


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 2013 に準拠して作成

抗真菌剤

エンペシド[®]クリーム1%
Empecid[®] cream 1%

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	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（1%）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・発売年月日	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） 発 売 年 月 日：1976年1月26日
開発・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・くすり相談  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 http://www.bayer-hv.jp/

本 IF は 2009 年 9 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新添付文書情報は，PMDA ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

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

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

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・製剤学的特性…………… 1

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質
 - (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…………… 3
 - (7) その他の主な示性値…………… 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 3
3. 有効成分の確認試験法…………… 3
4. 有効成分の定量法…………… 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形
 - (1) 投与経路…………… 4
 - (2) 剤形の区別, 外観及び性状…………… 4
 - (3) 製剤の物性…………… 4
 - (4) 識別コード…………… 4
 - (5) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等…………… 4
 - (6) 無菌の有無…………… 4
2. 製剤の組成
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 4
 - (2) 添加物…………… 4
 - (3) 添付溶解液の組成及び容量…………… 4
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法…………… 4
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 4
5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 5
6. 溶解後の安定性…………… 5
7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)…………… 5

8. 溶出性…………… 5
9. 生物学的試験法…………… 5
10. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 5
11. 製剤中の有効成分の定量法…………… 5
12. カ 価…………… 6
13. 混入する可能性のある夾雑物…………… 6
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 6
15. 刺激性…………… 6
16. その他…………… 6

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 7
2. 用法及び用量…………… 7
3. 臨床成績
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 7
 - (2) 臨床効果…………… 7
 - (3) 臨床薬理試験…………… 8
 - (4) 探索的試験…………… 8
 - (5) 検証的試験…………… 8
 - (6) 治療の使用…………… 10

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…………… 11
2. 薬理作用
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 11
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 11
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 14
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 14
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 14
 - (4) 中毒域…………… 14
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 14
 - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因…………… 14
2. 薬物速度論的パラメータ
 - (1) 解析方法…………… 14
 - (2) 吸収速度定数…………… 14
 - (3) バイオアベイラビリティ…………… 14
 - (4) 消失速度定数…………… 14
 - (5) クリアランス…………… 14
 - (6) 分布容積…………… 14
 - (7) 血漿蛋白結合率…………… 14
3. 吸 収…………… 15
4. 分 布
 - (1) 血液-脳関門通過性…………… 15

(2) 血液-胎盤関門通過性	15
(3) 乳汁への移行性	15
(4) 髄液への移行性	15
(5) その他の組織への移行性	15
5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	15
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	15
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	15
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	15
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	15
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	16
(2) 排泄率	16
(3) 排泄速度	16
7. トランスポーターに関する情報	16
8. 透析等による除去率	16
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	17
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	17
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	17
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	17
5. 慎重投与内容とその理由	17
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17
7. 相互作用	
(1) 併用禁忌とその理由	17
(2) 併用注意とその理由	17
8. 副作用	
(1) 副作用の概要	17
(2) 重大な副作用と初期症状	18
(3) その他の副作用	18
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	18
(5) 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	18
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	19
9. 高齢者への投与	19
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	19
11. 小児等への投与	19
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	19
13. 過量投与	19
14. 適用上の注意	19
15. その他の注意	19
16. その他	19

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	20
(2) 副次的薬理試験	20
(3) 安全性薬理試験	20
(4) その他の薬理試験	22
2. 毒性試験	
(1) 単回投与毒性試験	22
(2) 反復投与毒性試験	22
(3) 生殖発生毒性試験	22
(4) その他の特殊毒性	23

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	24
2. 有効期間又は使用期限	24
3. 貯法・保存条件	24
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	24
(2) 薬剤交付時の取り扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	24
(3) 調剤時の留意点について	24
5. 承認条件等	24
6. 包装	24
7. 容器の材質	24
8. 同一成分・同効薬	24
9. 国際誕生年月日	25
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
11. 薬価基準収載年月日	25
12. 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	25
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	25
14. 再審査期間	25
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	25
16. 各種コード	25
17. 保険給付上の注意	25

XI. 文献

1. 引用文献	26
2. その他の参考文献	27

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	28
2. 海外における臨床支援情報	28

XIII. 備考

その他の関連資料	30
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

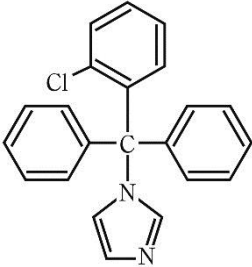
ドイツ・バイエル社は、合成した 900 種以上のトリチリミダゾール誘導体の抗真菌作用をスクリーニングし、その中から最も広範囲かつ強力な抗真菌作用を有するクロトリマゾールを発見した。本剤はそのクロトリマゾールを主成分とする世界で最初のイミダゾール系外用抗真菌剤である。日本では 1975 年に製造販売承認を得て 1976 年 1 月に発売した。

