

審査報告書

平成 18 年 1 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	ウィンダム軟膏、 軟膏、 軟膏、 コザックエース軟膏、ゼスパート軟膏 ウィンダムクリーム、 クリーム、 クリーム、コザックエースクリーム、ゼスパートクリーム ウィンダム液、 液、 液、コザ ックエース、ゼスパート
[一般名]	ラノコナゾール
[申請者]	日本農薬株式会社
[申請年月日]	平成 1 5 年 7 月 3 日
[申請区分]	一般用医薬品 区分 (2)
[特記事項]	特になし
[審査担当部]	一般薬等審査部

マスキングされた販売名については、商標権に抵触するため、それぞれ「ピロエース L A 軟膏」、「オールワン軟膏」、「ピロエース L A クリーム」、「オールワンクリーム」、「ピロエース L A 液」、「オールワン液」に変更された。

審査結果

平成 18 年 1 月 17 日作成

- [販売名] ウィンダム軟膏、XXXXXXXXXX軟膏、XXXXXXXXXX軟膏、
コザックエース軟膏、ゼスパート軟膏
ウィンダムクリーム、XXXXXXXXXXクリーム、XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXXクリーム、コザックエースクリーム、ゼスパートクリーム
ウィンダム液、XXXXXXXXXX液、XXXXXXXXXX液、コザ
ックエース、ゼスパート
- [一般名] ラノコナゾール
- [申請者名] 日本農薬株式会社
- [申請年月日] 平成 15 年 7 月 3 日
- [成分・分量] 100 g 中ラノコナゾール 1 g を含有する軟膏剤
100 g 中ラノコナゾール 1 g を含有するクリーム剤
100 mL 中ラノコナゾール 1 g を含有する液剤

[審査結果]

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで一般用医薬品として承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付すことが適当であると判断した。

[効能・効果] みずむし、いんきんたむし、ぜにたむし

[用法・用量] 1 日 1 回、適量を患部に塗布してください。

承認条件

承認後、少なくとも 3 年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告

平成 18 年 1 月 17 日

1. 品目の概要

- [販売名] ウィンダム軟膏、XXXXXXXXXX軟膏、XXXXXXXXXX軟膏、
コザックエース軟膏、ゼスパート軟膏
ウィンダムクリーム、XXXXXXXXXXクリーム、XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXXクリーム、コザックエースクリーム、ゼスパートクリーム
ウィンダム液、XXXXXXXXXX液、XXXXXXXXXX液、コザ
ックエース、ゼスパート
- [申請者] 日本農薬株式会社
- [申請年月日] 平成 15 年 7 月 3 日
- [成分・分量] 100 g 中ラノコナゾール 1 g を含有する軟膏剤
100 g 中ラノコナゾール 1 g を含有するクリーム剤
100 mL 中ラノコナゾール 1 g を含有する液剤
- [申請時の効能・効果] みずむし、いんきんたむし、ぜにたむし
- [申請時の用法・用量] 1 日 1 回、適量を患部に塗布してください。

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本品目については、専門協議における議論を踏まえ、医薬品医療機器総合機構(以下、「総合機構」という。)において審査がなされている。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本品は、イミダゾール系のラノコナゾールを有効成分とする抗菌薬であり、日本農薬株式会社が創製した化合物である。

本邦において、ラノコナゾール製剤は日本農薬株式会社、住化ファインケム株式会社及び株式会社ツムラにより、まず医療用医薬品として共同開発が行われ、ラノコナゾールを 1%含有するクリーム剤及び液剤が平成 6 年 7 月に用法・用量を「1 日 1 回患部に塗布する」、効能・効果を「白癬(足白癬、体部白癬、股部白癬)、カンジダ症(間擦疹、指間びらん症、爪囲炎)及び癬風」として承認された(販売名:アスタットクリーム及びアスタット液)。また、平成 8 年 3 月にラノコナゾール 1%を含有する軟膏剤も、クリーム剤及び液剤と同一の用法及び用量、効能又は効果で承認された(販売名:アスタット軟膏)。各製剤の再審査期間は平成 12 年 6 月に終了し、再審査期間中に得られた使用成績調査等の結果に基づき再審査申請が行われ、平成 15 年 6 月に再審査結果が通知され、各製剤とも効能又は効果並びに用法及び用量に変更はないとされている。

