

## 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

口腔カンジダ症治療剤

**エンペシド<sup>®</sup>トローチ 10mg**

(クロトリマゾールトローチ)

**Empecid<sup>®</sup>Troche**

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・発売年月日	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） 発売年月日：1999年7月15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・コンタクトセンター  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 <a href="https://pharma-navi.bayer.jp/">https://pharma-navi.bayer.jp/</a>

本 IF は 2013 年 9 月改訂（第 6 版）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 ..... 4

## IV. 製剤に関する項目

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

8. 溶出性 ..... 7
9. 生物学的試験法 ..... 7
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 7
11. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 7
12. 力 価 ..... 7
13. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 7
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ..... 7
15. 刺激性 ..... 7
16. その他 ..... 7

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 8
2. 用法及び用量 ..... 8
3. 臨床成績
  - (1) 臨床データパッケージ ..... 8
  - (2) 臨床効果 ..... 8
  - (3) 臨床薬理試験 ..... 8
  - (4) 探索的試験 ..... 8
  - (5) 検証的試験 ..... 9
  - (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 ..... 12
  - (3) 作用発現時間・持続時間 ..... 12

## 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 ..... 13
  - (2) 最高血中濃度到達時間 ..... 13
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 ..... 13
  - (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 ..... 14
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	16
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
<b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b>	
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	18
(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	19
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	20
9. 高齢者への投与	20
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	20
11. 小児等への投与	20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
13. 過量投与	20
14. 適用上の注意	21
15. その他の注意	21
16. その他	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 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	22
(2) 副次的薬理試験	22
(3) 安全性薬理試験	22
(4) その他の薬理試験	24
2. 毒性試験	
(1) 単回投与毒性試験	24
(2) 反復投与毒性試験	24
(3) 生殖発生毒性試験	24
(4) その他の特殊毒性	24

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	25
2. 有効期間又は使用期限	25
3. 貯法・保存条件	25
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	25
(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)	25
(3) 調剤時の留意点について	25
5. 承認条件等	25
6. 包装	25
7. 容器の材質	25
8. 同一成分・同効薬	25
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	26
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	26
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	26
14. 再審査期間	26
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	26
16. 各種コード	26
17. 保険給付上の注意	26

## XI. 文献

1. 引用文献	27
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	29
----------	----

# 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。

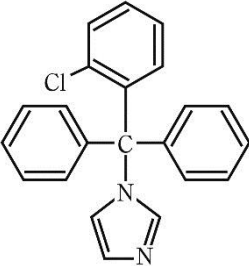
日本においては、バイエル薬品株式会社が 1996 年 2 月に厚生省薬務局研究開発振興課より、クロトリマゾール・トローチを HIV 感染症患者の随伴症状である口腔カンジダ症の治療薬として開発するよう要請をうけ、同年 4 月に開発を決定した。1997 年 3 月には希少疾病用医薬品の指定をうけ 1998 年 10 月には米国での申請資料で承認申請を行い、エイズ医薬品調査会で審議され 1999 年 6 月 11 日に承認を得て発売された。その後、10 年間の再審査期間を経て、2009 年 9 月に再審査申請を行い 2011 年 9 月当局より「承認拒否事由のいずれにも該当しない」との再審査結果が通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

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・製剤学的特性

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。
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。
3. 本剤は口腔内での局所適用を目的としたトローチ剤であり、既存の経口抗真菌剤と比較して 1 日投与量及び血中移行量も少ないことから、併用薬との重大な相互作用の起こる可能性は低いと考えられる。
4. 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、十分な臨床効果及び安全性が期待される。
5. 承認までの米国臨床試験及び国内臨床試験では、174 例中 14 例（8.0%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は嘔気 6 件（3.4%）、嘔吐 3 件（1.7%）、血清中肝酵素上昇 3 件（1.7%）等であった。（承認時）  
製造販売後臨床試験及び使用成績調査では、27 例中 1 例（3.7%）に副作用が認められ、その副作用は腹痛であった。  
（再審査終了時）

## 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
(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 <sub>22</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> 分子量 : 344.84
5. 化学名(命名法)	1-[(2-Chlorophenyl)(diphenyl)methyl]-1H-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

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

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

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 $\lambda_{\max}$  261nm (E 1% 19.1) 1cmを示した。