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およびエンペシド液からそれぞれエンペシドクリーム 1%およびエンペシド外用液 1%に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 白癬・カンジダ症・癬風に治療効果を示す (7 頁参照)。
- 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 (11～13 頁参照)。
- 3) 10 μ 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 (11 頁参照)。
- 4) 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 (6 頁, 15 頁参照)。
- 5) 主な副作用は局所の刺激感, 皮膚炎, 発赤・紅斑, 熱感, びらん, 丘疹等である (17 頁参照)。

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 : C ₂₂ H ₁₇ ClN ₂ 分子量 : 344.84
5. 化学名 (命名法)	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
7. CAS 登録番号	23593-75-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状¹⁾

白色の結晶性の粉末で，におい及び味はない。

(2) 溶解性¹⁾

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¹⁾

著しく低い。

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。

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点^{1~3)}

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^{1~3)}

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

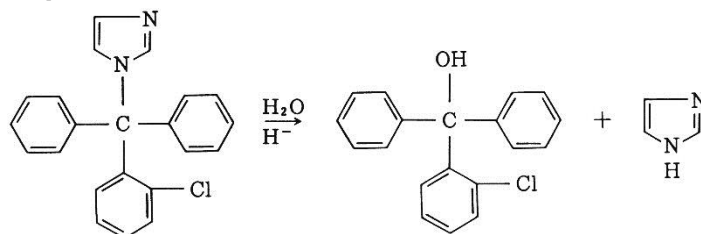
各種条件下における安定性

1) 安定性試験成績⁴⁾

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）でも極めて安定で吸湿性も著しく少ない。光に対してはTLC，含量に変化は認められなかったが，わずかに着色変化が認められた。また，室温での2年間保存では安定であった。

2) 強制分解による生成物^{4,5)}

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

日局「クロトリマゾール」による。

4. 有効成分の定量法

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) 投与経路	経皮
(2) 剤形の区別, 外観及び性状	<p>エンペシド[®]クリーム 1% 区別：クリーム剤（水中油型の乳剤性基剤） 外観及び性状：白色の均一なクリームである。</p> <p>エンペシド[®]外用液 1% 区別：液剤 外観及び性状：無色～淡黄色澄明の粘稠な液である。</p>
(3) 製剤の物性	該当資料なし
(4) 識別コード	<p>エンペシド[®]クリーム 1%：BYE 11 エンペシド[®]外用液 1%：BYE 12</p>
(5) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等	該当資料なし
(6) 無菌の有無	該当資料なし
2. 製剤の組成	
(1) 有効成分（活性成分）の含量	1g 中あるいは 1mL 中, 日局クロトリマゾール 10mg 含有
(2) 添加物	<p>エンペシド[®]クリーム 1% 基剤：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 保存剤：ベンジルアルコール 乳化剤：モノステアリン酸ソルビタン, ポリソルベート 60</p> <p>エンペシド[®]外用液 1% 溶剤：マクロゴール 400</p>
(3) 添付溶解液の組成及び容量	該当しない
3. 用時溶解して使用する 製剤の調製法	該当しない
4. 懸濁剤, 乳剤の 分散性に対する注意	該当しない

<p>5. 製剤の 各種条件下における安定性⁵⁾</p>	<p>エンペシド[®]クリーム 1%</p> <p>1) 長期保存試験 長期安定性 (気密容器) 室温 2 年間保存で含量, TLC に変化は認められていない.</p> <p>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°C60%RH, 30°C82%RH の条件下で 4 ヶ月保存した結果, 含量, TLC に変化は認められていない. 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 ヶ月間保存した結果, 含量, TLC に変化は認められていない.</p>
	<p>エンペシド[®]外用液 1%</p> <p>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, 含量, TLC に変化は認められていない.</p> <p>2) 相対比較試験 40°C75%RH の条件下で 3 ヶ月保存した結果, 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.</p> <p>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°Cにおいて 2 ヶ月保存した結果, 含量, TLC に変化は認められていない. 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 150 時間後でも含量, TLC に変化は認められていない.</p>
<p>6. 溶解後の安定性</p>	<p>該当しない</p>
<p>7. 他剤との配合変化⁴⁾ (物理化学的变化)</p>	<p>エンペシド[®]クリーム 1%およびエンペシド[®]外用液 1%ともに強酸性溶液との配合は好ましくない.</p>
<p>8. 溶出性</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>9. 生物学的試験法</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>10. 製剤中の有効成分の確認試験法</p>	<p>薄層クロマトグラフィー</p>
<p>11. 製剤中の有効成分の定量法</p>	<p>液体クロマトグラフィー</p>

