2025年10月改訂（改訂第10版）

日本標準商品分類番号
872655

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．

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･････････ 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項
   (1) 承認条件 ･････････････････････････ 1
   (2) 流通・使用上の制限事項･････････････ 1
6. RMP の概要･･････････････････････････････ 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）又は本質 ････････････････ 2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 ････････････ 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，定量法 ････････････ 4

Ⅳ．製剤に関する項目

1. 剤　形
   (1) 剤形の区別 ･････････････････････････ 5
   (2) 製剤の外観及び性状･････････････････ 5
   (3) 識別コード ･････････････････････････ 5
   (4) 製剤の物性 ･････････････････････････ 5
   (5) その他 ･････････････････････････････ 5
2. 製剤の組成
   (1) 有効成分（活性成分）の含量
       及び添加剤 ･････････････････････････ 5
   (2) 電解質等の濃度 ･････････････････････ 5
   (3) 熱量 ･･･････････････････････････････ 5
3. 添付溶解液の組成及び容量 ････････････････ 5
4. 力価 ････････････････････････････････････ 5
5. 混入する可能性のある夾雑物 ･･････････････ 5
6. 製剤の各種条件下における安定性 ･･････････ 6
7. 調製法及び溶解後の安定性 ････････････････ 6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ･････ 6
9. 溶出性 ･･････････････････････････････････ 6
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 ･････････････ 6
    (2) 包装･･･････････････････････････････ 7
    (3) 予備容量･･･････････････････････････ 7
    (4) 容器の材質･････････････････････････ 7
11. 別途提供される資材類 ････････････････････ 7
12. その他･･･････････････････････････････････ 7

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果 ････････････････････････････ 8
2. 効能又は効果に関連する注意 ･･････････････ 8
3. 用法及び用量
   (1) 用法及び用量の解説 ･････････････････ 8
   (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠･･････････ 8
4. 用法及び用量に関連する注意 ･･････････････ 8
5. 臨床成績
   (1) 臨床データパッケージ ････････････････ 8
   (2) 臨床薬理試験 ･･･････････････････････ 8
   (3) 用量反応探索試験 ････････････････････ 8
   (4) 検証的試験 ･････････････････････････ 9
   (5) 患者・病態別試験 ････････････････････ 11
   (6) 治療的使用 ･････････････････････････ 11
   (7) その他 ･････････････････････････････ 11

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 ･･････････････････････････････ 12
2. 薬理作用
   (1) 作用部位・作用機序 ･････････････････ 12
   (2) 薬効を裏付ける試験成績 ･････････････ 13
   (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 ･････････････････････････････ 16
   (4) 食事・併用薬の影響 ･････････････････ 16
2. 薬物速度論的パラメータ
   (1) 解析方法 ･･･････････････････････････ 16
   (2) 吸収速度定数 ･･･････････････････････ 16
   (3) 消失速度定数 ･･･････････････････････ 16
   (4) クリアランス ･･･････････････････････ 16
   (5) 分布容積 ･･･････････････････････････ 16
   (6) その他 ･････････････････････････････ 16
3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法 …… 16
(2) パラメータ変動要因 …… 16
4. 吸　収 …… 16
5. 分　布
(1) 血液－脳関門通過性 …… 17
(2) 血液－胎盤関門通過性 …… 17
(3) 乳汁への移行性 …… 17
(4) 髄液への移行性 …… 17
(5) その他の組織への移行性 …… 17
(6) 血漿蛋白結合率 …… 17
6. 代　謝
(1) 代謝部位及び代謝経路 …… 17
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種，寄与率 …… 17
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 …… 17
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比，存在比率 …… 17
7. 排　泄 …… 17
8. トランスポーターに関する情報 …… 18
9. 透析等による除去率 …… 18
10. 特定の背景を有する患者 …… 18
11. その他 …… 18

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 …… 19
2. 禁忌内容とその理由 …… 19
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 19
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 19
5. 重要な基本的注意とその理由 …… 19
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 …… 19
(2) 腎機能障害患者 …… 19
(3) 肝機能障害患者 …… 19
(4) 生殖能を有する者 …… 19
(5) 妊婦 …… 19
(6) 授乳婦 …… 19
(7) 小児等 …… 19
(8) 高齢者 …… 19
7. 相互作用
(1) 併用禁忌とその理由 …… 19
(2) 併用注意とその理由 …… 19
8. 副作用
(1) 重大な副作用と初期症状 …… 20
(2) その他の副作用 …… 20
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 21
10. 過量投与 …… 21
11. 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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験
(1) 薬効薬理試験 …… 22
(2) 安全性薬理試験 …… 22
(3) その他の薬理試験 …… 23
2. 毒性試験
(1) 単回投与毒性試験 …… 23
(2) 反復投与毒性試験 …… 24
(3) 遺伝毒性試験 …… 24
(4) がん原性試験 …… 24
(5) 生殖発生毒性試験 …… 24
(6) 局所刺激性試験 …… 24
(7) その他の特殊毒性 …… 25