申請者は、一般用のみずむし・たむし用薬は近年、医療用から転用されたいわゆるスイッチ OTC が主流であり、一般用医薬品が適切に使用されることにより医療用医薬品と同様な効果が期待できると考え、ラノコナゾールについてもスイッチ OTC 化を検討した。スイッチ OTC 化に際しては、その妥当性を医療用医薬品承認申請時の臨床試験及び市販後の使用成績調査の結果に基づき、本剤の安全性と有効性の観点から検討している。

本成分の医療用製剤の承認申請時に実施された臨床試験において、一般用医薬品として適用となると考えられる軽症及び中等症の足白癬（「みずむし」に該当）、体部白癬（「ぜにたむし」に該当）、股部白癬（「いんきんたむし」に該当）における「有効」以上の有効率を見たところ、足白癬ではクリーム剤（前期第 相、後期第 相、第 相試験の症例の合計において）77.6%（228/294 例）、液剤（第 相試験）79.9%（115/144 例）、軟膏剤（第 相試験）69.2%（36/52 例）であった。体部白癬では、クリーム剤（前期第 相、後期第 相、第 相試験の症例の合計において）85.6%（137/160 例）、液剤（第 相試験）86.9%（53/61 例）、軟膏剤（第 相試験）73.3%（22/30 例）であった。股部白癬では、クリーム剤（前期第 相、後期第 相、第 相試験の症例の合計において）91.4%（74/81 例）、液剤（第 相試験）93.5%（43/46 例）、軟膏剤（第 相試験）88.9%（24/27 例）であった。また、「やや有効」以上の有効率でみると、いずれの疾患、剤型においても 90%以上を示していた。副作用発現症例率は、クリーム剤で 1.30%（8/615 例）、液剤で 1.65%（5/303 例）、軟膏剤で 2.21%（3/136 例）であった。

これらの有効率及び副作用発現症例率は重症症例を含めた解析結果とほぼ同様であった。

医療用製剤の再審査申請時の使用成績調査においては、軽症及び中等症における 3 段階評価（「有効」、「不変」、「悪化」）での有効率は、足白癬ではクリーム剤 93.4%（1,241/1,329 例）、液剤 90.5%（200/221 例）、軟膏剤 93.4%（171/183 例）、体部白癬では、クリーム剤 97.7%（251/257 例）、液剤 100.0%（9/9 例）、軟膏剤 100.0%（29/29 例）、股部白癬では、クリーム剤 97.7%（171/175 例）、液剤 100.0%（8/8 例）、軟膏剤 96.0%（24/25 例）であり、承認時の臨床試験成績（「やや有効」以上の有効率）と同様に 90%以上の有効率を示した。副作用発現症例率については、クリーム剤で 1.16%（24/2,064 例）、液剤で 0.70%（2/283 例）、軟膏剤で 2.41%（7/290 例）であった。軟膏剤の使用成績調査において副作用が高い傾向があることにつき、総合機構は原因の考察を求めたところ、申請者からは、背景要因別の副作用比較などの結果からは原因は不明であるが、主な副作用は皮膚炎又は接触性皮膚炎であり、剤型に特徴的な副作用の発現は見られず、重篤なものはなかったため重要な変動ではないと判断したと回答があった。総合機構は、本回答から特に軟膏剤で他剤型に比較して安全性の問題が大きいものではないと判断した。

また、上記の使用成績調査における軽症及び中等症の白癬における有効率及び副作用発現症例率は重症症例を含めた解析結果とほぼ同様であった。

安全性に関しては、その他に、副作用頻度の類薬との比較を行い、スイッチ OTC 化され

較試験、液剤：一般臨床試験、軟膏剤：一般臨床試験）が添付され、新たな資料は提出されていない。また市販後の使用成績調査の結果が参考として添付されている。

評価資料として提出されたこれらの承認申請時の臨床試験データから、申請製剤投与例であって、一般用医薬品適用対象と考えられる軽症及び中等症の白癬症例における「有効」以上の有効率をまとめた成績はイ項に示したとおりである。