12. カ 価	該当しない
13. 混入する可能性のある夾雑物	合成中間体：(2-chlorophenyl)-diphenyl methanol
14. 注意が必要な容器・外観が 特殊な容器に関する情報	該当しない
15. 刺激性 ⁶⁾	エンペシド [®] クリーム 1%およびエンペシド [®] 外用液 1%ともに皮膚に対する刺激が少ない。
16. その他	特になし

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

1. 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
2. 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
3. 癬風

2. 用法及び用量

1日2～3回患部に塗布する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果^{7～19)}

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る。

1) 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)

2) 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	爪囲炎	計
有効率	92.5% (62/67)	90.8% (79/87)	97.6% (169/173)	89.2% (33/37)	60.0% (12/20)	92.4% (355/384)

3) 癬風

92.7% (38/41)

なお，足部白癬，頑癬，斑状小水疱性白癬，指間糜爛症，間擦疹，乳児寄生菌性紅斑，癬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。

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る。

1) 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% (52/89)	85.7% (54/63)	100% (4/4)	70.5% (110/156)

2) 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	爪囲炎	計
有効率	100% (20/20)	100% (15/15)	100% (78/78)	100% (15/15)	90.0% (9/10)	99.3% (137/138)

3) 癬風

83.3% (5/6)

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験^{7,8)}

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

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。

試験デザイン	多施設二重盲検比較試験
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	真菌の陰性化に及ぼす効果
結果	<p>主要評価</p> <p>試験を完了した患者は127例で，そのうち63例が乳児寄生菌性紅斑，38例はカンジダ性間擦疹，26例がカンジダ性指間糜爛症であった。脱落例はエンペシドクリーム 1%群で6例，ピマリシン軟膏 2%群で5例，プラセボ群で6例，計17例であった。</p> <p>主要評価</p> <p>3病型を一括した各薬剤の有効率は，エンペシドクリーム 1%群が93.0%（40/43），ピマリシン軟膏 2%群が52.6%（20/38），プラセボ群が54.3%（25/46）であり，エンペシドクリーム 1%の有効率はピマリシン軟膏 2%に比べ有意差が認められた（Wilcoxonの順位和検定：p<0.05）。</p> <p>乳児寄生菌性紅斑に対する有効率は，エンペシドクリーム 1%群が94.7%（18/19），ピマリシン軟膏 2%群が58.8%（10/17），プラセボ群が59.3%（16/27）であり，エンペシドクリーム 1%の有効率はピマリシン軟膏 2%に比べ有意差が認められた（Wilcoxonの順位和検定：p<0.05）。</p> <p>カンジダ性間擦疹に対する有効率は，エンペシドクリーム 1%群が83.3%（10/12），ピマリシン軟膏 2%群が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%の有効率はピマリシン軟膏 2%に比べ有意差は認められなかった（Wilcoxonの順位和検定）。</p> <p>カンジダ性指間糜爛症に対する有効率は，エンペシドクリーム 1%群が100%（12/12），ピマリシン軟膏 2%群が2/7例，プラセボ群が2/7例であり，エンペシドクリーム 1%の有効率はピマリシン軟膏 2%に比べ有意差が認められた（Wilcoxonの順位和検定：p<0.05）。</p>

	副次評価								
	菌陰性化率								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>群</th> <th>菌陰性化率%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エンペシド群</td> <td>93% (40/43)</td> </tr> <tr> <td>ピマリシン群</td> <td>55.3% (21/38)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>56.5% (26/46)</td> </tr> </tbody> </table>	群	菌陰性化率%	エンペシド群	93% (40/43)	ピマリシン群	55.3% (21/38)	プラセボ群	56.5% (26/46)
群	菌陰性化率%								
エンペシド群	93% (40/43)								
ピマリシン群	55.3% (21/38)								
プラセボ群	56.5% (26/46)								
	エンペシドクリーム 1%の有効率はピマリシン軟膏 2%、プラセボに比べ有意差が認められた (Fisher の直接法: $p < 0.001$).								
	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。								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>群</th> <th>発現率% (発現例数/評価対象症例数)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エンペシド群</td> <td>2.2% (1/46)</td> </tr> <tr> <td>ピマリシン群</td> <td>2.6% (1/39)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>4.3% (2/46)</td> </tr> </tbody> </table>	群	発現率% (発現例数/評価対象症例数)	エンペシド群	2.2% (1/46)	ピマリシン群	2.6% (1/39)	プラセボ群	4.3% (2/46)
群	発現率% (発現例数/評価対象症例数)								
エンペシド群	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)、一次刺激性皮膚炎がプラセボ群で 2.2% (1/46) であった。								

