性試験 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
0.	(1) 代謝部位及び代謝経路	17		(6) 局所刺激性試験 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等)	11		(7) その他の特殊毒性 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
	の分子種、寄与率・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	17		(7) (0)他的特殊母庄	20
	(3) 初回通過効果の有無及び		#	管理的事項に関する項目	
	その割合・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・			 	റം
	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比,	17		有効期間・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
		17		有効期间・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2 包装状態での貯法・・・・・・・・・・・・・・・・ 2	
7	存在比率・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・			型表状態での対法・・・・・・・・・・・ 2 取扱い上の注意	20
	排 泄				0.0
	トランスポーターに関する情報・・・・・・・			患者向け資材・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
	透析等による除去率・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・			同一成分・同効薬・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
	特定の背景を有する患者・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・			国際誕生年月日・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	26
11.	その他・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	18	8.	製造販売承認年月日及び承認番号、	00
тлп	ウム州 (唐田上の注音等) に		^	薬価基準収載年月日,販売開始年月日 · · · · 2	26
	安全性(使用上の注意等)に			効能又は効果追加、用法及び	
	関する項目	10		用量変更追加等の年月日及びその内容・・・・2	27
	警告内容とその理由・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・			再審査結果、再評価結果公表年月日及び	
	禁忌内容とその理由・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・			その内容・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2	
3.	効能又は効果に関連する注意と			再審査期間 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
	その理由・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・			投薬期間制限に関する情報・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
4.	用法及び用量に関連する注意と			各種コード・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2	
_	その理由・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・		14.	保険給付上の注意・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	27
	重要な基本的注意とその理由・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・		-	- +-:	
6.	特定の背景を有する患者に関する注意			文献	
	(1) 合併症・既往歴等のある患者・・・・・・			引用文献 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
	(2) 腎機能障害患者		2.	その他の参考文献 ・・・・・・・・ 2	28
	(3) 肝機能障害患者······		_	المال والأخ مياس حكم	
	(4) 生殖能を有する者・・・・・・・・・・・・・・・・・・			参考資料	
	(5) 妊婦			主な外国での発売状況・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
	(6) 授乳婦 ·····		2.	海外における臨床支援情報・・・・・・・・・ 🤅	30
	(7) 小児等 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		_	,	
	(8) 高齢者	19 X		備 考	
7.	相互作用			調剤・服薬支援に際して臨床判断を	
	(1) 併用禁忌とその理由・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・			行うにあたっての参考情報	
	(2) 併用注意とその理由 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	19		(1) 粉砕 · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	31
8.	副作用			(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの	
	(1) 重大な副作用と初期症状・・・・・・・・			通過性 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
	(2) その他の副作用 · · · · · · · · · ·		2.	その他の関連資料・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	31
	臨床検査結果に及ぼす影響・・・・・・・・・・				
	過量投与・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・				
	適用上の注意・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	21			
12.	その他の注意				
	(1) 臨床使用に基づく情報	21			
	(2) 非臨床試験に基づく情報	21			

略語表

略語	略語内容
GOT	グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (glutamic oxaloacetic transaminase)
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (glutamic pyruvic transaminase)
MIC	最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ドイツ・バイエル社は、合成した900種以上のトリチリミダゾール誘導体の抗真菌作用をスクリーニングし、その中から最も広範囲かつ強力な抗真菌作用を有するクロトリマゾールを発見した。本剤はそのクロトリマゾールを主成分とする世界で最初のイミダゾール系外用抗真菌剤である。日本では1975年に製造販売承認を得て1976年1月に発売した。

なお、医療事故防止対策に基づき、2009 年 5 月に販売名をエンペシドクリーム及びエンペシド液からそれぞれエンペシドクリーム 1%及びエンペシド外用液 1%に変更した.

2. 製品の治療学的特性

- 1) 白癬・カンジダ症・癜風に治療効果を示す(「V. 5. (7) その他」の 項参照).
- 2) 本剤の抗真菌スペクトルはグリセオフルビンとアムホテリシン B/ナイスタチンのスペクトルに加え糸状菌も網羅する (「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照).
- 3) $10 \mu \text{ g/mL}$ までの濃度では静真菌的に、それ以上では殺真菌的に作用する (「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照).

3. 製品の製剤学的特性

皮膚角質層に対する浸透性が良好で、皮膚刺激性が少ない(「V. 5.(2) 臨床薬理試験」、「VII. 3.吸収」の項参照).

4. 適正使用に関して 周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

- 5. 承認条件及び流通・使用上の 制限事項
 - (1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

エンペシド®クリーム 1% エンペシド®外用液 1%

(2) 洋 名

Empecid cream 1%
Empecid solution 1%

(3) 名称の由来

Empe=Emperor (皇帝) cid=cidal (殺菌的)

2. 一般名

(1) 和 名(命名法)

クロトリマゾール (JAN)

(2) 洋 名(命名法)

Clotrimazole (JAN, INN)

(3) ステム

ミコナゾール誘導体抗真菌薬 -conazole

3. 構造式又は示性式

4. 分子式及び分子量

分子式: C₂₂H₁₇C1N₂ 分子量: 344.84

5. 化学名(命名法)又は本質

1-[(2-Chlorophenyl)(diphenyl)methyl]-1*H*-imidazole (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号: BAY b 5097

Ⅲ. 有効成分に関する項目

- 1. 物理化学的性質
 - (1) 外観·性状
 - (2) 溶解性
 - (3) 吸湿性

(4) 融点 (分解点), 沸点,

凝固点

(5) 酸塩基解離定数

(6) 分配係数

(7) その他の主な示性値

2. 有効成分の

各種条件下における安定性

白色の結晶性の粉末で、におい及び味はない.

本品はジクロロメタン又は酢酸 (100) に溶けやすく, N, N-ジメチルホルム アミド, メタノール又はエタノール (95) にやや溶けやすく, ジエチルエー テルに溶けにくく, 水にほとんど溶けない.

42%, 70%, 88%RH における吸湿性は 96 時間後, 0.2%以下の重量増加を示した.

