

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

口腔カンジダ症治療剤

クロトリマゾールトローチ

エンペシド[®]トローチ 10mg**Empecid troche 10mg**

剤形	トローチ剤
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	1錠中，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：2008年11月27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：1999年7月15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 8 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。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項
(1) 承認条件 2
(2) 流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名
(1) 和 名 3
(2) 洋 名 3
(3) 名称の由来 3
2. 一般名
(1) 和 名 (命名法) 3
(2) 洋 名 (命名法) 3
(3) ステム 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名 (命名法) 又は本質 3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質
(1) 外観・性状 4
(2) 溶解性 4
(3) 吸湿性 4
(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点 4
(5) 酸塩基解離定数 4
(6) 分配係数 4
(7) その他の主な示性値 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法, 定量法 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形
(1) 剤形の区別 6
(2) 製剤の外観及び性状 6
(3) 識別コード 6
(4) 製剤の物性 6
(5) その他 6
2. 製剤の組成
(1) 有効成分 (活性成分) の含量
及び添加剤 6
(2) 電解質等の濃度 6
(3) 熱量 6
3. 添付溶解液の組成及び容量 6
4. 力価 6
5. 混入する可能性のある夾雑物 6

6. 製剤の各種条件下における安定性 7
7. 調製法及び溶解後の安定性 7
8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) 7
9. 溶出性 7
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 8
(2) 包装 8
(3) 予備容量 8
(4) 容器の材質 8
11. 別途提供される資材類 8
12. その他 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 9
2. 効能又は効果に関連する注意 9
3. 用法及び用量
(1) 用法及び用量の解説 9
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 10
4. 用法及び用量に関連する注意 10
5. 臨床成績
(1) 臨床データパッケージ 10
(2) 臨床薬理試験 10
(3) 用量反応探索試験 10
(4) 検証的試験 11
(5) 患者・病態別試験 12
(6) 治療的使用 12
(7) その他 13

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は
化合物群 14
2. 薬理作用
(1) 作用部位・作用機序 14
(2) 薬効を裏付ける試験成績 15
(3) 作用発現時間・持続時間 15

VII. 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 16
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 16
(3) 中毒域 17
(4) 食事・併用薬の影響 17
2. 薬物速度論的パラメータ
(1) 解析方法 17
(2) 吸収速度定数 17
(3) 消失速度定数 17
(4) クリアランス 17
(5) 分布容積 17
(6) その他 17
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法	17
(2) パラメータ変動要因	17
4. 吸収	17
5. 分布	
(1) 血液-脳関門通過性	18
(2) 血液-胎盤関門通過性	18
(3) 乳汁への移行性	18
(4) 髄液への移行性	18
(5) その他の組織への移行性	18
(6) 血漿蛋白結合率	18
6. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	18
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率	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活性化, 存在比率	18
7. 排泄	19
8. トランスポーターに関する情報	19
9. 透析等による除去率	19
10. 特定の背景を有する患者	19
11. その他	19

VIII. 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	20
2. 禁忌内容とその理由	20
3. 効能又は効果に関連する注意と その理由	20
4. 用法及び用量に関連する注意と その理由	20
5. 重要な基本的注意とその理由	20
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	20
(2) 腎機能障害患者	20
(3) 肝機能障害患者	20
(4) 生殖能を有する者	20
(5) 妊婦	20
(6) 授乳婦	20
(7) 小児等	20
(8) 高齢者	20
7. 相互作用	
(1) 併用禁忌とその理由	21
(2) 併用注意とその理由	21
8. 副作用	
(1) 重大な副作用と初期症状	21
(2) その他の副作用	21
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
10. 過量投与	23
11. 適用上の注意	24
12. その他の注意	
(1) 臨床使用に基づく情報	24
(2) 非臨床試験に基づく情報	24

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
(1) 薬効薬理試験	25
(2) 安全性薬理試験	25
(3) その他の薬理試験	27
2. 毒性試験	
(1) 単回投与毒性試験	27
(2) 反復投与毒性試験	27
(3) 遺伝毒性試験	27
(4) がん原性試験	27
(5) 生殖発生毒性試験	28
(6) 局所刺激性試験	28
(7) その他の特殊毒性	28

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	29
2. 有効期間	29
3. 包装状態での貯法	29
4. 取扱い上の注意	
5. 患者向け資材	29
6. 同一成分・同効薬	29
7. 国際誕生年月日	29
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	29
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	29
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	29
11. 再審査期間	29
12. 投薬期間制限に関する情報	30
13. 各種コード	30
14. 保険給付上の注意	30

XI. 文献

1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	32

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	33
2. 海外における臨床支援情報	33

XIII. 備考

1. 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) 粉碎	34
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	34
2. その他の関連資料	34

略語表

略語	略語内容
AIDS	エイズ（後天性免疫不全症候群）(acquired immune deficiency syndrome)
AUC	血漿中濃度曲線下面積 (area under the curve)
C_{max}	最高血漿中濃度
GOT	グルタミン酸オキサ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)
HIV	ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus)
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

本剤はドイツ・バイエル社（現 Bayer HealthCare）が開発したクロトリマゾールを主成分とするイミダゾール系抗真菌剤である。米国・マイルス社（現米国・バイエルコーポレーション）は口腔カンジダ症の治療薬としてトローチ剤を開発し、臨床的に使用において HIV 感染者の口腔カンジダ症に対して臨床的効果及び安全性を確認し、米国にて 1983 年 6 月に口腔カンジダ症の治療薬として承認を取得した。

本剤は口腔内で唾液により徐々に溶解しながら用いるものであり、既存の経口抗真菌剤に比し、投与量及び血中移行量も少なく、併用薬との薬物相互作用の起こる可能性が低いと考えられる。本トローチ剤は僅かな甘みを呈し、服用しやすく、患者の服薬コンプライアンスの向上が期待できる。HIV 感染症患者においては重篤な全身性の副作用（造血障害、肝障害など）が発生する可能性の高い抗 HIV 薬を多剤併用することが多く、口腔内での局所適用である本トローチ剤は相互作用の危険性を回避するためにも有用となり得ると考えられる。

日本においては、バイエル薬品株式会社が 1996 年 2 月に厚生省薬務局研究開発振興課より、クロトリマゾール・トローチを HIV 感染症患者の随伴症状である口腔カンジダ症の治療薬として開発するよう要請をうけ、同年 4 月に開発を決定した。1997 年 3 月には希少疾病用医薬品の指定をうけ 1998 年 10 月には米国での申請資料で承認申請を行い、エイズ医薬品調査会で審議され 1999 年 6 月 11 日に承認を得て発売された。その後、10 年間の再審査期間を経て、2009 年 9 月に再審査申請を行い 2011 年 9 月当局より「承認拒否事由のいずれにも該当しない」との再審査結果が通知されている。