松本忠彦 他：西日本皮膚科 37 (2), 243-252, 1975

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。

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、抗感染症薬の局所または全身投与、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	<p>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エンペシド外用液 1%群 34 例，ハロプロジン 1%液群 32 例であった。</p> <p>主要評価</p> <p>エンペシド外用液 1%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: $p = 0.05$)。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">症例数</th> <th colspan="4">2 週間治療終了時</th> </tr> <tr> <th>著効</th> <th>有効</th> <th>やや有効</th> <th>無効</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エンペシド群</td> <td>34</td> <td>20 (59%)</td> <td>9</td> <td>5</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ハロプロジン群</td> <td>32</td> <td>13 (41%)</td> <td>7</td> <td>10</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> <p>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エンペシド外用液 1%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: $p = 0.018$)。</p>		症例数	2 週間治療終了時				著効	有効	やや有効	無効	エンペシド群	34	20 (59%)	9	5	0	ハロプロジン群	32	13 (41%)	7	10	2
	症例数			2 週間治療終了時																			
		著効	有効	やや有効	無効																		
エンペシド群	34	20 (59%)	9	5	0																		
ハロプロジン群	32	13 (41%)	7	10	2																		

副次評価		
真菌学的効果		
	2週間治療 終了時	4週間治療 終了時
エンペシド群	85% (29/34)	57% (17/30), 追跡不可 4例
ハロプロジン群	62% (20/32)	31% (9/29), 追跡不可 3例
統計解析 (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)	
エンペシド群	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.		

Van, Dersarl, J.V. : Arch, of Dermatol. 113, 1233-1235, 1977

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

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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試験の概要

該当しない

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{20~27)}

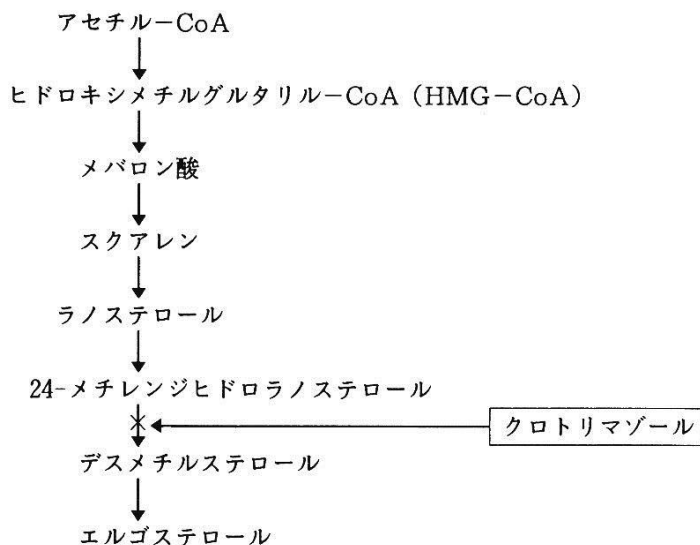
1) 直接的真菌細胞膜障害作用（高濃度域）

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。

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。

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



(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{20, 27)}

1) 抗真菌作用²⁰⁾

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（ヒトおよ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 0.1~4 μg/mL の低い MIC を示し、また残りの 3% に対して 4~10 μg/mL の MIC を示した。10 μg/mL 以上の MIC を示したものは 1% 以下（*Madurella* および *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。

薬理学的特徴として, 10 μ 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 0.1~1% 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²⁰⁾

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 μ g/mL

Trichomonas gallinae 100 μ g/mL

また, これらの MIC での殺トリコモナス作用は 3~6 時間後に認められた。

3) 抗細菌作用^{20, 27)}

クロトリマゾールは一部のグラム陽性菌およ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 1~3 μ g/mL

Streptococci 0.75~30 μ g/mL

Bacteroides 2~16 μ g/mL

4) 耐性²⁰⁾

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 4~8 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)