融点:142~145℃

該当資料なし

該当資料なし

UV スペクトル(メタノール)

クロトリマゾールは、メタノール溶液では λ max 261nm($E_{1cm}^{1\%}19.1$)を示した。

1) 安定性試験成績

クロトリマゾールは固体状態では温度、湿度に対しては苛酷な条件下(温度:41.5°C、60°C/90 日間、湿度:80%RH/28 日間)でも規格内で吸湿性も少なかった.光に対しては TLC、含量に変化は認められなかったが、着色変化が認められた.また、室温での 2 年間保存では規格内であった.

測定項目:外観,重量増加*,含量,分解物(TLC)

*湿度のみ

(参考) 光安定性試験

クロトリマゾールを開放で、直射日光下 30 日間保存、又は紫外線 (UV254nm, 350nm) を 15 時間照射した. 直射日光下では変化が認められなかった. 紫外線照射により外観に着色変化が認められたが、TLC, UV, IR, NMR スペクトルでも変化は認められなかった. (海外データ)

2) 強制分解による生成物 1)

1N 塩酸中で加温して得られる分解産物は,

(2-chlorophenyl)-diphenyl methanol 及び imidazole である.

$$\begin{array}{c|c} & & & & \\ & & & \\ \hline & & & \\ \hline & & \\ \hline$$

3. 有効成分の確認試験法, 定量法	確認試験法:日局「クロトリマゾール」による.
	定量法:日局「クロトリマゾール」による.

-4-

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別

エンペシド®クリーム 1%: クリーム剤(水中油型の乳剤性基剤)

エンペシド[®]外用液 1%:液剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	エンペシドクリーム 1%	エンペシド外用液 1%
剤形	均一なクリーム剤	粘稠な液剤
色調	白色	無色~淡黄色澄明

(3) 識別コード

エンペシド®クリーム 1%

表示部位:チューブ/表示内容:BYE 11

エンペシド[®]外用液 1%

表示部位:瓶/表示内容:BYE 12

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の

含量及び添加剤

販売名	エンペシドクリーム 1%	エンペシド外用液 1%
有効成分	1g 中日局クロトリマゾール 10mg	1mL 中日局クロトリマゾール 10mg
	含有	含有
添加剤	モノステアリン酸ソルビタン、ポ	マクロゴール 400
	リソルベート60, ミリスチン酸セ	
	チル, セトステアリルアルコール,	
	オクチルドデカノール,ベンジル	
	アルコール	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力 価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

合成中間体: (2-chlorophenyl)-diphenyl methanol

6. 製剤の

各種条件下における安定性

エンペシド®クリーム 1%

1) 長期保存試験

長期安定性 (気密容器)

室温2年間保存で外観,含量,TLCに変化は認められなかった.

2) 苛酷試験

- ①温度及び湿度に対する安定性(開放無色透明ガラス容器) 30℃60%RH,30℃82%RHの条件下で4ヵ月保存した結果,外観,含 量,TLCに変化は認められなかった.
- ②光に対する安定性(無色透明ガラス気密容器) 直射日光下で4ヵ月間保存した結果,外観,含量,TLCに変化は認め られなかった.

エンペシド[®]外用液 1%

1) 長期保存試験

室温における長期安定性(かっ色ガラス気密容器,白色不透明合成樹脂 気密容器)2年間保存で,外観,含量,TLCに変化は認められなかった.

2) 相対比較試験

40℃75%RH の条件下で 3 ヵ月保存した結果, 現行の容器 (ボトル: PE 製) と以前の容器 (ボトル: PP 製) で, 外観, 含量, 分解物 (carbinol, その他の分解物, 総分解物), pH, 比重ともに同様の安定性であった.

3) 苛酷試験

- ①熱に対する安定性(かっ色ガラス及び白色不透明合成樹脂容器): 60° において 2 ヵ月保存した結果,外観,含量,TLC に変化は認められなかった.
- ②光に対する安定性 (無色透明及びかっ色ガラス気密容器, 白色不透明 合成樹脂気密容器): Fade Tester 内で 80 時間後に着色変化が認められたが, 含量, TLC は Fade Tester 内で 150 時間後でも変化は認められなかった.

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) エンペシド®クリーム 1%及びエンペシド®外用液 1%ともに強酸性溶液との配合は好ましくない.

9. 溶出性

該当資料なし

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装 に関する情報

該当しない

(2) 包装

エンペシド®クリーム 1%

10g [10 チューブ]

10g [20 チューブ]

10g [50 チューブ]

エンペシド[®]外用液 1%

10mL [10 瓶]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

エンペシド®クリーム 1%

チューブ:アルミニウム

キャップ:ポリエチレン (PE)

エンペシド[®]外用液 1%

ボ ト ル:ポリエチレン (PE)

キャップ:ポリスチレン (PS)

中 栓:ポリエチレン (PE)

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記の皮膚真菌症の治療

- 〇白癬:足部白癬(汗疱状白癬,趾間白癬),頑癬,斑状小水疱性白癬
- 〇カンジダ症:指間糜爛症,間擦疹,乳児寄生菌性紅斑,皮膚カンジダ症, 爪囲炎

〇癜風

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

- 3. 用法及び用量
 - (1) 用法及び用量の解説

1 目 2~3 回患部に途布する.

(2) 用法及び用量の 設定経緯・根拠 国内臨床試験の結果、クリーム、液共、1 日投与回数と効果との間に特に相関はなく、1 日投与回数はほぼ 2~3 回に集中していた。特にクリームはこの用法での効果がプラセボ及び diamthazole との二重盲検比較試験においても確認された。

以上のことより本剤の用法及び用量を「1 日 $2\sim3$ 回患部に塗布する.」と設定した.

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

- 5. 臨床成績
 - (1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

エンペシド®クリーム 1%

皮膚刺激性:本邦パッチテスト研究班の基準に基づき,健康成人で傍脊椎側の無傷皮膚表面に1%クリーム及び基剤を用いた単純パッチテスト及び光パッチテストの結果では、皮膚刺激指数及び光毒指数はいずれも5.0以下で、皮膚刺激性は認められていない.

(3) 用量反応探索試験

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

エンペシド®クリーム 1%

目的: ピマリシン軟膏 2%及びプラセボを対照とし, エンペシドクリーム 1%の有効性及び安全性を検証する $^{2)}$.