#### 2. 有効成分の

各種条件下における安定性

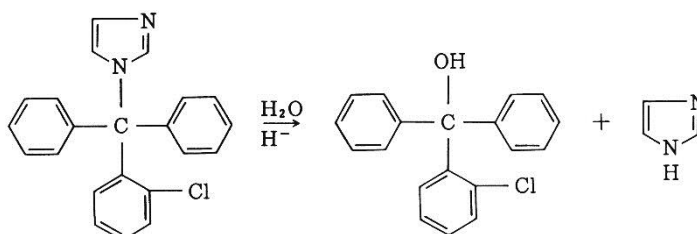
##### 1) 安定性試験成績

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

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。

・炎色反応



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

口腔内

(2) 剤形の区別, 外観及び性状

区別：トローチ剤

外観及び性状：

販売名	エンベシドトローチ 10mg		
外形	下面	上面	側面
			
直径 (mm)	15.9		
厚さ (mm)	4.0		
重さ (g)	1.0		
色	白色～微黄白色		

(3) 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)

(4) 識別コード

LU

(5) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

該当しない

(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

1錠中, 日局クロトリマゾール 10mg 含有。

(2) 添加物

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

(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

5. 製剤の

各種条件下における安定性<sup>5)</sup>

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 ヶ月間安定であった。

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 ヶ月、加湿条件下で 12 ヶ月間試験で安定であった。

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 ヶ月	顕著な変化は認められず安定であった。	
	25℃	白色ポリエチレン容器	60 ヶ月		
		白色ポリエチレン容器	60 ヶ月		
		白色ポリエチレン容器	60 ヶ月		
苛酷 試験	温度	50℃	白色ポリエチレン容器	3 ヶ月	顕著な変化は認められず安定であった。
		45℃	白色ポリエチレン容器	3 ヶ月	
		40℃	白色ポリエチレン容器	3 ヶ月	
	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。
					25℃/60%RH
		30℃/80%RH	白色ポリエチレン容器	12 ヶ月間	顕著な変化は認められず安定であった。
	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 時間で錠剤がわずかに着色し、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)

結果；本品は包装形態で室温保存するとき，長期間安定であると考えられた。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化

(物理化学的变化)

該当資料なし

8. 溶出性	該当資料なし
9. 生物学的試験法	該当資料なし
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	薄層クロマトグラフィー
11. 製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー
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	特になし
15. 刺激性	該当資料なし
16. その他	本品は光によって変化する.

## 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）

#### 効能・効果に関連する使用上の注意

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

### 2. 用法及び用量

#### 用法・用量

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。

#### 用法・用量に関連する使用上の注意

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。

### 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<sup>1), 2)</sup>

米国での臨床試験		国内での臨床試験	
有効性評価対象 57例		集計対象症例 8例	
有効以上	28例 (49.1%)	臨床改善	5/6例
やや有効以上	55例 (96.5%)	真菌学的効果：消失	5/5例

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，本剤1日2～5回投与した比較試験を含む臨床試験で，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。<sup>1)</sup> また，国内ではHIV感染者における口腔カンジダ症8例において本剤10mg錠1回1錠，1日5回口腔内投与して14日間の試験が実施された。その結果，集計対象症例での臨床改善度は5/6例，真菌学的効果は，消失率5/5例であった。<sup>2)</sup>

#### (3) 臨床薬理試験

#### 忍容性試験<sup>3)</sup>

健康成人6例を対象に，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）

#### (4) 探索的試験

#### 用量反応探索試験<sup>4)</sup>

口腔カンジダ症患者17例を対象に8例に10mg及び9例に50mgのトローチ剤を，15～20分間かけて口腔内で溶解させ，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).」

## (5) 検証的試験<sup>5)</sup>

### 1) 無作為化二重盲検比較試験

口腔カンジダ症患者 30 例を対象に、15 例にクロトリマゾール 10mg トローチ、15 例にプラセボトローチを 15~20 分間かけて口腔内で溶解させ、1日5回14日間投与し、有効性を比較検討した。

有効性評価対象例は薬剤投与群：11例、プラセボ群：11例であった。

薬剤投与群の総合評価は良好で、著効：5例、有効：1例、やや有効：3例であり、2例は無効であった。一方プラセボ群では11例中10例において総合評価は無効であった。

薬剤投与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、口内疼痛がみられた。

クロトリマゾール10mg トローチはプラセボトローチに比べ有意差を認める効果 ( $p=0.002$ , Fisher exact test) と良好な忍容性が認められた。

(外国人データ)

### 2) 比較試験

該当資料なし

### 3) 安全性試験

該当資料なし

(参考)

使用成績調査の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。<sup>2)</sup>

(本剤は投与期間を原則として 14 日間とすること)

### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(参考)

肝機能障害を合併した症例は使用成績調査の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。<sup>2)</sup>

小児 (15 歳未満) の症例は使用成績調査の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。<sup>2)</sup>