種名, () は株数	Clotrimazole の MIC (μ g/mL)	
	血清無添加	牛血清 30% 添加
<i>Trichophyton</i>		
(78) <i>mentagrophytes</i>	0.02-0.1	1
(39) <i>rubrum</i>	0.02-1	2
(8) <i>soudanense</i>	1	2
(4) <i>asteroids</i>	1	1
(1) <i>crateriforme</i>	1	10
(63) <i>equinum</i>	1	10
(4) <i>tonsurans</i>	1	2
(24) <i>verrucosum</i>	1	4
(1) <i>glanulosum</i>	1	2
(6) <i>interdigitale</i>	1	4
(1) <i>megninii</i>	<0.1	1
(3) <i>concentricum</i>	4	4
(5) <i>violaceum</i>	1-4	4-10
(2) <i>schönleinii</i>	0.1-1	1
<i>Microsporum</i>		
(6) <i>audouini</i>	1	-
(44) <i>canis</i>	<0.1	1
(1) <i>duboisii</i>	1	1
(2) <i>fulvum</i>	1	1
(1) <i>gallinae</i>	1	-

種名, ()は株数	Clotrimazole の MIC (μ g/mL)	
	血清無添加	牛血清 30%添加
<i>Epidermophyton</i> (31) <i>floccosum</i>	0.1-1	4
<i>Trichosporon</i> (1) <i>beigelii</i>	<1	4
<i>Aspergillus</i> (8) <i>niger</i> (4) <i>nidulans</i> (2) <i>fumigatus</i> (2) <i>flavus</i>	1 1 1 1	4 4 1 4
(1) <i>Penicillium comune</i> (1) <i>Mucor mucedo</i> (2) <i>Blakeslea trispora</i>	1 4 10	- 10 10
<i>Candida</i> (811) <i>albicans</i> (79) <i>krusei</i> (166) <i>tropicalis</i> (48) <i>pseudotropicalis</i> (12) <i>utilis</i> (9) <i>parapsilosis</i> (1) <i>guilliermondii</i>	0.02-1-4 1 1 0.08-0.1 1 1 1	平均 4
<i>Histoplasma</i> (20) <i>capasulatum</i>	0.08-1	1
<i>Cryptococcus</i> (24) <i>neoformans</i>	1-4->10	4->10
<i>Coccidioides</i> (31) <i>immitis</i>	0.08-0.1-1	1
<i>Paracoccidioides</i> (16) <i>brasiliensis</i>	1-4-10	4
<i>Nocardia</i> (2) <i>asteroides</i> (10) <i>brasiliensis</i>	4-10 10	20 20
<i>Sporothrix</i> (11) <i>schneckii</i>	1-4-10	10-40
<i>Allescheria</i> (1) <i>boydii</i> (1) <i>werneckii</i>	4 1	10 10
<i>Phialophra</i> (4) <i>pedrosoi</i> (2) <i>verrucosa</i> (1) <i>compacta</i>	1 4 4	1 4 40
<i>Cladosporium</i> (1) <i>carrioni</i>	1	4
<i>Madurella</i> (2) <i>gisea</i> (11) <i>mycetomi</i>	0.1-4->100 0.1-10	0.1-4->100 0.1-10-40

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	
(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	該当しない
(3) 臨床試験で確認された血中濃度 ²⁸⁾	<p>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 200cm² に ¹⁴C-クロトリマゾールの 1%含有クリーム 800mg 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 μg/mL) 以下である (外国人データ).</p> <p>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 200cm² に ¹⁴C-クロトリマゾールの 1%含有液 0.5mL 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 μg/mL) 以下である (外国人データ).</p>
(4) 中毒域	該当資料なし
(5) 食事・併用薬の影響	該当資料なし
(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因	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) バイオアベイラビリティ	該当資料なし
(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス	該当資料なし
(6) 分布容積	該当資料なし
(7) 血漿蛋白結合率	該当資料なし

3. 吸 収²⁹⁾

吸収部位 皮膚

皮膚組織中濃度

エンペシド[®]クリーム 1%

健康成人の鼠径部皮膚 200cm² に ¹⁴C-クロトリマゾールの 1%含有クリーム 800mg 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 : μg/cm³)

エンペシド[®]外用液 1%

健康成人の前腕手掌側皮膚 200cm² に ¹⁴C-クロトリマゾールの 1%含有液 0.5mL 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 : μg/cm³)

4. 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

5. 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
(CYP450 等) の分子種

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
比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的
パラメータ