1 /0 0 / H /// III/	大 0 久主圧で仮皿 7 つ	•				
試験デザイン	多施設二重盲検比較試験	ŧ				
対象	皮膚カンジダ症の患者	(144 例)				
	本剤群:49例, ピマリシン軟膏2%群:43例, プラセボ群:52例					
主な登録基準	治療開始前に直接鏡検に	こより臨床材料中にカンジダを証明しえた				
	乳児寄生菌性紅斑、カン	·ジダ性間擦疹,カンジダ性指間糜爛症の				
	患者					
主な除外基準	他の疾患で加療中で, 抗	1生物質,副腎皮質ホルモンなど治療効果				
	に影響を及ぼす可能性の)ある薬剤の投与を必要とする患者				
試験方法	担当医が診察時の患部の)広さに応じて薬剤を投与し,原則として				
	1日2~3回患部に塗布す	するよう患者に指示した.治療期間は2週				
	間とした.					
主要評価項目	臨床症状の変化及び真菌	競検査の結果に基づく有効率の総合評価				
副次評価項目	真菌の陰性化に及ぼす効	h果				
結果		 27 例で, そのうち 63 例が乳児寄生菌性約				
10010		間擦疹、26 例がカンジダ性指間糜爛症で				
	,	#で 6 例, ピマリシン軟膏 2%群で 5 例,				
	プラセボ群で6例、計1					
	主要評価	. 0, 000 070.				
		の有効率は、本剤群が 93.0% (40/43)、				
		52.6% (20/38), プラセボ群が 54.3%				
		ペシドクリーム 1%の有効率はピマリシン				
		比べ有意差が認められた(Wilcoxon の順				
	位和検定:いずれもp<					
		。 「る有効率は,本剤群が 94.7%(18/19),				
		58.8% (10/17), プラセボ群が 59.3%				
		ペシドクリーム 1%の有効率はピマリシン				
		比べ有意差が認められた(Wilcoxon の順				
	位和検定:いずれもp<					
		0.057. ⁻ る有効率は,本剤群が 83.3%(10/12),				
		が 57.1%(8/14)、プラセボ群が 58.3%				
	(7/12) であり、エンペシドクリーム 1%の有効率はブラセボに比べ有意差が認められたが、ピマリシン軟膏 2%に比べ有意差は認					
	1112	-, こくりシン歌音 2.0に比べ有息左ば歳 xon の順位和検定:それぞれ p<0.05,				
		xon の順位和恢正: それてれ p < 0.05,				
	p=0.05).	· 뉴스 7 수 차 &) - 수 기 판 & 1000/ (10/10)				
		こ対する有効率は,本剤群が100%(12/12), この/2.5回 プラカギ獣がの/2.5回でもり、マ				
		5 2/7 例,プラセボ群が 2/7 例であり,コ				
)有効率はピマリシン軟膏 2%及びプラセ				
		oれた(Wilcoxon の順位和検定:いずれも				
	p < 0.05).					
	=1.1/.=T/m					
	副次評価					
	菌陰性化率	the point of the second				
	菌陰性化率群	菌陰性化率%				
	菌陰性化率 群 本剤群	93% (40/43)				
	菌陰性化率群					
	菌陰性化率 群 本剤群	93% (40/43)				
	菌陰性化率 群 本剤群 ピマリシン群 プラセボ群	93% (40/43) 55. 3% (21/38)				

0.001).

副作用

試験完了例の 127 例及び脱落例のうち追跡できた 4 例の合計 131 例について副作用の発現を調査した.

群	発現率%(発現例数/評価対象症例数)
本剤群	2.2% (1/46)
ピマリシン群	2.6% (1/39)
プラセボ群	4.3% (2/46)

- 刺激のため治療を中止した例はエンペシド群で 2.2% (1/46), - 次刺激性皮膚炎がプラセボ群で 2.2% (1/46) であった.

エンペシド[®]外用液 1%

目的: ハロプロジン 1%液を対照とし、エンペシド外用液 1%の有効性及び安全性を検証する 3 .

0.女主圧を恢	女主任を検証する .				
試験デザイン	無作為化二重盲検比較試験				
対象	股部白癬の患者 (66 例)				
	本剤群:34例,ハロプロジン1%液群:32例				
主な登録基準	鏡検及び培養同定により鼠径部に皮膚糸状菌感染を認める患者				
主な除外基準	過去2週間以内に,抗感染症薬の局所又は全身投与,あるいは抗				
	炎症治療を受けた患者				
試験方法	1日2回患部に塗布するよう患者に指示した.治療期間は2週間				
	とした.				
主要評価項目	臨床症状の変化及び真菌検査の結果に基づく有効率の総合評価				
副次評価項目	真菌学的効果				
結果	登録した患者は80例で、そのうち14例はプロトコール違反のた				
	め評価対象から除外した.よって評価対象症例数は本剤群34例,				
	ハロプロジン 1%液群 32 例であった.				
	主要評価				
	本剤群の著効率は 59% (20/34 例), ハロプロジン 1%液群の著効				
	率は 41% (18/32 例) であり、有意差が認められた (Fisher の直				
	接法:p=0.05).				

×10-1 - 1 / -								
	宁 周米	2週間治療終了時						
	症例数	著効	有効	やや有効	無効			
本剤群	34	20 (59%)	9	5	0			
ハロプロジン群	32	13(41%)	7	10	2			

さらに,2 週間治療終了から4 週後に再発を認めなかった割合は本剤群で53% (16/34 例), ハロプロジン1%液群で24% (7/32例)であり,有意差が認められた(Fisherの直接法:p=0.018).副次評価

真菌学的効果

具国子的知来				
	2週間治療	4週間治療		
	終了時	終了時		
本剤群	85% (29/34)	57% (17/30),		
平利群	00 /0 (29/ 34)	追跡不可4例		
ハロプロジン群	62% (20/32)	31% (9/29),		
ハロノロシン群	62% (20/32)	追跡不可3例		
統計解析	0 040	0 067		
(Fisher の直接法)	p=0.049	p=0.067		

副作用

登録患者80例について副作用の発現を調査した.

群	発現率%(発現例数/評価対象症例数)
本剤群	0% (0/40)
ハロプロジン群	37% (15/40)

重篤な副作用はなく、副作用のため投与を中止した症例はなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者·病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査(一般使用成績調査,特定使用成績調査,使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査,製造販売後臨床試験の内容 該当しない
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要 該当しない

(7) その他

エンペシド®クリーム 1%

二重盲検比較試験を含めて、総計 865 例について実施された臨床試験の概要は次のとおりであった ^{4),5)}. なお、足部白癬、頑癬、斑状小水疱性白癬、指間縻爛症、間擦疹、乳児寄生菌性紅斑、癜風では二重盲検比較試験により有用性が認められている.