なお、評価資料とされた各臨床試験ごとの結果の概要は以下のとおりである。

クリーム剤の前期 相一般臨床試験は、ラノコナゾール1%クリーム剤の皮膚真菌症患者に対する臨床的治療効果及び安全性の検討を目的として足白癬、体部白癬、股部白癬を含む243例で実施され、「有効」以上の有効率は足白癬73.1%(57/78)、体部白癬95.1%(39/41)、股部白癬95.8%(23/24)であった。

後期 相用量設定試験は、0.5%及び1%クリーム剤について二重盲検法により、白癬を含む各309例及び310例での2群比較が行われた。0.5%、1%いずれの濃度においても主要判定項目である皮膚所見の最終総合判定、最終菌所見、副作用（安全性）の両群間での差は認められなかったが、治療効果発現時期の検討を目的とした解析において股部白癬の1週目における臨床症状項目の「掻痒」の改善及び皮膚所見の総合判定において1%群が有意に優る成績であった。

第 相試験はビホナゾール1%クリームを対照に白癬を含む皮膚真菌症患者を対象として行われた二重盲検比較試験であり、有効性解析対象はラノコナゾール群395例、ビホナゾール群379例、安全性解析対象はそれぞれ442例、440例であった。その結果、皮膚所見の最終総合判定、最終菌所見、有効性、安全性及び有用性について両群間に有意差は認められず、副作用発現率も0.7%(3/442)及び0.7%(3/440)とほぼ同様であり、副作用の内容も、接触性皮膚炎など局所的なものであり、いずれも重篤ではなかった。

液剤の一般臨床試験は、白癬を含む皮膚真菌症患者に対して実施され、有効性解析対象は390例、安全性評価対象は465例であった。「有効」以上の有効率は、足白癬80.0%(120/150)、体部白癬84.8%(56/66)、股部白癬92.0%(46/50)であり、副作用は2.2%(10/465)に認められ、クリーム剤より若干高めであったが、副作用症例10例中6例は「塗布後の刺激感」であり、液剤の基剤として含まれるエタノール等に起因すると思われると考察されている。

軟膏剤の一般臨床試験は、白癬を含む皮膚真菌症患者に対して実施され、有効性解析対象は210例、安全性評価対象は245例であった。「有効」以上の有効率は、足白癬71.4%(40/56)、体部白癬77.1%(27/35)、股部白癬87.5%(28/32)であり、副作用は1.6%(4/245)に認められ、内容は接触性皮膚炎3例、刺激感1例であり、重篤なものはなかった。

使用成績調査では615施設からは3,408例が収集され、有効性解析対象は2,713例（うち、白癬は2,447例）、安全性評価対象は3,062例（うち、白癬は2,710例）であった。使

用成績調査における軽症及び中等症の白癬症例における有効率と白癬症例での副作用発現症例率はイ項に示したとおりである。

また、特殊な背景を有する患者として、小児等（15歳未満）、高齢者、妊産婦、腎障害及び肝障害患者について使用成績調査の収集症例における解析結果が示されている。

小児等（15歳未満）は146例が収集され、内訳は乳児（4週間以上1歳未満）33例、幼児（1歳以上7歳未満）63例、及び小児（7歳以上15歳未満）50例であった。副作用の発現は幼児及び小児の各3例に見られた。内訳は皮膚炎3例、接触性皮膚炎3例で、軽微が3例、中等度が3例であった。副作用発現症例率は4.11%（6/146）で、全体での症例率より高率を示したが、いずれの症例も軽快又は回復している。有効性についても、3段階評価における「有効」以上の有効率は乳児で96.8%（30/31）、幼児で94.7%（54/57）、小児で100%（30/30）であった。

高齢者は65歳以上の793例が収集された。副作用の発現は10例に見られ、副作用発現症例率は1.26%（10/793）であったが、いずれも軽微なものであった。有効率は94.2%（671/712）であった。

妊産婦は13例が収集され、副作用の発現症例は見られなかった。有効率は91.7%（11/12）であった。

腎障害を有する患者は4例（腎不全2例、腎腫瘍、疾患名不明各1例）が収集され、副作用の発現症例は見られなかった。有効率は100.0%（3/3）であった。

肝障害を有する患者は25例（肝炎19例、肝硬変3例、肝癌1例、疾患名不明2例）が収集され、副作用の発現症例は見られなかった。有効率は100.0%（23/23）であった。