該当資料なし

6. 排泄²⁸⁾
 (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

エンペシド投与後の吸収・排泄

対 象	使用薬剤	投与方法 投与量	成 績	測定法と 測定限界
外国人9例 (健康人(無傷), 急性炎症皮膚患 者)	外用液1% クリーム1% (共に ¹⁴ Cラベ ル)	外用液 0.5mL, またはクリーム 0.8g を無傷ま たは炎症前腕皮 膚面に1回塗 布.	血清濃度は何れも 測定限界以下. 尿中排泄は液では 5日間で投与量の 0.5%以下(無傷). クリームでは,4日 間で投与量の 0.05%(無傷)およ び0.15%(炎症).	放射活性 0.001μg/mL 血清

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む)

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
使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する
使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意と
その理由及び処置方法

該当しない

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

8. 副作用³⁰⁾

(1) 副作用の概要

エンペシド[®]クリーム 1%

副作用

承認時及び承認時以降の調査症例 6,849 例中 131 例 (1.91%) に副作用が認められ、主な副作用は、刺激感 (0.80%)、皮膚炎 (0.51%)、発赤・紅斑 (0.48%)、びらん (0.06%)、丘疹 (0.04%) 等である。

(承認時～1978年9月までの集計)

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こと。

	0.1～5%未満	0.1%未満
皮膚	局所の刺激感, 皮膚炎, 発赤・紅斑	びらん, 丘疹

エンペシド[®]外用液 1%

副作用

承認時及び承認時以降の調査症例 2,672 例中 37 例 (1.38%) に副作用が認められ、主な副作用は、刺激感 (0.64%)、発赤・紅斑 (0.37%)、皮膚炎 (0.22%)、熱感 (0.19%) 等である。(承認時～1978年9月までの集計)

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こと。

	0.1～5%未満
皮膚	局所の刺激感, 発赤・紅斑, 皮膚炎, 熱感

(2) 重大な副作用と初期症状

該当資料なし

(3) その他の副作用

該当資料なし

(4) 項目別副作用発現頻度
及び臨床検査値異常一覧

副作用の頻度及び症状

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 (%)

副作用の種類	副作用発現件数 (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)
瘙癢感	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%

調査施設数	247
調査症例数	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)
症状の増悪	2 (0.07)
熱感	5 (0.19)
瘙癢感	4 (0.15)

(調査期間：1978年9月22日まで)

(5) 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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する 注意及び試験法 ⁶⁾	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。
9. 高齢者への投与	該当しない
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>妊娠、産婦、授乳婦等への使用</p> <p>妊婦（3 ヶ月以内）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。〕</p> </div>
11. 小児等への投与	該当しない
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当しない
13. 過量投与	該当しない
14. 適用上の注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ol style="list-style-type: none"> 1) 眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。 2) 著しいびらん面には使用しないこと（エンペシド[®]クリーム1%）。 </div>
15. その他の注意	該当しない
16. その他	該当しない

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) 副次的薬理試験

(3) 安全性薬理試験^{31~37)}

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

該当資料なし

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		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	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	回転棒法	〃	〃	50~500	500mg/kg で軽度抑制
		定位指南運動法	〃	〃	<1,000	影響なし
	鎮静作用	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	電気ショック	〃	〃	<1,000	影響なし
		Cardiazol ショック			<1,000	
鎮痛効果	電気刺激法	〃	i. p.	500	両方とも影響なし	
	Randall-Selitto 法					
催眠作用	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		〃	〃	〃	100	影響なし
			i. p.	〃	100	軽度体温下降
			サル	腔内投与	100mg/動物 ×21(日)	影響なし
呼 吸 お よ び 循 環 器 系	呼吸		ウサギ	i. p.	50~100	〃
			ラット	腔内投与	100mg/動物 ×21(日)	〃
	心拍数		〃	〃	〃	〃
	血圧	実験的高血圧運動	ウサギ	i. p.	50~100	〃
			ラット	p. o.	<100	〃
	ECG	第II誘導法	ウサギ	i. p.	50~100	〃
心運動	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
自律神経系および平滑筋	腸管輸送能		マウス	p. o. i. p.	20~50	両投与方法とも影響なし
	摘出回腸	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. または 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	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		マウス	p.o.	<1,000	影響なし	
消化器系	胃液分泌	Shay 法	ラット	i. m.	<10	影響なし
	下痢作用		〃	p. o.	<100	〃
	利胆作用		〃	十二指腸注入	<50	〃
血液	血中コレステロール 血中脂質	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	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		〃	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	〃	p. o.	500 100×5(日)	影響なし
抗腫瘍作用	Ehrlich-リンパ腺		マウス	i. p.	125~500× 4(回)	〃
	リンパ性白血病 L1210		〃	p. o.	〃	〃
	ヒト結腸癌腫 GW77		ハムスター	i. p. p. o. s. c.	50~200× 5(回)	〃
	Rauscher ウイルス白血病		マウス	i. p. p. o. s. c. i. v.	60~120× 3(回)	〃
	形質細胞腫		〃	i. p.	125~250× 4(回)	〃
	Walker 癌腫 256		ラット	〃	200~400× 4(回)	〃