	白癬			
効能・効果	足部白癬	頑癬	斑状小水疱性 白癬	計
有効率	70. 2% (144/205)	92. 5% (173/187)	85. 4% (41/48)	81. 4% (358/440)

	カンジダ症			
効能・効果	指間糜爛症	間擦疹	乳児寄生菌性 紅斑	皮膚カンジダ 症
有効率	92.5% (62/67)	90. 8% (79/87)	97. 6% (169/173)	89. 2% (33/37)

	カンミ	癜風	
効能・効果	爪囲炎 計		癜風
有効率	60.0% (12/20)	92. 4% (355/384)	92. 7% (38/41)

エンペシド[®]外用液 1%

総計 300 例について実施された臨床試験の概要は次のとおりであった $^{5), 6), 7)}$.

	白癬			
効能・効果	足部白癬	頑癬	斑状小水疱性 白癬	計
有効率	58.4%	85.7%	100%	70.5%
有効学	(52/89)	(54/63)	(4/4)	(110/156)

	カンジダ症				
効能・効果	指間糜爛症	指間糜爛症 間擦疹 乳児寄生菌性 皮膚カンジダ 紅斑 症			
有効率	100% (20/20)	100% (15/15)	100% (78/78)	100% (15/15)	

	カンジダ症		癜風
効能・効果	爪囲炎 計		癜風
有効率	90% (9/10)	99. 3% (137/138)	83. 3% (5/6)

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある 化合物又は化合物群

イミダゾール系化合物 (イトラコナゾール, フルコナゾール, ミコナゾール 等)

注意: 関連のある化合物の効能・効果等は, 最新の添付文書を参照すること.

2. 薬理作用

(1) 作用部位·作用機序 8) ~16)

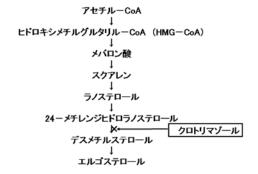
1) 直接的真菌細胞膜障害作用(高濃度域)

クロトリマゾールは真菌細胞の膜リン脂質と特異的親和性をもって結合し、膜流動性を高めることによって膜透過性に変化を与える。この透過性の変化は、細胞構成成分の細胞外への遊出を著しく亢進させるため、細胞内環境の変化が起こり、必須の細胞構成成分(核酸等)の分解を促進させる。一方、菌体外から細胞内への必須代謝基質(アミノ酸、グルコース、リン酸塩等)の取り込みも強く阻害する。これらの作用により、高濃度域では殺真菌作用を示す。

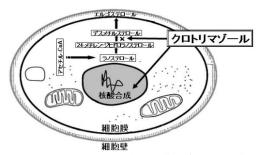
2) エルゴステロール合成阻害作用(低濃度域)

クロトリマゾールは真菌細胞膜の構造・機能の維持に重要な役割を果たすエルゴステロールの合成を阻害することにより、膜透過性を亢進させ膜障害を引き起こす.これはエルゴステロール合成経路のうち、24-メチレンジヒドロラノステロールの脱メチル化に必要な一種のヘムタンパクであるチトクローム P450 の働きを阻害することによる.この作用により、低濃度域では静真菌作用を示す.

エルゴステロール合成経路とクロトリマゾールの作用点



(参考) 真菌に対するクロトリマゾールの作用機序



松本哲:日薬理誌 130, 45(2007) 一部改変

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗真菌作用^{8),9)}

スペクトル:日本を含め世界各地より得られた,新鮮な分離株を主とする各種真菌 54 種(ヒト及び動物に対する病原真菌のほとんど全てを含む)1,550 株につき,クロトリマゾールの最小発育阻止濃度(MIC)を測定した結果は表のとおりである.本剤はこれらの菌株の 96%に対して $0.1\sim4\,\mu$ g/mL の低い MIC を示し,また残りの 3%に対して $4\sim10\,\mu$ g/mL のMIC を示したものは 1%以下 (Madure 11a 及び Nocardia の一部のみ) であった.

すなわち本剤の抗真菌スペクトルは、グリセオフルビン(皮膚糸状菌に作用)とアムホテリシン B/ナイスタチン (分芽菌, 黒色糸状菌等に作用)の両剤のスペクトルのほか、Mucor、Penicillium、Cladosporium等の糸状菌をも網羅している.

また, 酵母類 (Candida 属) 及び癜風菌 (Malassezia furfur) にも優れた抗真菌作用を有する (in vitro).

薬理学的特徴として、 $10 \mu g/mL$ までの濃度では静真菌的に、それ以上では接種菌数を $0.1\sim1\%$ に低下させ殺真菌作用を示した。

国内で行われた実験でも、ほとんど同様な MIC 値と広いスペクトルが認められている.

2) 抗トリコモナス作用 8)

クロトリマゾールのトリコモナスに対する MIC は次の通りである.

Trichomonas vaginalis >10~100 μ g/mL

Trichomonas foetus $100 \mu \text{ g/mL}$ Trichomonas gallinae $100 \mu \text{ g/mL}$

また, これらの MIC での殺トリコモナス作用は $3\sim6$ 時間後に認められた.

3) 抗細菌作用 8), 16)

クロトリマゾールは一部のグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対しても抑制作用を有することが示され、そのMIC は次の通りである.

 $Staphylococci 1 \sim 3 \ \mu \ g/mL$ $Streptococci 0.75 \sim 30 \ \mu \ g/mL$ $Bacteroides 2 \sim 16 \ \mu \ g/mL$

4) 耐性8)

クロトリマゾールは, *Candida*, *Trichophyton*, *Aspergillus* のいずれに対しても one step 型ないしは oligo step 型の耐性はなかった.