(本剤は低出生体重児、新生児、乳児、幼児また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) は使用成績調査の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。<sup>2)</sup>

妊産婦の症例は使用成績調査の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。<sup>2)</sup>

(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)

(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)

使用成績調査<sup>2)</sup>

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。

市販後臨床試験<sup>2)</sup>

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試験の概要

1) の項の市販後臨床試験<sup>2)</sup>(上記)を参照

## 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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序 <sup>6)~13)</sup>

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）

**作用部位**

真菌細胞の細胞膜，核膜等の膜系構造のリン脂質分子に結合し，その透過性を変化させる．

**作用機序**

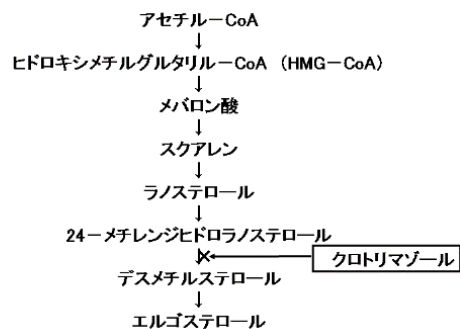
1) 直接的真菌細胞膜障害作用（高濃度域）

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．

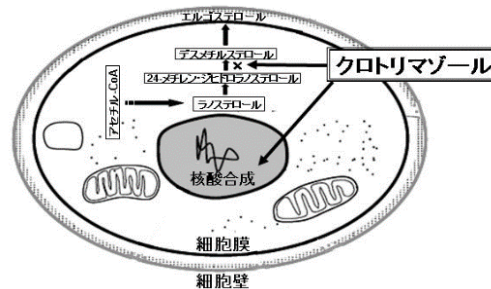
2) エルゴステロール合成阻害作用（低濃度域）

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<sup>14), 15)</sup>

*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 grabrata</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) <sup>1)</sup>	1.5 (0.061) <sup>1)</sup>	20 (0.255) <sup>1)</sup>	200 (未測定) <sup>1)</sup>	
<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), <sup>1)</sup> 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薬物動態に関する項目」参照)

## 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
  - (2) 最高血中濃度到達時間
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>2), 16)</sup>

該当資料なし

約1時間～1.5時間

### 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%の増加および見かけ上の $t_{1/2}$ 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

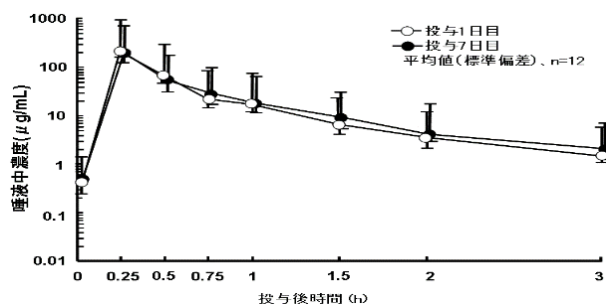
##### クロトリマゾール血中薬物動態パラメータ

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;  $AUC_{0-\infty}$ , 投与7日目;  $AUC_{0-3}$

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 $\mu$ 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 $\mu$ g/mL(投与7日目)と*Candida*属主要菌種に対するMICと同程度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 $\mu$ g/mL, 0.052～0.198 $\mu$ 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 $\mu$ 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) ( $\mu$ g/mL)	最小-最大 ( $\mu$ g/mL)	幾何平均(標準偏差) ( $\mu$ g/mL)	最小-最大 ( $\mu$ 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、反復投与後のクロトリマゾール及び非活性代謝物BAY c 1519(carbinol 体)の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)

- |                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| (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  |
| <b>2. 薬物速度論的パラメータ</b>                |   |
| (1) 解析方法                             | 該当資料なし  |
| (2) 吸収速度定数                           | <p>該当資料なし<br/>(参考)</p> <p>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)<sup>17)</sup></p> |
| (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  |
| <b>3. 吸収</b>                         | 吸収部位：胃腸管 <sup>17)</sup>   |

4. 分 布

- (1) 血液－脳関門通過性
- (2) 血液－胎盤関門通過性
- (3) 乳汁への移行性
- (4) 髄液への移行性
- (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

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)<sup>17)</sup>

5. 代 謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>17)</sup>

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 (CYP450 等) の分子種<sup>18)</sup>

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  $K_i$  値は  $0.15 \mu M$  ( $50.2 \mu g/mL$ ) 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

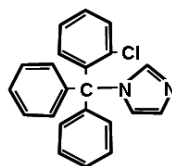
- (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

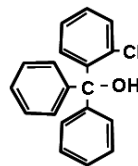
(参考：外国人データ)