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 …… 26
2. 有効期間 …… 26
3. 包装状態での貯法 …… 26
4. 取扱い上の注意
5. 患者向け資材 …… 26
6. 同一成分・同効薬 …… 26
7. 国際誕生年月日 …… 26
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 …… 26
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 …… 27
10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 …… 27
11. 再審査期間 …… 27
12. 投薬期間制限に関する情報 …… 27
13. 各種コード …… 27
14. 保険給付上の注意 …… 27

ⅩⅠ. 文　献

1. 引用文献 …… 28
2. その他の参考文献 …… 28

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 …… 29
2. 海外における臨床支援情報 …… 30

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) 粉砕 …… 31
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 …… 31
2. その他の関連資料 …… 31

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) 10μg/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）

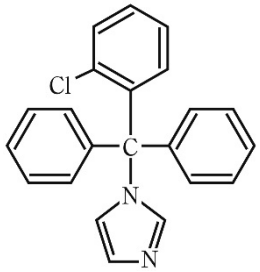
(2) 洋　名（命名法）

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：$C_{22}H_{17}ClN_2$
分子量：344.84

５．化学名（命名法）又は本質

1-[(2-Chlorophenyl)(diphenyl)methyl]-1*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

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 λmax 261nm（$E^{1\%}_{1cm}$ 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

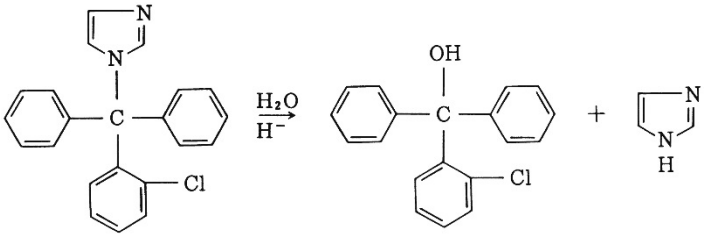
（参考）光安定性試験

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

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 含有	1mL 中日局クロトリマゾール 10mg 含有
添加剤	モノステアリン酸ソルビタン，ポリソルベート 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	マクロゴール 400

(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	該当資料なし

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 ○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 ○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 ○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 日 2～3 回患部に塗布する．
(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 2～3 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	該当資料なし

(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)].

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	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．脱落例は本剤群で 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． 主要評価 3 病型を一括した各薬剤の有効率は，本剤群が 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%及びプラセボに比べ有意差が認められた（Wilcoxon の順位和検定：いずれも $p<0.05$）． 乳児寄生菌性紅斑に対する有効率は，本剤群が 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%及びプラセボに比べ有意差が認められた（Wilcoxon の順位和検定：いずれも $p<0.05$）． カンジダ性間擦疹に対する有効率は，本剤群が 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%の有効率はプラセボに比べ有意差が認められたが，ピマリシン軟膏 2%に比べ有意差は認められなかった（Wilcoxon の順位和検定：それぞれ $p<0.05$，$p=0.05$）． カンジダ性指間糜爛症に対する有効率は，本剤群が 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%及びプラセボに比べ有意差が認められた（Wilcoxon の順位和検定：いずれも $p<0.05$）． 副次評価 菌陰性化率 <table><tr><th>群</th><th>菌陰性化率%</th></tr><tr><td>本剤群</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></table>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：いずれも $p<0.001$）．

	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. 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），一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)].

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）. 症例数 ／ 2 週間治療終了時 ／ 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 2 週間治療終了時 ／ 4 週間治療終了時 本剤群 ／ 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） 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，指間糜爛症，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)

	カンジダ症		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% (52/89)	85.7% (54/63)	100% (4/4)	70.5% (110/156)

	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	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)]

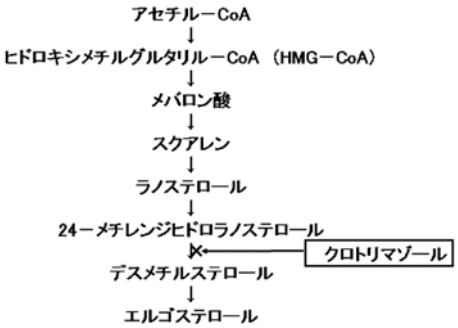
1）直接的真菌細胞膜障害作用（高濃度域）

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．

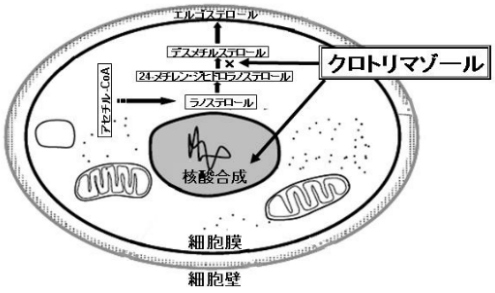
2）エルゴステロール合成阻害作用（低濃度域）

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 0.1～4μg/mL の低い MIC を示し，また残りの 3%に対して 4～10μg/mL の MIC を示した.10μg/mL 以上の MIC を示したものは1%以下(*Madurella* 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，10μg/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[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	＞10～100μg/mL
Trichomonas foetus	100μg/mL
Trichomonas gallinae	100μg/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[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	1～3μg/mL
Streptococci	0.75～30μg/mL
Bacteroides	2～16μg/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 4～8 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）[8)]