なお、本剤は 1975 年に吉富製薬がクリーム剤、液剤、錠剤の承認を取得し、1979 年にバイエル薬品株式会社へ移管、白癬、カンジダ症、癩風の治療薬として既に市販され、1986 年クロトリマゾール（原薬）が日本薬局方に収載された。また、2008 年 11 月に医療事故防止対策の一環として販売名を「エンペシドトローチ」から「エンペシドトローチ 10mg」に変更した。

2. 製品の治療学的特性

- 1) 本剤は *Candida albicans* をはじめとする *Candida* 属の菌種に対して強い抗真菌活性と幅広い抗真菌スペクトルを有する（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）。
- 2) 本剤は服用後速やかに治療に十分な唾液中濃度が得られ、口腔粘膜に結合することにより作用が約 3 時間持続する。（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
- 3) 米国において、HIV 感染症患者の口腔カンジダ症の治療に使用されており、臨床効果及び安全性が認められている。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

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	使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(平成11年6月11日 保険発第84号)(「X. 14. 保険給付 上の注意」の項参照)

〈希少疾病用医薬品〉

本剤は希少疾病用医薬品として指定されている。

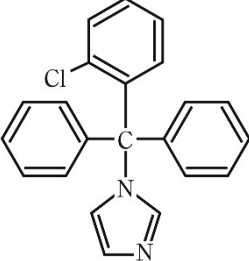
5. 承認条件及び流通・使用上の
制限事項

(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®トローチ 10mg
(2) 洋名	Empecid Troche 10mg
(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 : $C_{22}H_{17}ClN_2$ 分子量 : 344.84
5. 化学名 (命名法) 又は本質	1-[(2-Chlorophenyl)(diphenyl)methyl]-1 <i>H</i> -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

白色の結晶性の粉末で，におい及び味はない。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

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。

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：142～145℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

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 ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 19.1) を示した。

2. 有効成分の

各種条件下における安定性

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℃，60℃/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

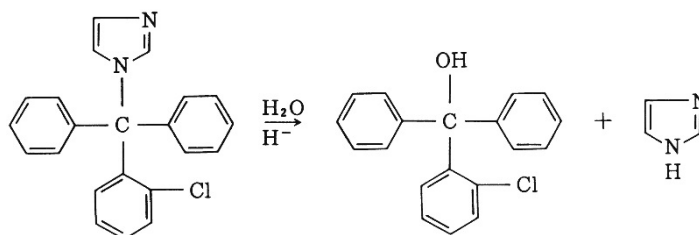
（参考）光安定性試験

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。



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。



IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

トローチ剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	エンベシドトローチ 10mg
剤形	トローチ剤
色調	白色～微黄白色
外形	
直径	15.9mm
厚さ	4.0mm
質量	1.0g
識別コード	

(3) 識別コード

上記「1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(4) 製剤の物性

崩壊試験：本品は崩壊試験法の(1)即放性製剤の試験法により試験を行うとき、5～30分で崩壊する。ただし補助盤は用いない。

崩壊時間：6.8～17.8分(9ロット平均)

(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	エンベシドトローチ 10mg
有効成分	1錠中日局クロトリマゾール10mg含有
添加剤	ブドウ糖, 結晶セルロース, ポビドン, ステアリン酸マグネシウム

(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. カ 価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の

各種条件下における安定性

1) 長期保存試験

室温保存下で本品は白色ポリエチレン容器内で60ヵ月間規格内であった。

2) 苛酷試験

本品は白色ポリエチレン容器内で加温条件下3ヵ月、加湿条件下で12ヵ月間試験で規格内であった。

エンペシドトローチ 10mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期 保存試験	30℃	白色ポリエチレン容器	48ヵ月	変化は認められず規格内であった。	
	25℃	白色ポリエチレン容器	60ヵ月		
		白色ポリエチレン容器	60ヵ月		
		白色ポリエチレン容器	60ヵ月		
苛酷 試験	温度	50℃	白色ポリエチレン容器	3ヵ月	変化は認められず規格内であった。
		45℃	白色ポリエチレン容器	3ヵ月	
		40℃	白色ポリエチレン容器	3ヵ月	
	湿度	30℃/75%RH	褐色ガラス製開放容器	21日間	7日間保存後から崩壊時間が延長し、14日保存後には20分前後遅延した。また、同時に硬度の低下も認められたが分解物の増加や含量の低下は認められなかった。
				21日間	硬度が上昇する傾向が認められたが、その他の試験項目については変化は認められず規格内であった。
		30℃/80%RH	白色ポリエチレン容器	12ヵ月間	変化は認められず規格内であった。
	光	キセノンライト 約150,000ルクス	シャーレ (裸錠状態)	24時間	12時間で錠剤が着色し、24時間後では着色が顕著となった。他の試験項目について変化は認められなかった。

(試験項目；性状，崩壊試験，硬度試験，定量試験，類縁物質，平均重量など)

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

(物理化学的变化)

該当資料なし

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	70錠 [瓶、バラ]
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	バラ包装：容器；ポリエチレン，キャップ；ポリエチレン
11. 別途提供される資材類	該当しない
12. その他	該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

HIV 感染症患者における口腔カンジダ症（軽症，中等症）

（解説）

Candida 属の各種臨床分離株に対するクロトリマゾールの最小発育阻止濃度（MIC）はすべて $4\mu\text{g/mL}$ 以下であり，強い抗真菌活性を示した．特に，主要菌種である *C. albicans* に対する MIC は $\leq 0.015\sim 4\mu\text{g/mL}$ であり，フルコナゾール耐性 *C. albicans* に対しても $0.5\sim 4\mu\text{g/mL}$ であった．

また，クロトリマゾールは唾液存在下においても *Candida* 属菌種の臨床分離株に対して抗真菌活性を示した．

米国において実施された口腔カンジダ症を対象にした臨床試験では，クロトリマゾールとして 1 回 10mg を 1 日 5 回（3～4 時間間隔で）14 日間口腔内投与の結果，臨床効果を疼痛，嚥下困難，灼熱感，舌炎等の臨床症状の総重症度スコアの平均で判定すると，治療前は 0.75 であったが，治療後は 0.09 と著しい改善がみられた．真菌の消失率は KOH 直接鏡検では 61.4%（35/57 例），培養では 54.4%（31/57 例）であった．臨床効果と真菌学的効果を総合した総合評価においては，「有効」（臨床的に改善，真菌学的に治癒）以上が 49.1%（28/57 例）であり，口腔内への局所適用であるトローチ剤としては満足すべき治療効果を示した．また，副作用として主に嘔気・嘔吐等の消化器症状，口内乾燥などの口腔内局所の症状がみられたが，忍容性は良好であった．