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。<sup>17), 19)</sup>

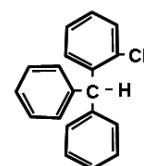
ヒトにおけるクロトリマゾールの代謝物



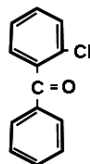
クロトリマゾール



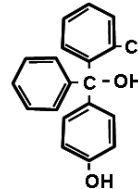
BAY c 1519  
2-Chlorophenyl-bis-phenyl-methanol



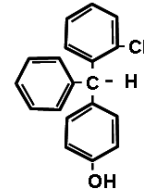
2-Chlorophenyl-bis-phenyl-methane



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。

(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	
(1) 排泄部位及び経路	<p>該当資料なし  (参考：外国人データ)  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。<sup>17)</sup></p>
(2) 排泄率	<p>該当資料なし  (参考)  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)<sup>17)</sup></p>
(3) 排泄速度	<p>該当資料なし  (参考)  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)<sup>17)</sup></p>
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	腹膜透析，血液透析，直接血液灌流：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

**効能・効果に関連する使用上の注意**  
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。

4. 用法及び用量に関連する  
使用上の注意とその理由

**用法・用量に関連する使用上の注意**  
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。

5. 慎重投与内容とその理由

**慎重投与** (次の患者には慎重に投与すること)  
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

6. 重要な基本的注意と  
その理由及び処置方法

**重要な基本的注意**  
本剤は 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。]

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

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<sup>20)</sup>**

肝移植後の男性患者 1 例において、タクロリムス水和物 6mg 1 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) 副作用の概要<sup>2)</sup>

承認時までの米国臨床試験及び国内臨床試験では、174 例中 14 例 (8.0%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められ、主な副作用は嘔気 6 件 (3.4%), 嘔吐 3 件 (1.7%), 血清中肝酵素上昇 3 件 (1.7%) 等であった。  
(承認時)

製造販売後臨床試験及び使用成績調査では、27 例中 1 例 (3.7%) に副作用が認められ、その副作用は腹痛であった。(再審査終了時)

### (2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

### (3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1~5%未満	頻度不明
肝 臓	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 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		痒痒

### (4) 項目別副作用発現頻度 及び臨床検査値異常一覧<sup>2)</sup>

#### 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<sup>2)</sup>

	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)

(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

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 女 12	0 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 80歳以上	0(0.0) 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)
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)

[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 (%)
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）]

(6) 薬物アレルギーに対する  
注意及び試験法

該当資料なし

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

**妊娠，産婦，授乳婦等への使用**

(1) 妊娠（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。  
[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない.]

(2) 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ので，授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが，やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。

11. 小児等への投与

**小児等への投与**

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない.]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

**徴候，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。

**処置：**本剤の投与を中止し，対症療法を行う。

(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①<sup>21)</sup>**

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②<sup>22)</sup>**

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、過度の傾眠およ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③<sup>23)</sup>**

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。

**14. 適用上の注意**

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。

**15. その他の注意**

**その他の注意**  
(1) 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) 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。

**16. その他**

特になし

## 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

「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	投与法	投与量 (mg/kg)	結果
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
	Tedeschi 法	"	"	<1,000	"
鎮静作用	率引力試験	"	"	<1,000	中等度の鎮静作用あり
					電気ショック
抗痙攣作用	Cardiazol ショック	"	"	<1,000	影響なし
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
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	ウサギ	i. p.	50~100	"
		実験的高血圧運動	ラット	p. o.	<100
	E C G	第Ⅱ誘導法	ウサギ	i. p.	50~100
心運動	八木-Clark 法	蛙	in situ	<10 <sup>-3</sup> M	10 <sup>-3</sup> 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.	20~500	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 <sup>-4</sup> M 以上で自発能抑制, また5×10 <sup>-4</sup> M の前処置で Ach. または BaCl <sub>2</sub> による収縮を抑制
			モルモット	"		3×10 <sup>-7</sup> g/mL 以上で nicotine, Ach., histamine, BaCl <sub>2</sub> 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 <sup>-4</sup> M 以上で自発運動の抑制また Ach., BaCl <sub>2</sub> による収縮に対し 5×10 <sup>-4</sup> 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	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
血液・尿検査	血球分類, 尿分析	サル	膈内投与	2.5g/動物×13 (週)	影響なし	
肝機能	BSP 排泄能 GOT, GPT	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	腫瘍重量指数/生存時間指数/副作用	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

特になし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>24)</sup>

クロトリマゾールのLD<sub>50</sub>値

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

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いたったものと考えられる。

(2) 反復投与毒性試験

5週間の反復投与毒性試験は、ラット背部にクロトリマゾール12.5、50、200、800及び3,200mg/kg/日をそれぞれ連続皮下して実施した。その結果、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。