種名，（　）は株数	Clotrimazole の MIC（μg/mL）	
	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) *krusei*	1	
(166) *tropicalis*	1	
(48) *pseudotropicalis*	0.08-0.1	平均 4
(12) *utilis*	1	
(9) *parapsilosis*	1	
(1) *guillermondii*	1	
Histoplasma		
(20) *capasulatum*	0.08-1	1
Cryptoccoccus		
(24) *neoformans*	1-4-＞10	4-＞10
Coccidioides		
(31) *immitis*	0.08-0.1-1	1
Paracoccidioides		
(16) *brasiliens*	1-4-10	4
Nocardia		
(2) *asteroides*	4-10	20
(10) *brasiliensis*	10	20

種名，（　）は株数	Clotrimazole の MIC（μg/mL）	
	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

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

(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}C－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（0.001μg／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 200cm^2 に ^{14}C－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（0.001μg／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－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/cm^3）

エンペシド®外用液 1%

健康成人の前腕手掌側皮膚 200cm^2 に ^{14}C－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/cm^3）

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

(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　該当資料なし

(2) 排泄率[17)]

エンペシド投与後の吸収・排泄

対　　象	使用薬剤	投与法 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, 又はクリーム 0.8g を無傷又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. 尿中排泄はクリームでは5日間で投与量の 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).	放射活性 0.001μg/mL 血清

(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

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	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、びらん	皮膚炎

エンペシド®外用液 1%

11.2 その他の副作用

	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

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

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
中枢神経系	一般行動 19), 20)		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 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
	協調運動 19), 21)	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 21)	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 21)	電気ショック	〃	〃	＜1,000	影響なし
		Cardiazol ショック			＜1,000	
	鎮痛効果 19)	電気刺激法	〃	i.p.	500	両方とも影響なし
		Randall-Selitto 法				
	催眠作用 19), 21)	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 19)		〃	〃	100	影響なし
				i.p.	100	軽度体温下降
呼吸及び循環器系	呼吸 19)		ウサギ	i.p.	50～100	影響なし
	血圧 19), 21)		ウサギ	i.p.	50～100	〃
		実験的高血圧運動	ラット	p.o.	＜100	〃
	ECG 19)	第Ⅱ誘導法	ウサギ	i.p.	50～100	〃
	心運動 19)	八木－Clark 法	蛙	in situ	$＜10^{-3}$M	10^{-3}M で運動抑制
自律神経系及び平滑筋	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
	摘出回腸 19), 21)	マグヌス法	ウサギ	*in vitro*		$5×10^{-4}$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 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 の前処置により抑制
	散瞳作用 21)		マウス	p.o.	＜1,000	影響なし

	観察項目	実験方法	実験動物	投与法	投与量 (mg/kg)	結果
消化器系	胃液分泌 [21]	Shay 法	ラット	i.m.	＜10	影響なし
	下痢作用 [21]		〃	p.o.	＜100	〃
	利胆作用 [21]		〃	十二指腸注入	＜50	〃
血液	血中コレステロール 血中脂質 [21]	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 [21), 22]	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 [23]		〃	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 [19]	西風法 Reitman-Frankel 法	〃	p.o.	500 100×5(日)	影響なし
抗腫瘍作用	Ehrlich-リンパ腺癌 [24]		マウス	i.p.	125～500×4(回)	〃
	リンパ性白血病 L1210 [24]		〃	〃 p.o.	〃	〃
	ヒト結腸癌腫 GW77 [24]		ハムスター	i.p. p.o. s.c.	50～200×5(回)	〃
	Rauscher ウイルス白血病 [24]		マウス	i.p. p.o. s.c. i.v.	60～120×3(回)	〃
	形質細胞腫 [24]		〃	i.p.	125～250×4(回)	〃
	Walker 癌腫 256 [24]		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 [25]

1) LD_{50}

動物種	投与経路	♂ (mg/kg)	♀ (mg/kg)
dd 系 マウス (体重 20～25g)	経　口 腹腔内 皮　下	960(775～1,189) 347(308～391) ＞10,000	958(757～1,191) 347(308～391) ＞10,000
Wistar King 系 ラット (体重 100～136g)	経　口 腹腔内 皮　下	1,080(880～1,320) 461(392～542) ＞10,000	1,032(833～1,262) 445(377～525) ＞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 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/日以上の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 [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

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	**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
24) 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
26) 浜田佑二他: 基礎と臨床. 1973; 7: 359-367 B061548
27) Tettenborn D.: Arzneim－Forsch.1972; 22: 1272-1276 (PMID:4678387) B061549

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

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，及び亀頭炎．
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，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）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

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/

(202510) EMP(EP)

CH-20251015-04