Torulopsis のみは例外で、10 回の継代培養後 MIC 値は $4\sim8$ 倍に増加した。

種々の真菌に対するクロトリマゾールの最小発育阻止濃度 (MIC) ®

在 / \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	Clotrimazole Φ MIC (μg/mL)		
種名,()は株数	血清無添加	牛血清 30%添加	
Trichophyton			
(78) mentagrophytes	0.02-0.1	1	
(39) rubrum	0.02-1	2	
(8) soudanense	1	2	
(4) asteroides	1	1	
(1) crateriforme	1	10	
(63) equinum	1	10	
(4) tonsurans	1	2	
(24) verrucosum	1	4	
(1) glanulosum	1	2	
(6) interdigitale	1	4	
(1) megninii	< 0.1	1	
(3) concentricum	4	4	
(5) violaceum	1-4	4-10	
(2) schönleinii	0.1-1	1	
Microsporum			
(6) audouini	1	-	
(44) canis	< 0.1	1	
(1) duboisii	1	1	
(2) fulvum	1	1	
(1) gallinae	1	_	
Epidermophyton			
(31) floccosum	0.1-1	4	
Trichosporon			
(1) beigellii	<1	4	
Aspergillus			
(8) niger	1	4	
(4) nidulans	1	4	
(2) fumigatus	1	1	
(2) flavus	1	4	
(1) Penicillium commune	1	_	
(1) Mucor mucedo	4	10	
(2) Blakeslea trispora	10	10	
Candida			
(811) albicans	0.02-1-4		
(79) <i>krusei</i>	1		
(166) tropicalis	1		
(48) pseudotropicalis	0. 08-0. 1	平均 4	
(12) utilis	1	1.32	
(9) parapsilosis	1		
(1) guillermondii	1		
	1	+	
Histoplasma (20) capasulatum	0. 08-1	1	
	0.00-1	1	
Cryptoccoccus (24) pooformens	1-4->10	4_>10	
(24) neoformans	1-4->10	4->10	
Coccidioides	0.00.0.1.1	1	
(31) immitis	0. 08-0. 1-1	1	
Paracoccidioides	4 4 4 0	,	
(16) brasiliens	1-4-10	4	
Nocardia			
(2) asteroides	4-10	20	
(10) brasiliensis	10	20	

種名,()は株数	Clotrimazole Ø	MIC (μg/mL)
種名,()は休毅	血清無添加	牛血清 30%添加
Sporothrix		
(11) schenckii	1-4-10	10-40
Allescheria		
(1) boydii	4	10
(1) werneckii	1	10
Phialophra		
(4) pedrosoi	1	1
(2) verrucosa	4	4
(1) compacta	4	40
Cladosporium		
(1) carrioni	1	4
Madurella		
(2) gisea	0.1-4->100	0.1-4->100
(11) mycetomi	0. 1-10	0. 1-10-40

(3) 作用発現時間・持続時間

Ⅲ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された

血中濃度 17)

エンペシド®クリーム 1%

健康成人 (n=5) で前腕手掌側の無傷皮膚表面 200cm^2 に $^{14}\text{C}-クロトリマ ゾールの <math>1\%$ 含有クリーム 800 mg を塗布し,6 時間密封包帯した後洗浄し,48 時間にわたって血中濃度を測定した場合,いずれの時点においても測定限界 $(0.001 \, \mu\,\text{g/mL})$ 以下である(外国人データ).

エンペシド®外用液 1%

健康成人 (n=3) で前腕手掌側の無傷皮膚表面 $200 \,\mathrm{cm}^2$ に $^{14}\mathrm{C}$ – クロトリマ ゾールの 1%含有液 $0.5 \,\mathrm{mL}$ を塗布し,6 時間密封包帯した後洗浄し,48 時間にわたって血中濃度を測定した場合,いずれの時点においても測定限界 $(0.001 \,\mu\,\mathrm{g/mL})$ 以下である(外国人データ).

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

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) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション)

解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収 18)

吸収部位:皮膚

皮膚浸透性

エンペシド®クリーム 1%

健康成人の鼠径部皮膚 200cm^2 に ^{14}C ークロトリマゾールの 1%含有クリーム 800 mg を塗布し,6 時間及び 24 時間密封包帯した後,皮膚の各層の濃度を測定した場合,次のとおりである.

(外国人データ)

密封時間	角質層 (上層)	表皮	網状層	皮下組織
6 時間	>1,000	30 - 200	0.5 - 30	< 0.1
24 時間	>1,000	40-400	0.5 - 40	< 0.1

(単位: μ g/cm³)

エンペシド®外用液 1%

健康成人の前腕手掌側皮膚 $200\,\mathrm{cm}^2$ に $^{14}\mathrm{C}$ – クロトリマゾールの 1%含有液 $0.5\,\mathrm{mL}$ を塗布し,6 時間密封包帯した後,皮膚の各層の濃度を測定した場合,次のとおりである.

(外国人データ)

角質層 (上層)	表皮	網状層	皮下組織
-500	5-10	1-5	< 0.1

(単位: μ g/cm³)

5. 分 布

(1) 血液一脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液一胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等)の分子種, 寄与率

該当資料なし

(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 活性比,存在比率 該当資料なし

7. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路

(2) 排泄率 17)

エンペシド投与後の吸収・排泄

				10 10 / / / /	
対	象	使用薬剤	投与法	成 績	測定法と
\\ \1	<i>≫</i>	区/11米/11	投与量	/2× /194	測定限界
外国人 9	9 例	外用液 1%	外用液 0.5mL,	血清濃度は何れも	放射活性
(健康人	(無傷),	クリーム 1%	又はクリーム	測定限界以下.	0.001μ g/mL
急性炎症	定皮膚患	(共に ¹⁴ C ラベ	0.8g を無傷又	尿中排泄はクリー	血清
者)		ル)	は炎症前腕皮膚	ムでは5日間で投	
			面に1回塗布.	与量の 0.5%以下	
				(無傷).	
				液では,4日間で投	
				与量の 0.05%(無	
				傷)及び0.15%(炎	
				症).	