なお，米国においてクロトリマゾール・トローチは HIV 感染者の口腔カンジダ症の治療に使用されており，10mg 1 日 5 回，14 日間投与により十分な臨床効果及び安全性が認められている．

また，今までに得られている免疫低下状態の患者及び HIV 感染者の口腔カンジダ症に対する臨床試験成績からは，軽症又は中等症の症例において有効性が確認されているが，重症例においては検討例が少なく有効性は実証されていない．

以上のことより本剤の効能又は効果を「HIV 感染症患者における口腔カンジダ症（軽症，中等症）」と設定した．

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 食道カンジダ症に対する本剤の有効性は認められていない。

5.2 HIV 感染症患者における口腔カンジダ症に対してのみ適用を考慮すること。本剤は口腔内での局所適用であるので，食道カンジダ症及び全身性の深在性真菌症には効果が期待できない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常，成人には 1 回 1 錠（クロトリマゾールとして 10mg）を 1 日 5 回口腔内投与する（起床から就寝までの間に，3～4 時間毎に使用する）。

本剤は口腔内で唾液により徐々に溶解しながら用いるもので，噛み砕いたり，呑み込んだり，強くしゃぶったりせずに，完全に溶解するまで口腔内に留めて使用すること。

(2) 用法及び用量の

設定経緯・根拠

健康成人を対象に実施された薬物動態試験では、本剤（10mg トローチ）単回投与後、翌日より本剤 1 回 1 錠を 3 時間おきに 1 日 5 回 6 日間反復投与したところ、唾液中の総（溶解型及び非溶解型）クロトリマゾール濃度は、投与後速やか（15 分後）に治療に十分な濃度（約 200 μ g/mL）に達し、投与 3 時間後においても約 2 μ g/mL と *Candida* 属菌種に対する MIC（ \leq 0.015 ~4 μ g/mL）と同程度もしくはそれ以上の濃度が維持されていた。また、唾液中のフリー体（溶解型）クロトリマゾール濃度も、それぞれ 0.458~0.882 μ g/mL 及び 0.052~0.198 μ g/mL の範囲であり、*in vitro* 試験系において主要病原菌種である *C. albicans* に対する増殖抑制が認められたときの培地中のフリー体濃度（0.05~0.26 μ g/mL）と同程度であった。

また、米国で実施された口腔カンジダ症を対象とした臨床試験は、クロトリマゾールとして 1 回 10mg 1 日 5 回（3~4 時間間隔で）、14 日間口腔内投与の用法・用量で試験が実施され、本剤は満足すべき治療効果及び安全性を示した。

以上のことより本剤の用法及び用量を「通常、成人には 1 回 1 錠（クロトリマゾールとして 10mg）を 1 日 5 回口腔内投与する（起床から就寝までの間に、3~4 時間毎に使用する）。本剤は口腔内で唾液により徐々に溶解しながら用いるもので、噛み砕いたり、呑み込んだり、強くしゃぶったりせず、完全に溶解するまで口腔内に留めて使用すること。」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の使用に際しては、投与開始後 7 日を目安としてさらに継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。さらに、本剤の投与期間は原則として 14 日間とすること。

7.2 他の経口抗真菌剤との併用時の安全性は確立していない。

(解説)

7.2 他の経口抗真菌剤との併用時の安全性について検討した臨床試験は実施していない。

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²⁾

忍容性試験

健康成人 6 例を対象に、クロトリマゾール 10mg トローチを単回及び反復（1 日 1 回 1 錠×5 回）投与した結果、本剤の局所並びに全身忍容性は良好であり、本剤の味についてはほとんどの例が甘いと感じた。（外国人データ）

(3) 用量反応探索試験³⁾

口腔カンジダ症患者 17 例を対象に 8 例にクロトリマゾール 10mg 及び 9 例にクロトリマゾール 50mg のトローチ剤を、15~20 分間かけて口腔内で溶解させ、1 回 1 錠、1 日 5 回、14 日間使用させた結果、いずれも治療効果が認められ、口腔カンジダ症治療において安全かつ良好な忍容性を示した。両投与群間で有効性、安全性に明らかな差はなかった。（外国人データ）

注）本剤の承認用法・用量は下記のとおりである。

「通常、成人には 1 回 1 錠（クロトリマゾールとして 10mg）を 1 日 5 回口腔内投与する（起床から就寝までの間に、3~4 時間毎に使用する）。」

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験⁴⁾ (外国人データ)

試験デザイン	無作為化二重盲検群間比較試験
対象	口腔カンジダ症患者 (30 例) 本剤群 : 15 例, プラセボ群 : 15 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床症状より口腔カンジダ症と診断されたもの. ・治療開始前の KOH 直接鏡検及び培養により原因菌が証明されたもの. ・トローチの適切な使用が可能な年齢及び状態のもの.
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・妊婦又は試験期間中に妊娠する可能性のある女性. ・試験開始前 24 時間以内に抗真菌療法を受けていたもの.
試験方法	<p>クロトリマゾール 10mg トローチ又はプラセボトローチを 1 回 1 錠, 1 日 5 回 (3~4 時間間隔) 口腔内投与した.</p> <p>本剤はしゃぶったりせずに, 完全に溶解するまで回腔内に留めて使用した.</p> <p>投与期間は 14 日間とした. ただし, 投与 5 日後において症状の改善がみられない場合は投与を中止した.</p>
評価項目	臨床効果, 真菌学的効果, 総合評価
結果	<p>患者背景</p> <p>性別は女性がやや多かった. 年齢は平均で 50 歳代であった. 基礎疾患・合併症を有する症例は多く, 舌・乳・皮膚などの癌, 糖尿病, 高血圧症などであった. 罹病期間が 1 年以下の症例が多く, 前治療は全例なかった. 原因菌は全例 <i>Candida albicans</i> であった.</p> <p>有効性評価対象例</p> <p>本剤群 : 11 例, プラセボ群 : 11 例</p> <p>臨床効果</p> <p>各臨床症状の重症度スコアを総合平均した総重症度スコア平均の治療前及び治療後の値は, 本剤群で 0.48 及び 0.12, プラセボ群で 0.55 及び 0.34 であった (p=0.01, 2 標本 t 検定).</p> <p>真菌学的効果</p> <p>培養における菌消失率は, 本剤群 63.6% (7/11 例), プラセボ群 9.1% (1/11 例) であった (p=0.28, Fisher exact test).</p> <p>KOH 直接鏡検での菌消失率は, 本剤群 72.7% (8/11 例), プラセボ群 9.1% (1/11 例) であった (p=0.10, Fisher exact test).</p> <p>総合評価</p> <p>臨床症状ならびに真菌学的検査での KOH 直接鏡検及び培養の成績を総合判定した総合評価は, 本剤群では, 著効 : 5 例, 有効 : 1 例, やや有効 : 3 例, 無効 : 2 例であった. 一方プラセボ群では有効 : 1 例, 無効 : 10 例であった. 本剤群はプラセボ群に比べ有意差が認められた (p=0.002, Fisher exact test) .</p> <p>副作用</p> <p>本剤群では副作用は認められず, プラセボ群の 2 例に口内灼熱感, 口唇腫脹, 口内疼痛が各 1 件みられた.</p>