(4) 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³⁸⁾

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

投与後の症状としては、マウスおよびラットの経口および腹腔内投与がほとんど同様であり、行動性低下、歩行失調、腹臥、振せん、反射亢進、流涙および血涙が認められ、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。なお一部の動物の頻死期の所見から、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、行動性低下および衰弱を主とし、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。またマウスおよびラットの5日目で見られた1例ずつの死亡例は鎮静および衰弱が進行し死にいたったものと考えられる。

(2) 反復投与毒性試験³⁶⁾

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 および 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の作用を有することが示唆された。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は認められなかった。

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 および 50mg/kg/日をそれぞれ26週間連続皮下投与した結果、2.5mg/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、12.5mg/kg/日以上投与群では肝障害等の作用を有することが示唆された。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は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験³⁹⁾

マウスでは妊娠第7~12日、ラットでは妊娠9~14日の6日間連続的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た結果、母獣に影響の認められる皮下大量投与群(100mg/kg/日)ではマウス胎仔の骨格とラット出産仔の死亡率に軽度の影響を認めたが、それ以下の量ではマウス及びラットの胎仔の発生と生後の発育に対する影響はないものと結論される。

(4) その他の特殊毒性^{40, 41)}

1) 皮膚刺激性

ウサギの擦過傷皮膚面および無傷皮膚面（体表の10%に相当）に、1%クリームまたはその基剤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、副腎の重量およ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。

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である) 有効成分：該当しない
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：エンペシド [®] クリーム 1% 3年6ヵ月 エンペシド [®] 外用液 1% 2年
3. 貯法・保存条件	エンペシド [®] クリーム 1% 室温で保存すること。 エンペシド [®] 外用液 1% 室温で遮光した気密容器に保存すること。 (本容器は遮断されているが、他の容器に移す場合には、遮光に注意すること。)
4. 薬剤取扱い上の注意点	エンペシド [®] クリーム 1% 該当しない エンペシド [®] 外用液 1% 火気を避けて保存すること。
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	くすりのしおり：有り
(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	該当しない
(3) 調剤時の留意点について	該当しない
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	エンペシド [®] クリーム 1% クリーム（1%）10g×10, 10g×20, 10g×50 エンペシド [®] 外用液 1% 液（1%）10mL×10
7. 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）
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：タオン他

9. 国際誕生年月日

エンペシド[®]クリーム1%

1972年4月21日

エンペシド[®]外用液1%

1972年9月6日

10. 製造販売承認年月日及び

承認番号

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

（旧販売名）エンペシド[®]クリーム（2010年6月30日経過措置期間終了）：1975年8月4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

（旧販売名）エンペシド[®]液（2010年6月30日経過措置期間終了）：1975年8月4日

11. 薬価基準収載年月日

2009年9月25日

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に

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。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
エンペシドクリーム1%	106566401	2655700N1176	620656601
エンペシド外用液1%	106570101	2655700Q2128	620657001