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

Ⅲ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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. 効能又は効果に関連する 注意とその理由 設定されていない

4. 用法及び用量に関連する 注意とその理由 設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する

患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等の

ある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦(3ヵ月以内)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使用すること。

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

エンペシド[®]クリーム 1%

11.2 その他の副作用

	0.1~5%未満	頻度不明
皮膚	発赤・紅斑、局所の刺激感、丘疹、	皮膚炎
	びらん	

エンペシド[®]外用液 1%

11.2 その他の副作用

	A	
	0.1~5%未満	頻度不明
皮膚	局所の刺激感	発赤・紅斑、皮膚炎、熱感

◆ 副作用頻度一覧表等

項目別副作用発現頻度一覧

エンペシド®クリーム 1%

調査施設数	474
調査症例数	6, 849
副作用発現症例数	131
副作用発現件数	146
副作用発現症例率	1.91 (%)

				副作用発現件数
	副.	作用の種類		(発現率%)
				クリーム
皮	膚			
	刺	激	感	55 (0.80)
	皮	膚	炎	35 (0.51)
	発	赤 · 紅	斑	33 (0.48)
	糜		爛	4 (0.06)
	丘		疹	3 (0.04)
	腫		脹	1 (0.01)
	症	状の増	悪	1 (0.01)
	浮	腫及び膿	疱	5 (0.07)
	表	皮 剥	離	2 (0.03)
	熱		感	3 (0.04)
	瘙	痒	感	3 (0.04)
	緊	張	感	1 (0.01)

(調査期間:1978年9月22日まで)

エンペシド®外用液 1%

調	查	施	設	数	247
調	查	症	例	数	2, 672
副	作用	発 現	症 例	数	37
副	作用	発	現 件	数	45
副	作用	発 現	症 例	率	1.38 (%)

副作用の種類						副作用発現件数 (発現率%)
						外用液
皮	膚					
	刺		激		感	17 (0.64)
	皮		膚		炎	6 (0.22)
	発	赤	•	紅	斑	10 (0.37)
	糜				爛	1 (0.04)
	症	状	\mathcal{O}	増	悪	2 (0.07)
	熱				感	5 (0.19)
	瘙		痒		感	4 (0.15)

(調査期間:1978年9月22日まで)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

エンペシド®クリーム 1%

14. 適用上の注意

- 14.1 薬剤投与時の注意
- 14.1.1 眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。
- 14.1.2 著しいびらん面には使用しないこと。
- **14.1.3** 基剤として使用されている油脂性成分は、コンドーム、ペッサリー等の避妊用ラテックスゴム製品の品質を劣化・破損する可能性があるため、これらとの接触を避けさせること。

エンペシド[®]外用液 1%

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。

- 12. その他の注意
 - (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験
- (2) 安全性薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

Clotrimazole の一般薬理作用一覧表

観察項目	実験方法	実験動物	投与法	投与量 (mg/kg)	結果
		マウス	p. o.	100~500	自発運動量の低下,間 代性痙攣,500mg/kg で 死亡例発現
一般行動 19), 20)			i.p.	100~1,000	Writhing 反 応 , 100mg/kg で死亡例発現
		ネコ	p. o.	100, 200 ×4 日間	中枢興奮作用有り.ア ンフェタミンよりは作 用スペクトルの範囲が せまい.
自発運動 ¹⁹⁾	回 転 カ ゴ 法	マウス	"	50~500	運動抑制,500mg/kg で運動失調及び死亡例発現
14年7年4月	回転棒法]]	"	50~500	500mg/kg で軽度抑制
協調運期 19), 21)	定位指南運動法	11	"	<1,000	影響なし
鎮静作用	Tedeschi 法]]	"	< 1,000	<i>II</i>
21)]]	"	<1,000	中等度の鎮静作用あり
抗痙攣作用	電気			<1,000	
21)	Cardiazol ショック	"	"	<1,000	影響なし
鎮痛効果	電気刺激法 Randall- Selitto 法	"	i.p.	500	両方とも影響なし
催眠作用 19), 21)	ペントバル ビタール	II	p. o.	20~100	増強効果
107, 217	脳波	ウサギ	"	< 400	影響なし
/ ★>□ 19)		,,	"	100	影響なし
		"	i.p.	100	軽度体温下降
呼吸 19)		ウサギ	i.p.	50~100	影響なし
m II 19),		ウサギ	i.p.	50~100	JJ
21)	実験的 高血圧運動	ラット	p. o.	< 100	II
ECG ¹⁹⁾	第Ⅱ誘導法	ウサギ	i.p.	50~100	II .
心運動 19)	八 木 - Clark 法	蛙	in situ	$< 10^{-3} M$	10 ⁻³ M で運動抑制
腸管輸送能 ¹⁹⁾		マウス	p. o. i. p.	20~500	両投与法とも影響なし
西回田	マグヌス法	ウサギ	in vitro		5×10 ^{-M} 以上で自発能抑制,また5×10 ^{-M} の前処置でAch.又はBaCl₂による収縮を抑制
摘<u>口</u>凹肠 19), 21)		モルモッ ト	IJ.		3 × 10 ⁻⁷ g/mL 以上で nicotine , Ach. , histamine, BaCl ₂ による 収縮に対し抑制作用を 示した.
摘出子宮 ¹⁹⁾	マグヌス法	ラット	"		5×10 ⁻⁴ M 以上で自発運動の抑制また Ach., BaCl ₂ による収縮に対し5×10 ⁻⁴ M の前処置に
散瞳作用					より抑制
	ー般行動。	一般行動 (19)、20) 自発運動 (19)、21) (19) (21) (19)	中吸 19 中少 サギ 中吸 19 中吸 19 中吸 19 中吸 19 中吸 19 中野 10 中野	P. O. P.	(観察項目

	観察項目	実験方法	実験動物	投与法	投与量 (mg/kg)	結果
消	胃液分泌	Shay 法	ラット	i.m.	< 10	影響なし
化器	下痢作用		"	p. o.	< 100	II .
系	利胆作用		11	十二指 腸注入	< 50	n .
ıfıı.	血中コレス テロール 血中脂質 ²¹⁾	Vevine- Zak 変法	II	p. o.	10~80	1日2回投与した場合,これらの値を著明に低下させ,1日1回の場合は軽度であった。また同量を飼料に混入して与えると中等度の低下がみられた。
	血糖値 21),	Hoffman	マウス	"	500(1 回) 25~250(5 回)	影響なし
液	22)	自動分析	ラット	11	50~250(1 回, 3 回, 5 回, 7 回)	投与回数を増すごとに血 糖降下作用が増強した.
	Ca 再加凝 固時間 ²³⁾		II	s. c.	12.5~800 (5週間) 0.1~50 (26週間)	両実験とも 50mg/kg の みに Ca 再加凝固時間の 軽度延長
肝機能	BSP 排泄能 GOT,GPT	西風法 Reitman- Frankel 法	II	p. o.	500 100×5(日)	影響なし
	Ehrlich- リンパ腺癌 ²⁴⁾		マウス	i.p.	125~500× 4(回)	II
	リンパ性白 血病 L1210 ²⁴⁾		"	" p. o.	II	II
抗腫瘍:	ヒト結腸 癌腫 GW77 ²⁴⁾		ハムスター	i. p. p. o. s. c.	50~200× 5(回)	II
作用	Rauscher ウイルス 白血病 ²⁴⁾		マウス	i.p. p.o. s.c. i.v.	60~120× 3(回)	n
	形質細胞腫		"	i.p.	125~250× 4(回)	"
	Walker 癌腫 256 ²⁴⁾		ラット	11	200~400× 4(回)	"