(5) 患者・病態別試験

2) 安全性試験

該当資料なし

(6) 治療的使用⁵⁾

該当資料なし

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

使用成績調査

本剤の販売開始時より平成 21 年 2 月までに本剤が納品され，処方元が確認された医療機関 156 施設を対象にレトロスペクティブな全例調査方式にて実施した結果，20 施設より 28 症例の調査票を収集した．収集症例 28 例のうち，同一症例（患者）の 1 例ならびに初診以降来院しなかった 2 例を除外した 25 例を安全性集計対象症例とし，このうち承認の「効能・効果」以外で使用された 5 例（HIV を感染していない口腔カンジダ症 3 例，食道カンジダ症 2 例）を除外した 20 例を有効性集計対象症例としてそれぞれ評価・検討を行った．

安全性集計対象症例 25 例中では，1 例で非重篤な「腹痛」の副作用が 1 件認められ，副作用発現率は 4.0%（1/25 例）であった．有効性において臨床症状改善率は 85.7%（17/19 例），真菌学的効果における消失率が 45.5%（5/11 例），有用性が 84.2%（16/19 例）であった．

肝機能障害を合併した症例は安全性集計対象症例 25 症例中 5 例が含まれていたが，いずれの症例にも副作用は認められなかった．

小児（15 歳未満）の症例は安全性集計対象症例 25 症例中 1 例（4 歳）が含まれていたが，副作用は認められなかった．（本剤は低出生体重児，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）

高齢者（65 歳以上）は安全性集計対象症例 25 症例中 8 例が含まれていたが，いずれの症例にも副作用は認められなかった．

妊産婦の症例は安全性集計対象症例 25 症例中 1 例が含まれていたが，副作用は認められず，その後の追跡調査においても母子共に異常が認められなかった．（本剤は妊婦，産婦への投与において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）

安全性集計対象症例 25 症例中 3 週間以上使用された症例は 5 例であったが，いずれの症例にも副作用は認められなかった．このうち，100 日以上投与された 2 例については，投薬を止めると再発するため，長期間にわたり繰り返し投与された．（本剤は投与期間を原則として 14 日間とすること）

市販後臨床試験

承認前より実施していた第Ⅱ相臨床試験で予定症例 20 例に対して 8 例の収集であったため，残りの 12 例を市販後臨床試験に移行し，1999 年 10 月 1 日より実施したが，2 例の収集をもって終了した．2 例に副作用は認められなかった．

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

1) の項の市販後臨床試験（上記）を参照

(7) その他

国内第Ⅱ相試験⁵⁾

HIV感染者における口腔カンジダ症8例を対象に本剤10mg錠を1回1錠、1日5回14日間口腔内投与した。集計対象症例6例の有効性については、自覚症状の推移による「臨床症状改善度」及び真菌の消長による「真菌学的効果」、これらを総合的に評価した「総合臨床効果」で評価が行われ、臨床症状改善度は、「消失」4例、「改善」1例、「不変」1例で臨床改善率は5/6例(83.3%)であった。真菌学的効果は、「真菌消失」5例、「判定不能」1例で、「判定不能」の1例を除いた5症例における消失率は5/5例(100.0%)であった。

集計対象症例8例中1例(12.5%)に副作用が認められ、傾眠、倦怠感各1件(12.5%)であった。

海外臨床試験⁶⁾

米国において免疫低下状態の患者における口腔カンジダ症を対象に実施された比較試験を含む12試験を実施した。有効性評価対象例57例中、有効以上は28例(49.1%)、やや有効以上は55例(96.5%)であった。

安全性評価対象例166例中13例(7.8%)に副作用が認められ、主な副作用は嘔気6件(3.6%)、嘔吐3件(1.8%)、肝酵素上昇3件(1.8%)等であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある 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^{7)~14)}

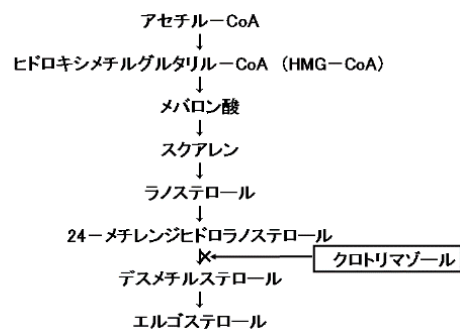
1) 直接的真菌細胞膜障害作用（高濃度域）

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。

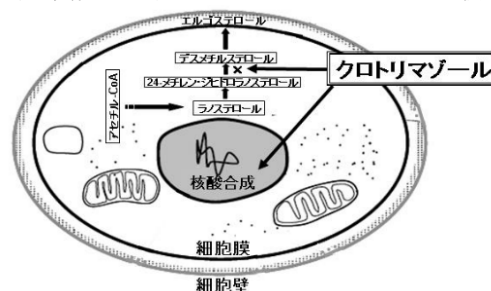
2) エルゴステロール合成阻害作用（低濃度域）

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^{7), 15), 16)}

クロトリマゾールは *Candida* 属の病原真菌に対して強い抗真菌作用を有する。*Candida* 属臨床分離株 (1992 年～1994 年分離) に対しクロトリマゾールの MIC は $4 \mu\text{g/mL}$ 以下であり、強い抗真菌活性を示した。

特に、*C. albicans* に対する MIC は $\leq 0.015 \sim 4 \mu\text{g/mL}$ 、フルコナゾール耐性 (フルコナゾールの MIC $> 32 \mu\text{g/mL}$) *C. albicans* に対しては $0.5 \sim 4 \mu\text{g/mL}$ であった。また、クロトリマゾールは唾液存在下でも *Candida* 属菌種の臨床分離株に対し抗真菌活性を示した。