26週間の反復投与毒性試験は、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/日をそれぞれ連続皮下投与して実施した。その結果、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。

(3) 生殖発生毒性試験<sup>25)</sup>

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、胎児および出生児に特異な所見は認められなかった。

(4) 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	該当しない（処方箋医薬品以外の医薬品）
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：5年（外箱に表示）
3. 貯法・保存条件	室温，気密容器で保存すること
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	特になし
(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）	くすりのしおり：有り
(3) 調剤時の留意点について	特になし
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	エンペシドトローチ 10mg バラ包装 70錠
7. 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
8. 同一成分・同効薬	同一成分：なし 同効薬：アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール・カプセル ヤンセンファーマ（イトリゾールカプセル 50） ミコナゾール・ゲル 持田製薬（フロリードゲル経口用 2%）
9. 国際誕生年月日	1983年6月17日
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	製造販売承認年月日：2008年11月27日 承認番号：22000AMX02420000 注）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

11. 薬価基準収載年月日

薬価基準収載日：2009年9月25日  
注) 旧販売名 エンペシドトローチ  
薬価基準収載日：1999年6月11日  
経過措置期間終了：2010年6月30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

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

14. 再審査期間

10年(1999年6月11日～2009年6月10日)

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。

16. 各種コード

販売名 エンペシドトローチ 10mg	HOT(13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
バラ包装/70錠/1瓶	1115000010102	6290700E1031	621150001

17. 保険給付上の注意

希少疾病用医薬品

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) バイエル薬品社内資料「エンペシドトローチ 臨床試験概要」: 臨床試験概要(1998) B074603
- 2) バイエル薬品社内資料「エンペシドトローチ再審査申請概要」: 再審査申請概要(2009) B074604
- 3) バイエル薬品社内資料「Clotrimazole lozenges : Saliva concentration and tolerance after one and five administrations to test subject」(1975) B066645
- 4) バイエル薬品社内資料「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
- 5) バイエル薬品社内資料「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
- 6) Plempel M : *Arzneimittelfor* 22(8), 1280-1289(1972) B061535
- 7) 岩田和夫 : *日本細菌学* 28(6), 513-520(1973) B061536
- 8) 山口英世 : *日本細菌学* 29(2), 379-385(1974) B061537
- 9) Iwata K : *Sabouraudia* 11(3), 205-209(1973) B061538
- 10) 山口英世 : *J Elec Microsc* 22(2), 167-172(1973) B061539
- 11) 平谷民雄 : *Chemotherapy* 32(11), 829-841(1984) B061540
- 12) Berg D : *Arzneimittelfor* 34(I)(2), 139-146(1984) B061541
- 13) Selwyn S : *Mun Med Woch* 118(suppl 1), 49-52(1976) B061542
- 14) バイエル薬品社内資料「[薬効薬理 (*in vitro*)]」(1994) B066648
- 15) バイエル薬品社内資料「In vitro Growth Studies with Different Candida-Species in a Clotrimazole Containing Saliva/Yeast-Nitrogen-Base Compound-Medium」(1996) B066649
- 16) バイエル薬品社内資料「[薬物動態]」(1996) B066650
- 17) Duhm B : *Postgra Med J sup*, 13-16(1974) B061564
- 18) Maurice M : *FASEB J* 6, 752-758(1992) B061565
- 19) OSPAR Commission 「clotrimazole」, 5-13(2005) B074577
- 20) Mieles L : *Transplan* 52(6), 1086-1087(1991) B061566
- 21) Bewick M et al. : *Portgrad Med J* 50(July S1), 34-38 (1974) B086470
- 22) Cartwright RY et al. : *British Med J* 6, 351(1972) B086471
- 23) Crompton GK et al. : *Brit J Dis Chest* 67(4), 301-307 (1973) B086472
- 24) 枝長正修 : *基礎と臨床* 7(6), 1333-1339(1973) B061547
- 25) 浜田佑二 : *基礎と臨床* 7(3), 359-367(1973) B061548

### 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

海外では発売されていない（2019年9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海外情報

An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

オーストラリア分類：該当なし（2019年10月）

（参考）An Australian categorisation of clotrimazole cream and vagina is A.

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

なお、本剤の国内における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

#### 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠（3ヵ月以内）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。  
[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない.]
- (2) 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ので、授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。

### XIII. 備 考

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/>

2019年11月作成  
(201911) EMP(K0)

L. JP. MKT. CH. 11. 2019. 1740