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 25)

1) LD₅₀

00			
動物種	投与経路	♂ (mg/kg)	♀ (mg/kg)
dd 系	経口	960 (775~1, 189)	958 (757~1, 191)
マウス	腹腔内	347 (308~391)	347 (308~391)
(体重 20~25g)	皮下	>10,000	>10,000
Wistar King系	経口	1,080 (880~1,320)	1,032 (833~1,262)
ラット	腹腔内	461 (392~542)	$445(377\sim525)$
(体重 100~136g)	皮下	>10,000	>10,000

2) 中毒症状と死因

クロトリマゾール投与後の症状は、マウス及びラットの経口及び腹腔 内投与ともほとんど同様であり、行動性低下、歩行失調、腹臥、振戦、 反射亢進、流涙及び血涙が認められ、死亡する例では間代性痙攣を経 て、苦悶状を呈して死に至った。なお一部の動物の瀕死期の所見から、 心臓停止より呼吸停止が先行し、直接的死因として呼吸麻痺が推定さ れた。

マウス及びラットの皮下投与では、行動性低下及び衰弱を主とし、他に流涙が認められた程度で、ラット皮下で一部反射亢進がみられた以外は、他の投与経路でみられた興奮の諸症状は明らかでなかった。またマウス及びラットの5日目でみられた1例ずつの死亡例は鎮静及び衰弱が進行し死に至ったものと考えられる。

(2) 反復投与毒性試験 23)

1) 亜急性毒性試験

ラット背部にクロトリマゾール 12.5,50,200,800 及び 3,200mg/kg/日をそれぞれ 5 週間連続皮下投与した結果,50mg/kg/日以上の投与群では体重増加の抑制等が認められた。また血液検査,生化学的検査,剖検所見等において,50mg/kg/日以上の投与群では肝障害等への影響が示唆された。但し,12.5mg/kg/日の投与群では,これらの所見において考慮すべき著変が認められなかった。

2) 慢性毒性試験

ラット背部にクロトリマゾール 0.1, 0.5, 2.5, 12.5 及び 50 mg/kg/日を それぞれ <math>26 週間連続皮下投与した結果, 2.5 mg/kg/日以上の投与群では 体重増加の抑制等が認められた。また血液検査、生化学的検査、剖検所 見等において、<math>12.5 mg/kg/日以上の投与群では肝障害等への影響が示唆 された。但し、<math>0.5 mg/kg/日以下の投与群では、これらの所見において なんら異常が認められなかった。

以上より、クロトリマゾールの少なくとも 2.5mg/kg/日以下の投与群では 考慮すべき著変は認められなかった.

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験 26)

マウスでは妊娠第7~12日, ラットでは妊娠9~14日の6日間の器官形成期にクロトリマゾール0,10,25,100mg/kg/日をそれぞれ皮下投与して試験を実施した.その結果,100mg/kg/日投与群の母親においてマウスでは胎児の骨格に,ラットでは出産児の死亡率に軽度の影響を認めた.その他の投与群では,マウス及びラットの胎児の発生と生後の発育に対する影響がないと結論された.

なお、いずれの動物においても催奇形性作用はみられず、胎児及び出生児 に特異な所見は認められなかった.

(6) 局所刺激性試験 27)

1) 皮膚刺激性

ウサギの擦過傷皮膚面及び無傷皮膚面 (体表の 10%に相当) に,1%クリーム又はその基剤 2g (1日 2分割投与) を,3 週間連日塗布した実験の結果,いずれの時点でも刺激反応は Draize 評点1を越えず,また各種臨床検査値,肝,腎,副腎の重量及び病理組織像にも異常は認められなかった.

2) 1回眼粘膜刺激試験

ウサギに 1%液及びクリーム並びに夫々の基剤 0.1mL 又は 0.1g を結膜のうに塗布したが、何れも結膜に軽度一過性の発赤を示したのみで、角膜及び虹彩に影響はなかった.

(7) その他の特殊毒性

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤:該当しない(処方箋医薬品以外の医薬品)

有効成分:該当しない

2. 有効期間

エンペシド[®]クリーム 1%: 36 ヵ月 エンペシド[®]外用液 1%: 24 ヵ月

3. 包装状態での貯法

エンペシド®クリーム 1%: 室温保存 エンペシド®外用液 1%: 室温保存

4. 取扱い上の注意

エンペシド[®]クリーム 1%

設定されていない

エンペシド[®]外用液 1%

20. 取扱い上の注意

火気を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:無し くすりのしおり:有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬:タオンゲル1%,タオンクリーム1%,タオン外用液1%他

7. 国際誕生年月日

エンペシド[®]クリーム 1%

1972年4月21日 (アイルランド)

エンペシド[®]外用液 1%

1972年9月6日 (エクアドル)

8. 製造販売承認年月日及び 承認番号,薬価基準収載 年月日,販売開始年月日 (旧販売名) エンペシド®クリーム

製造販売承認年月日:1975年8月4日 承 認 番 号:50AM 輸第98号 薬価基準収載年月日:1975年9月22日 販売開始年月日:1976年1月26日 経過措置期間終了:2010年6月30日

エンペシド®クリーム 1%

製造販売承認年月日:2009年5月8日(販売名変更による)

承 認 番 号: 22100AMX00737000

薬価基準収載年月日:2009年9月25日(販売名変更による)

(旧販売名) エンペシド®液

製造販売承認年月日:1975年8月4日 承 認 番 号:50AM 輸第100号 薬価基準収載年月日:1975年9月22日 販売開始年月日:1976年1月26日 経過措置期間終了:2010年6月30日

エンペシド[®]外用液 1%

製造販売承認年月日:2009年5月8日(販売名変更による)

承 認 番 号: 22100AMX00736000

薬価基準収載年月日:2009年9月25日(販売名変更による)

9. 効能又は効果追加, 用法及び 用量変更追加等の年月日及び その内容 該当しない

10. 再審査結果, 再評価結果 公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働省告示第99号(平成14年3月18日付)による「投与期間 に上限が設けられている医薬品」に該当しない.