Candida 属臨床分離株 (1992～1994 年分離) に対するクロトリマゾールの MIC

菌種	株数	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Candida albicans</i>	88	$\leq 0.015 \sim 4$
<i>Candida glabrata</i>	10	0.25～2
<i>Candida tropicalis</i>	10	$\leq 0.015 \sim 4$
<i>Candida krusei</i>	10	0.03～0.5

AIDS 患者由来フルコナゾール耐性 (MIC $> 32 \mu\text{g/mL}$)

C. albicans に対するクロトリマゾールの MIC

菌種	株数	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Candida albicans</i>	10	0.5～4

唾液存在下でのクロトリマゾールの抗真菌活性

菌株	対照群	クロトリマゾール濃度 ($\mu\text{g/mL}$)				
		0.4 (0.053) ¹⁾	1.5 (0.061) ¹⁾	20 (0.255) ¹⁾	200 (未測定) ¹⁾	
<i>C. albicans</i>	BSMY 209	+++	+	—	—	—
	BSMY 212	+++	+	—	—	—
	BSMY 214	+++	+	—	—	—
	BSMY 281	+++	+	—	—	—
<i>C. tropicalis</i>	BSMY 619	+++	+++	++	+	—
	BSMY 620	+++	+++	++	+	—
<i>C. krusei</i>	BSMY 832	+++	+++	++	+	—
	BSMY 833	+++	+++	++	+	—

+++ : 対照群又は 100% 増殖, ++ : 50% 増殖, + : 10% 増殖, — : 増殖せず
BSMY : Bayer Strain collection Mycology/Yeast (Bayer Stammsammlung Mykologie/Hafen), ¹⁾ フリー体濃度 (4 回測定 of 平均値) : 唾液混合培地中に溶解しているクロトリマゾール濃度

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

(参考)

唾液中有効濃度は約 3 時間持続すると推察されている。

(「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

VII. 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

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された
血中濃度^{5), 17)}

臨床試験で確認された血中濃度と唾液中濃度

単回投与/反復投与

健康成人 12 例に本剤 (10mg トローチ) の単回投与 (投与 1 日目) を行い、さらに翌日より本剤 1 錠を 3 時間おきに 1 日 5 回 6 日間反復投与した (投与 2~7 日目) 場合の血中及び唾液中の薬物動態を検討した。

その結果、血中濃度は C_{max} が投与 1 日目で平均 2.3ng/mL、投与 7 日目で平均 4.1ng/mL といずれも定量限界付近 (1ng/mL) であった。

薬物動態パラメータは、投与 1 日目と比較して投与 7 日目には C_{max} の 78% の増加及び見かけ上の $t_{1/2}$ の延長が見られたが、AUC の増加は 5% 程度であり、特に変動は認められなかった。(外国人データ)

薬物動態学的パラメータ

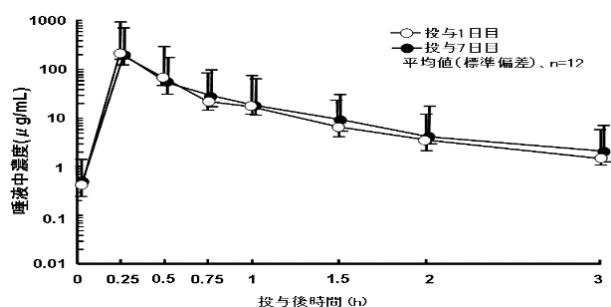
クロトリマゾール血中薬物動態パラメータ

パラメータ	単回投与 (投与 1 日目) 幾何平均 (標準偏差)	反復投与 (投与 7 日目) 幾何平均 (標準偏差)
C_{max} (ng/mL)	2.3 (1.39)	4.1 (1.28)
C_{3h} (ng/mL)	N. C.	2.8 (1.2)
t_{max} (h)	1.0 (0.75-3.0)	1.5 (0.75-3.0)
$t_{1/2}$ (h)	2.5 (2.22)	14 (1.50)
AUC (ng・h/mL)	9.07 (1.81)	9.49 (1.21)

n=12, N. C.: 算出せず, C_{3h} : 投与 3 時間後の血漿中濃度, t_{max} : 中央値 (範囲),
AUC: 投与 1 日目; AUC_{0-∞}, 投与 7 日目; AUC₀₋₃

唾液中に溶解もしくは懸濁した総クロトリマゾール濃度は投与 15 分後に約 200 μ g/mL に達し、その後徐々に消失したが、投与 3 時間後においても 2.1 μ g/mL (投与 7 日目) と *Candida* 属主要菌種に対する MIC と同等もしくはそれ以上のクロトリマゾール濃度が維持されていた。唾液中に溶解したクロトリマゾール濃度(フリー体)は、それぞれ 0.458~0.882 μ g/mL, 0.052~0.198 μ g/mL の範囲であり、*C. albicans* に対する増殖抑制が認められたときの唾液/Yeast nitrogen base 液体混合培地中フリー体濃度 (0.05~0.29 μ g/mL) と同程度であった。これらの成績より、本剤 1 回 10mg 1 日 5 回投与時の唾液中総クロトリマゾール濃度及び唾液中フリー体クロトリマゾール濃度推移から投与 3 時間後においても本剤の薬理作用が維持されていることが推察された。

クロトリマゾールの唾液中総濃度推移



クロトリマゾールの唾液中総濃度

投与後 時間 (h)	投与 1 日目		投与 7 日目	
	幾何平均 (標準偏差) (μ g/mL)	最小-最大 (μ g/mL)	幾何平均 (標準偏差) (μ g/mL)	最小-最大 (μ g/mL)
0	<0.05	-	0.4(2.33)	0.05-0.84
0.25	223(3.39)	20-670	193(2.93)	18-653
0.5	65(3.93)	3.9-424	55(2.26)	14-184
0.75	22(2.90)	4.4-188	28(2.57)	6.3-223
1	18(3.26)	4.4-38	19(2.56)	5.9-209
1.5	7.1(2.5)	2.4-39	9(2.58)	2.1-71
2	3.7(2.47)	1.2-15	4.3(3.36)	0.20-23
3	1.6(3.13)	0.16-8.6	2.1(2.55)	0.42-12

本剤 (10mg トローチ) の単回投与と本剤 1 回 1 錠を 3 時間おきに 1 日 5 回 6 日間反復投与試験において、血漿中にはクロトリマゾール及び非活性代謝物 BAY c 1519 (カルビノール体) が定常状態でそれぞれ 4.1ng/mL 及び 19ng/mL と低濃度検出された。AUC は投与 1 日目に対して大きな増加が認められなかったこと、ならびにトラフレベルもほぼ一定になる傾向にあったことから、体内への蓄積の可能性はないと考えられた。(外国人データ)