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 大西日子三ほか：バイエル薬品承認時評価資料[クロトリマゾールの規格及び試験方法に関する実験試料] (1972) B066633
- 2) Büchel KH：バイエル薬品承認時評価資料[クロトリマゾールの合成と構造決定] (1969) B066634
- 3) Büchel KH et al. : *Arzneim-Forsch/Drug Res* 22, Nr 8, 1260-1272 (1972) B061520
- 4) 工藤 章ほか：バイエル薬品承認時評価資料[原末並びに1%液剤の経時変化等安定性に関する実験] (1969) B066635
- 5) 工藤 章ほか：基礎と臨床 6(10), 2147-2161 (1972) B061521
- 6) 渡辺昌平：バイエル薬品承認時評価資料[ヒトにおける1%液, クリームの closed patch 試験] (1972) B066636
- 7) 松本忠彦ほか：西日本皮膚科 37(2), 243-252 (1975) B061522
- 8) Van Dersarl JV : *Arch of Dermatol* 113, 1233-1235 (1977) B061557
- 9) 金原武司ほか：皮膚科紀要 67(3, 4), 169-174 (1972) B061523
- 10) 渡辺昌平：皮膚科紀要 67(3, 4), 187-190 (1972) B061524
- 11) 北村公一ほか：西日本皮膚科 34(6), 748-753 (1972) B061525
- 12) 重見文雄：西日本皮膚科 35(5), 609-613 (1973) B061526
- 13) 安江厚子ほか：皮膚科紀要 67(3, 4), 175-178 (1972) B061527
- 14) 尾高達雄ほか：皮膚科紀要 67(3, 4), 181-185 (1972) B061528
- 15) 馬場正次ほか：西日本皮膚科 35(1), 56-58 (1973) B061529
- 16) 名嘉間武男：西日本皮膚科 34(6), 733-740 (1972) B061530
- 17) 西本勝太郎：西日本皮膚科 34(6), 743-744 (1972) B061531
- 18) 松崎統ほか：西日本皮膚科 34(6), 741-742 (1972) B061532
- 19) 田代正昭ほか：西日本皮膚科 34(6), 745-747 (1972) B061533
- 20) Plempel M et al. : *Arzneim-Forsch/Drug Res* 22, Nr 8, 1280-1289 (1972) B061535
- 21) 岩田和夫ほか：日本細菌学雑誌 28(6), 513-520 (1973) B061536
- 22) 山口英世ほか：日本細菌学雑誌 29(2), 379-380 (1974) B061537
- 23) Iwata K et al. : *Sabouraudia* 11, 205-209 (1973) B061538
- 24) Yamaguchi H et al. : *Journal of Electron Microscopy* 22(2), 167-172 (1973) B061539
- 25) 平谷民雄ほか：Chemotherapy 32(11), 829-841 (1984) B061540
- 26) Berg D et al. : *Arzneim-Forsch/Drug Res* 34(I), Nr 2, 139-145 (1984) B061541
- 27) Selwyn S : *Munch Med Wschr* 118(S-1), 49-52 (1976) B061542
- 28) Duhm B et al. : *Arzneim-Forsch/Drug Res* 22, Nr 8, 1276-1287 (1972) B061544
- 29) Patzschke K : *Broad-Spectrum Antimycotic Canesten : Experience and Outlook*, Bayer AG (1975) B061543
- 30) 厚生省薬務局：日本医事新報 No. 2863, 106-120 (1979) B061534
- 31) 金戸洋：応用薬理 7(4), 493-499 (1973) B061545
- 32) Kroneberg G : バイエル薬品承認時評価資料[薬理的スクリーニングテスト] (1970) B066637
- 33) 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

- | | |
|---|---------|
| 34) 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 |
| 35) 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 |
| 36) 枝長正修ほか : 基礎と臨床 7(6), 1340-1368 (1973) | B061546 |
| 37) Robbins GR : バイエル薬品承認時評価資料[腔内耐容性試験]
(1973) | B066641 |
| 38) 枝長正修ほか : 基礎と臨床 7(6), 1333-1339 (1973) | B061547 |
| 39) 浜田佑二ほか : 基礎と臨床 7(3), 359-367 (1973) | B061548 |
| 40) Tettenborn D : Arzneimittel-Forsch/Drug Res 22, Nr 8,
1272-1276 (1972) | B061549 |
| 41) Hoffman K : バイエル薬品承認時評価資料[家兔皮膚ならびに
眼に対する刺激反応] (1969) | B066642 |

2. その他の参考文献

特になし

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、クリーム剤または外用液は 60 カ国以上で販売されている（2016 年 9 月現在）。

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。

効能又は効果

下記の皮膚真菌症の治療

1. 白癬：足部白癬（汗泡状白癬，趾間白癬），頑癬，斑状，小水疱性白癬
2. 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
3. 癬風

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（2017 年 4 月現在）

国名	イギリス
会社名	イギリス バイエル plc 社
販売名	Canesten Cream
剤形規格	クリーム・クロトリマゾール 1%含有
発売年	1988 年
効能又は効果	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，および亀頭炎.
用法及び用量	1 日 2～3 回患部に塗布

国名	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，およ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.
用法及び用量	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

本邦における使用上の注意「妊娠，産婦，授乳婦等への使用」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。

妊娠，産婦，授乳婦等への使用

妊婦（3 ヶ月以内）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。〕

	分類
オーストラリア分類	A (2017年4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

その他の関連資料

特になし



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://bayer.co.jp/byl>

L. JP. MKT. CH. 04. 2017. 0284

資料記号 EMP-17-9001