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT(9 桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
エンペシド [®] クリーム 1%	2655700N1176	2655700N1176	106566401	620656601
エンペシド [®] 外用液 1%	2655700Q2128	2655700Q2128	106570101	620657001

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

1)	工藤章他: 基礎と臨床. 1972; 6: 2147-2161	B061521
2)	松本忠彦他: 西日本皮膚科. 1975; 37: 243-252	B061522
3)	Van Dersarl JV, et al.: Arch Dermatol. 1977; 113:	
	1233-1235 (PMID:578400)	B061557
4)	安江厚子他:皮膚科紀要. 1972; 67: 175-179	B061527
5)	名嘉真武男: 西日本皮膚科. 1972; 34: 733-740	B061530
6)	西本勝太郎: 西日本皮膚科. 1972; 34: 743-744	B061531
7)	田代正昭他: 西日本皮膚科. 1972; 34: 745-747	B061533
8)	Plempel M, et al.: Arzneim—Forsch. 1972; 22:	
	1280-1289 (PMID:4678389)	B061535
9)	宗義朗他: 真菌と真菌症. 1980; 21: 143-150	B061553
10)	岩田和夫他: 日本細菌学雑誌. 1973; 28: 513-521	B061536
11)	山口英世他: 日本細菌学雑誌. 1974; 29: 379-385	B061537
12)	Iwata K, et al.: Sabouraudia. 1973; 11: 205-209	
	(PMID:4128914)	B061538
13)	Yamaguchi H, et al.: J Electron Microsc. 1973; 22:	
	167-172 (PMID: 4591038)	B061539
14)	平谷民雄他: Chemotherapy. 1984; 32: 829-841	B061540
15)	Berg D, et al.: Arzneim-Forsch. 1984; 34: 139-146	
	(PMID:6372801)	B061541
16)	Selwyn S: MMW Munch Med Wochenschr. 1976; 118: 49-52	B061542
17)	Duhm B, et al.: Arzneim—Forsch. 1972; 22: 1276-1280	
	(PMID: 4678388)	B061544
18)	Patzschke K: Broad-Spectrum Antimycotic Canesten®	
	Experience and Outlook. 1975: 20	B061543
19)	金戸洋: 応用薬理. 1973; 7: 493-499	B061545
20)	Wuttke W: バイエル薬品承認時評価資料	
	[動物の一般行動に及ぼす影響]. 1969	B066638
21)	Kroneberg G: バイエル薬品承認時評価資料	
	[薬理学的スクリーニングテスト]. 1970	B066637
22)	Puls W: バイエル薬品承認時評価資料	
	[ラット,マウスに投与した際の血糖値試験]. 1971	B066639
23)	枝長正修他: 基礎と臨床. 1973; 7: 1340-1369	B061546
	Bierling R, et al.: バイエル薬品承認時評価資料	
	- [深部腫瘍に関するスクリーニングテスト] . 1970	B066640
25)	枝長正修他: 基礎と臨床. 1973; 7: 1333-1339	B061547
	浜田佑二他: 基礎と臨床. 1973; 7: 359-367	B061548
	Tettenborn D.: Arzneim-Forsch. 1972; 22: 1272-1276	
	(PMID: 4678387)	B061549

2. その他の参考文献

XⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

イギリス,ドイツ等を含み,クリーム剤又は外用液は90ヵ国以上で販売されている(2020年10月現在).

注) OTC 医薬品を含む.

ライセンス関係のない企業が販売している国も含む.

本邦における効能又は効果,用法及び用量は以下のとおりであり,外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

下記の皮膚真菌症の治療

〇白癬:足部白癬(汗疱状白癬,趾間白癬), 頑癬, 斑状小水疱性白癬〇カンジダ症:指間糜爛症,間擦疹,乳児寄生菌性紅斑,皮膚カンジダ症,爪囲炎

〇癜風

6. 用法及び用量

1日2~3回患部に塗布する.

外国における発売状況 (2018年7月現在)

国	名	イギリス
会 社 4	名	イギリス バイエル plc 社
販 売 4	名	Canesten Cream
剤 形 規 柞	格	クリーム・クロトリマゾール 1%含有
発 売 年	年	1988 年
効能又は効力	果	カビや他の真菌(白癬菌など)による皮膚真菌症. 酵母(カンジダ属)による皮膚真菌症. 真菌による二次感染. カンジダによるおむつ皮膚炎,外陰部炎,及び亀頭炎.
用法及び用量	量	1日2~3回患部に塗布

玉		名	イギリス
会	社	名	イギリス バイエル plc 社
販	売	名	Canesten Solution
剤	形規	格	液剤・クロトリマゾール 1%含有
発	売	年	1981 年
効(能又は効	果	皮膚糸状菌,酵母,カビ,及び他の真菌によるすべての皮膚 真菌感染. 特に有毛皮膚と外耳と中耳の真菌感染における使用に適し ている.
用剂	去及び用	量	1日2~3回患部に塗布

2. 海外における臨床支援情報

妊婦への投与に関する情報

本邦における添付文書「9.5 妊婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる.

9.5 妊婦

妊婦 (3 ヵ月以内) 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使用すること。

	分類
オーストラリア分類	A(2021年9月)*

^{*}Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government) $\mbox{$\downarrow$}\mbox{$\vartheta$}$

参考:分類の概要

オーストラリアの分類:A

Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

ХⅢ. 備 考

 調剤・服薬支援に際して 臨床判断を行うにあたっての

参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び 経管投与チューブの通過性 該当しない

2. その他の関連資料

特になし



Bayer パイエル薬品株式会社 大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001 http://byl.bayer.co.jp/

(202510) EMP(EP) CH-20251015-04