- (3) 中毒域
- (4) 食事・併用薬の影響
- 2. 薬物速度論的パラメータ
 - (1) 解析方法
 - (2) 吸収速度定数
 - (3) 消失速度定数
 - (4) クリアランス
 - (5) 分布容積
 - (6) その他
- 3. 母集団 (ポピュレーション)
 - (1) 解析方法
 - (2) パラメータ変動要因
- 4. 吸収

該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし
(参考)

動物試験で本剤は 30mg/kg 経口投与 48 時間後の吸収率が 90%であった。(ラット)¹⁸⁾

該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし

解析

該当資料なし

該当資料なし

吸収部位：胃腸管¹⁸⁾

5. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－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

(参考)

動物試験で本剤は静注後5分で副腎、肝臓、腎臓、脳、心筋、胃粘膜に放射活性が認められている。(ラット)¹⁸⁾

(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¹⁸⁾

代謝部位：肝臓，消化管

代謝経路：胆汁，腎臓

(2) 代謝に関与する酵素

(CYP等)の分子種，寄与率¹⁹⁾

本剤は肝臓の薬物代謝酵素誘導作用が認められていないが，CYP3A4を阻害し，そのKi値は0.15μM(50.2μg/mL)であった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

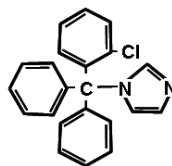
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比，存在比率

該当資料なし

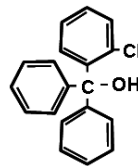
(参考：外国人データ)

ヒトにクロトリマゾールを経口投与した際には，消化管及び肝で代謝され，血清中及び尿中に計5種の代謝物が見出された。いずれもイミダゾール環がないことから非活性代謝物と考えられた。^{18), 20)}

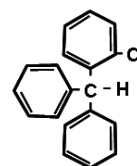
ヒトにおけるクロトリマゾールの代謝物



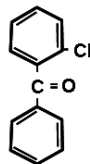
クロトリマゾール



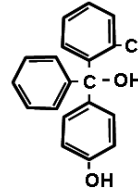
BAY c 1519
2-Chlorophenyl-bis-phenyl-methanol



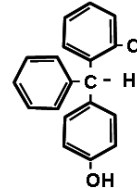
2-Chlorophenyl-bis-phenyl-methane



2-Chloro-benzophenone



2-Chlorophenyl-4-hydroxyphenyl-phenyl-methanol



2-Chlorophenyl-4-hydroxyphenyl-phenyl-methane

主代謝物は2-Chlorophenyl-bis-phenyl-methaneである。その後，加水分解などにより代謝される。

<p>7. 排 泄</p> <p>(1) 排泄部位及び経路</p>	<p>該当資料なし</p> <p>(参考：外国人データ)</p> <p>本剤は主に胆汁から糞便として排泄される。腎からは6日間で25%程度尿中に排泄される。¹⁸⁾</p>
<p>(2) 排泄率</p>	<p>該当資料なし</p> <p>(参考)</p> <p>動物試験で本剤は90%が糞便中に、2~3%が尿中に排泄される。(ラット)¹⁸⁾</p>
<p>(3) 排泄速度</p>	<p>該当資料なし</p> <p>(参考)</p> <p>動物試験において本剤は48時間で90%が糞便中に、2~3%が尿中に排泄される。(ラット)¹⁸⁾</p>
<p>8. トランスポーターに関する情報</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>9. 透析等による除去率</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>10. 特定の背景を有する患者</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>11. その他</p>	<p>該当資料なし</p>

Ⅷ. 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	「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。
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	9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 他のイミダゾール系抗真菌剤に対して薬物過敏症の既往歴のある患者
(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 ヶ月以内）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投与すること。
(6) 授乳婦	9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。類薬（イトラコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール）において、乳汁中に移行することが報告されている。
(7) 小児等	9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
(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

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

10.2 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
免疫抑制剤 タクロリムス水和物	タクロリムス水和物の血中濃度が上昇することが報告されている。	本剤がタクロリムス水和物の肝代謝（チトクローム P-450 酵素系）反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。

タクロリムス水和物との相互作用²¹⁾

肝移植後の男性患者 1 例において、タクロリムス水和物 6mg1 日 1 回投与にて維持療法中に本剤 10mg 1 日 4 回 15 日間投与し、その後 4 日間本剤を休薬した。それぞれの期間においてタクロリムスの血中濃度を測定したところ、本剤併用時にはトラフレベルが 0.6ng/mL から 1.5ng/mL に、AUC が 18ng・h/mL から 33ng・h/mL にそれぞれ上昇していたと報告されている。ただし、併用時には痙攣のような重篤な有害事象等の臨床症状は認められなかった。

8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

(2) その他の副作用

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。

設定されていない

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇等	
消化器	嘔気、嘔吐、腹痛	
口腔	口内乾燥、口腔疼痛	口内灼熱感
皮膚		そう痒

◆ 副作用頻度一覧表等⁵⁾

項目別副作用発現頻度一覧

国内再審査資料

	承認時までの調査	使用成績調査	合計
調査施設数	4 施設	18 施設	22 施設
調査症例数	8 例	25 例	33 例*
副作用発現症例数	1 例	1 例	2 例
副作用発現件数	2 件	1 件	3 件
副作用発現症例率	12.5%	4.0%	6.1%

副作用の種類	承認時までの調査	使用成績調査	合計 n(%)
神経系障害	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (3.0)
傾眠	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (3.0)
全身障害及び投与局所	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (3.0)
倦怠感	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (3.0)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (3.0)
腹痛	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (3.0)

*：製造販売後臨床試験の 2 例を除く

(参考：外国人データ)

米国臨床試験資料⁵⁾

	承認時までの調査
調査施設数	33施設
調査症例数	166例
副作用発現症例数	13例
副作用発現件数	21件
副作用発現症例率	7.8%

副作用の種類	承認時までの調査 n(%)
肝臓-胆管系障害	3(1.8)
肝酵素上昇	3(1.8)
消化器症状	12(7.2)
嘔気	6(3.6)
嘔吐	3(1.8)
腹部痙攣	1(0.6)
腹痛	1(0.6)
下痢	1(0.6)
口腔症状	5(3.0)
口内乾燥	2(1.2)
口内疼痛	1(0.6)
口内潰瘍	1(0.6)
苦味	1(0.6)
精神神経症状	1(0.6)
抑うつ	1(0.6)

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（使用成績調査）

安全性集計対象症例		25例
要因		副作用発現症例率 n (%)
性別	男 13	0
	女 12	1(8.3)
年齢別副作用発現状況	～10歳未満	0(0.0)
	10歳以上～20歳未満	0(0.0)
	20歳以上～30歳未満	0(0.0)
	30歳以上～40歳未満	0(0.0)
	40歳以上～50歳未満	1(33.3)
	50歳以上～60歳未満	0(0.0)
	60歳以上～70歳未満	0(0.0)
	70歳以上～80歳未満	0(0.0)
	80歳以上	0(0.0)
入院、外来、入院・外来別副作用発現状況	入院	1(14.3)
	外来	0(0.0)
	入院・外来	0(0.0)
感染症重症度別副作用発現状況	軽症	1(7.7)
	中等症	0(0.0)
	重症	0(0.0)
感染症診断名別副作用発現状況	口腔カンジダ症	1(4.3)
	食道カンジダ症	0(0.0)
合併症有無別副作用発現状況	なし	0(0.0)
	あり	1(4.2)

[本剤の「効能・効果」は口腔カンジダ症（軽症、中等症）]

要因		副作用発現症例率 n (%)
合併症別副作用発現状況	HIV 以外の合併症なし	0 (0.0)
	HIV 以外の合併症あり	1 (6.3)
	肝障害なし	1 (5.0)
	肝障害あり	0 (0.0)
	腎障害なし	1 (4.0)
	腎障害あり	0 (0.0)
既往歴	なし	1 (6.7)
	あり	0 (0.0)
	不明	0 (0.0)
薬剤アレルギー歴	なし	1 (4.6)
	あり	0 (0.0)
過敏症	なし	1 (4.2)
	あり	0 (0.0)
併用薬	なし	0 (0.0)
	あり	1 (4.8)
	抗 HIV 薬なし	1 (5.6)
	抗 HIV 薬あり	0 (0.0)

[本剤の「効能・効果」は口腔カンジダ症（軽症，中等症）]

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

13. 過量投与

13.1 症状

外国において過量投与（クロトリマゾール 60～100mg/kg/日）により抑うつ、見当識障害、傾眠、視覚障害があらわれたとの報告がある。

(参考)

海外文献において、本剤の有効成分であるクロトリマゾールの過量投与（静脈内投与）により、「抑うつ」、「見当識障害」、「傾眠」、「視覚障害」があらわれたことが報告されている。

報告①²²⁾

腎移植患者 11 名を対象に 14 日間の継続治療を目標にクロトリマゾール 60 mg/kg/日を 6 時間間隔で分割投与したところ、1 名の女性に「抑うつ」が発現し、中止後に軽快し、再投与したところ再発し、中止後軽快した。この患者に投与された 1 日量はクロトリマゾールトローチの 85 倍であった。

報告②²³⁾

尿路カンジダ症患者でクロトリマゾール 100 mg/kg を 9 日間投与され、過度の傾眠及び見当識障害を発現し、中止後消失した。この患者の投与量はクロトリマゾールトローチの推奨用量の約 143 倍であった。

報告③²⁴⁾

気管支肺アスペルギルス症の患者 4 名にクロトリマゾール 100 mg/kg/日で治療した結果、1 名の男性に投与開始 3 日後、重度の悪心、嘔吐と共に視覚障害が発現し、投与中止した。急性期のアスペルギルス感染症治療のため、極めて高用量のクロトリマゾール投与が必要と判断されたが、その用量は推奨用量の約 143 倍であった。

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

逆転写酵素阻害剤及びプロテアーゼ阻害剤などのエイズ治療薬との薬物相互作用について検討した成績はない。

(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	投与方法	投与量 (mg/kg)	結果
中枢神経系	一般行動 ^{25), 26)}		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
				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 ²⁵⁾	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
	協調運動 ^{25), 27)}	回転棒法	〃	〃	50~500	500mg/kg で軽度抑制
			〃	〃	<1,000	影響なし
	鎮静作用 ²⁷⁾	Tedeschi 法	〃	〃	<1,000	〃
		率引力試験	〃	〃	<1,000	中等度の鎮静作用あり
	抗痙攣作用 ²⁷⁾	電気ショック Cardiazol ショック	〃	〃	<1,000	影響なし
	鎮痛効果 ²⁵⁾	電気刺激法 Randall-Selitto 法	〃	i. p.	500	両方とも影響なし
催眠作用 ^{25), 27)}	ペントバルビ タール	〃	p. o.	20~100	増強効果	
	脳波	ウサギ	〃	<400	影響なし	
体温 ²⁵⁾		〃	〃	100	影響なし	
呼吸及び循環器系	呼吸 ²⁵⁾		ウサギ	i. p.	50~100	影響なし
	血圧 ^{25), 27)}		ウサギ	i. p.	50~100	〃
		実験的 高血圧運動	ラット	p. o.	<100	〃
	ECG ²⁵⁾	第II誘導法	ウサギ	i. p.	50~100	〃
	心運動 ²⁵⁾	八木-Clark 法	蛙	in situ	<10 ⁻³ M	10 ⁻³ M で運動抑制

	観察項目	実験方法	実験動物	投与方法	投与量 (mg/kg)	結果
自律神経系及び平滑筋	腸管輸送能 ²⁵⁾		マウス	p. o. i. p.	20~500	両投与方法とも影響なし
	摘出回腸 ^{25), 27)}	マグヌス法	ウサギ	<i>in vitro</i>		5×10 ⁻⁴ M 以上で自発能抑制, また5×10 ⁻⁴ M の前処置で Ach. 又は BaCl ₂ による収縮を抑制
			モルモット	〃		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 ²⁵⁾	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 の前処置により抑制
散瞳作用 ²⁷⁾		マウス	p. o.	<1,000	影響なし	
消化器系	胃液分泌 ²⁷⁾	Shay 法	ラット	i. m.	<10	影響なし
	下痢作用 ²⁷⁾		〃	p. o.	<100	〃
	利胆作用 ²⁷⁾		〃	十二指腸注入	<50	〃
血液	血中コレステロール 血中脂質 ²⁷⁾	Vevine-Zak 変法	〃	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回の場合には軽度であった. 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 ^{27), 28)}	Hoffman 自動分析	マウス	〃	500 (1回) 25~250 (5回)	影響なし
			ラット	〃	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 ²⁹⁾		〃	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 ²⁵⁾	西風法 Reitman-Frankel 法	ラット	p. o.	500 100×5 (日)	影響なし
抗腫瘍作用	Ehrlich-リンパ腺癌 ³⁰⁾		マウス	i. p.	125~500×4 (回)	〃
	リンパ性白血病 L1210 ³⁰⁾		〃	p. o.	〃	〃
	ヒト結腸癌腫 GW77 ³⁰⁾		ハムスター	i. p. p. o. s. c.	50~200×5 (回)	〃
	Rauscher ウイルス白血病 ³⁰⁾		マウス	i. p. p. o. s. c. i. v.	60~120×3 (回)	〃
	形質細胞腫 ³⁰⁾		〃	i. p.	125~250×4 (回)	〃
	Walker 癌腫 ^{256 30)}		ラット	〃	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³¹⁾

1) LD₅₀

動物種	投与経路	♂ (mg/kg)	♀ (mg/kg)
dd系 マウス (体重20~25g)	経口	960 (775~1,189)	958 (757~1,191)
	腹腔内	347 (308~391)	347 (308~391)
	皮下	>10,000	>10,000
Wistar King系 ラット (体重100~136g)	経口	1,080 (880~1,320)	1,032 (833~1,262)
	腹腔内	461 (392~542)	445 (377~525)
	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日目で見られた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²⁹⁾

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週間連続皮下して実施した結果、50mg/kg/日以上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50mg/kg/日をそれぞれ26週間連続皮下投与して実施した結果、2.5mg/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、12.5mg/kg/日以上投与群では肝障害等への影響が示唆された。但し、0.5mg/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³²⁾

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

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

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	60 ヶ月
3. 包装状態での貯法	室温保存
4. 取扱い上の注意	設定されていない
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：なし 同 効 薬：イトラコナゾール、ミコナゾール
7. 国際誕生年月日	1983 年 6 月 17 日（米国）
8. 製造販売承認年月日及び 承認番号、薬価基準記載 年月日、販売開始年月日	（旧販売名）エンペシド [®] トローチ 輸入承認年月日：1999 年 6 月 11 日 承認番号：21100AMY00138000 薬価基準記載年月日：1999 年 6 月 11 日 経過措置期間終了：2010 年 6 月 30 日 エンペシド [®] トローチ 10mg 製造販売承認年月日：2008 年 11 月 27 日（販売名変更による） 承認番号：22000AMX02420000 薬価基準記載年月日：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	再審査結果通知年月日：2011 年 9 月 29 日 薬事法第 14 条第 2 項「承認拒否理由」のいずれにも該当しない
11. 再審査期間	10 年：1999 年 6 月 11 日～2009 年 6 月 10 日（希少疾病用医薬品）（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 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 (13 桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
エンベシド® トローチ 10mg	6290700E1031	6290700E1031	1115000010102	621150001

14. 保険給付上の注意

本製剤の特殊性に鑑み、本製剤を使用した患者に係る診療報酬明細書の審査、支払等に当たっては、当該患者の秘密の保護に十分配慮すること。（平成 11 年 6 月 11 日保険発第 84 号）

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 工藤章他: 基礎と臨床. 1972; 6: 2147-2161 B061521
- 2) 社内資料: Clotrimazole lozenges: Saliva concentration and tolerance after one and five administrations to test subject (1975) B066645
- 3) 社内資料: 口腔カンジダ症患者に対するクロトリマゾール 10mg 及び 50mg トローチの有効性ならびに安全性の比較 (1977) B066646
- 4) 社内資料: 口腔カンジダ症患者に対するクロトリマゾール 10mg トローチ及びプラセボ・トローチの有効性ならびに安全性の比較 (1979) B066647
- 5) 社内資料: エンペシドトローチ 再審査申請概要 (2009) B074604
- 6) 社内資料: エンペシドトローチ 臨床試験概要 (1998) B074603
- 7) Plempel M, et al.: *Arzneim-Forsch.* 1972; 22: 1280-1289 (PMID:4678389) B061535
- 8) 岩田和夫他: *日本細菌学雑誌.* 1973; 28: 513-521 B061536
- 9) 山口英世他: *日本細菌学雑誌.* 1974; 29: 379-385 B061537
- 10) Iwata K, et al: *Sabouraudia.* 1973; 11: 205-209 (PMID:4128914) B061538
- 11) Yamaguchi H, et al.: *J Electron Microsc.* 1973; 22: 167-172 (PMID:4591038) B061539
- 12) 平谷民雄他: *Chemotherapy.* 1984; 32: 829-841 B061540
- 13) Berg D, et al: *Arzneim-Forsch.* 1984; 34: 139-146 (PMID:6372801) B061541
- 14) Selwyn S: *MMW Munch Med Wochenschr.* 1976; 118: 49-52 B061542
- 15) 社内資料: 薬効薬理 (*in vitro*) B066648
- 16) 社内資料: In vitro Growth Studies with Different Candida-Species in a Clotrimazole Containing Saliva/Yeast-Nitrogen-Base Compound-Medium (1996) B066649
- 17) 社内資料: 薬物動態 B066650
- 18) Duhm B, et al.: *Postgrad Med J.* 1974; 50: 13-16 (PMID:4467160) B061564
- 19) Maurice M, et al.: *FASEB J.* 1992; 6: 752-758 (PMID:1371482) B061565
- 20) OSPAR Commission: 「clotrimazole」. 2005: 5-13 B074577
- 21) Miele L, et al.: *Transplan.* 1991; 52: 1086-1087 (PMID:1721250) B061566
- 22) Bewick M, et al.: *Postgrad Med J.* 1974; 50: 34-38 (PMID:4619454) B086470
- 23) Cartwright RY, et al.: *British Med J.* 1972; 6: 351 (PMID:4553822) B086471
- 24) Crompton GK, et al.: *Brit J Dis Chest.* 1973; 67: 301-307 (PMID:4594314) B086472
- 25) 金戸洋: *応用薬理.* 1973; 7: 493-499 B061545
- 26) 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
- 27) 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

- | | |
|---|---------|
| 28) 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 |
| 29) 枝長正修他: 基礎と臨床. 1973; 7: 1340-1369 | B061546 |
| 30) 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 |
| 31) 枝長正修他: 基礎と臨床. 1973; 7: 1333-1339 | B061547 |
| 32) 浜田佑二他: 基礎と臨床. 1973; 7: 359-367 | B061548 |

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2020年10月時点）

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

An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy
オーストラリア分類：該当なし（2021年9月）

本邦における添付文書「9.5 妊婦」，「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

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投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。類薬（イトラコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール）において、乳汁中に移行することが報告されている。

なお、クリームと錠剤のオーストラリア分類は以下のとおりである。	分類
オーストラリア分類	A（2021年9月）*

*Prescribing medicines in pregnancy database
（Australian Government）より

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.

XIII. 備 考

- | | |
|---|-------|
| 1. 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) 粉碎 | 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

資料請求先

バ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/>