総合機構は、使用成績調査期間以降も含め、承認後に報告された重篤な副作用等の情報とそれに基づく安全対策の必要性の検討を求めた。これに対し、申請者からは一般用医薬品承認申請後に発生した2例も含め、6例の重篤な副作用症例が示された。内訳は二次感染を伴う接触性皮膚炎2例、薬物性ショック、アナフィラキシー様症状、蜂巣炎、急性汎発性発疹性膿疱症が各1例であった。また、未知かつ中等度の副作用としては、薬疹、皮疹、自家感受性皮膚炎各1例が報告されている。これらの副作用については、医療用の添付文書の改訂には至っていないが、本剤を一般の使用者が使用するにあたって、副作用に対して十分な配慮が必要であるため、重篤な副作用に至る可能性のある症状が発現した初期の段階で速やかに適切な対応が取り得るように、添付文書中の「相談すること」の項に「むくみ、息苦しさ」などの初期症状があらわれたらすぐに受診するよう勧める記載を行い、添付文書以外のリーフレットやインターネット等の情報提供ツールにより一般の使用者向け及び薬局薬剤師向けに情報提供を行うとの回答が提出され、総合機構はこれを了承した。

また、重篤な二次感染の症例はいずれも足白癬で見られていることを踏まえ、特に足で

は感染が起きやすいため、患部を清潔にして使用するよう注意を喚起することを求め、この旨の記載を添付文書に追記するとともにリーフレットやインターネット等の情報提供ツールでも情報提供するとの申請者の回答を了承した。

総合機構は、クリーム剤、液剤、軟膏剤の3剤型があることにつき、どのように使い分けを行うのかを照会するとともに、一般の使用者が適切に使い分けことが可能なように、各剤型の適する病態などについて一般向け及び薬局薬剤師向けに適切な情報提供を求めた。これに対し、申請者より使い分けに関する説明をリーフレットやインターネット等の情報提供ツールに追記し一般の使用者向け及び薬局薬剤師向けに情報提供するとの回答がなされ、総合機構はこれを了承した。

効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

効能・効果は、医療用の「白癬、皮膚カンジダ症、癬風」のうち、白癬を除く疾患における症状は、一般の使用者が症状から自己判断しにくく専門医の診断に基づいて治療されるべきとの判断から、足白癬、股部白癬、体部白癬とし、これが一般用の効能・効果の表記として妥当と考えられる「みずむし、いんきんたむし、ぜにたむし」と読みかえられている。なお、スイッチ OTC 化された他の一般用抗真菌薬の効能・効果も、「白癬：足白癬、体部白癬、股部白癬」に対してのみ承認され、一般用の効能・効果は「みずむし、いんきんたむし、ぜにたむし」と読みかえられている。これらを踏まえ、本剤の効能・効果案は妥当と判断した。

用法・用量は、医療用で1日1回塗布による安全性、有効性が確認されており、一般用に転用する場合においても同じ用法・用量が適切と考えられることから、「1日1回、適量を患部に塗布してください。」が妥当と判断した。また、小児、高齢者など特殊な背景を要する症例においても有効性、安全性上の問題は示唆されていないと考えられることから、適用対象として除外の必要はないと判断した。

使用上の注意に関しては、既に述べたように医療用での重篤な副作用の発現を踏まえて、重篤な副作用に至らないよう早期受診を促すための初期症状等の追記、足白癬における二次感染を防ぐための注意事項の追記がなされた。

また、総合機構はその他に、安全性の観点から広範囲での使用を避けるべきことの記載、他剤との相互作用の有無、他剤との交叉感作による即時型アレルギーの可能性とそれらに関する追記の必要性などにつき申請者の考えを尋ねた。申請者からは、広範囲での使用を避けるべきことを追記する、相互作用については医療用製剤において問題となっているものはなかったため、追記は要しないと考えるとの回答があった。また、交叉感作についてはイミダゾール系抗真菌薬間での交叉感作による接触性皮膚炎の報告が多くあることから

否定はできないが、ラノコナゾールに関してのこれまでの報告はスルコナゾールとの交叉感作 1 例のみであり、 、 等交叉感作の報告が多い薬剤は外用抗真菌剤としての主流ではなくなっており使用は今後も減少すると予想されることから、実際に交叉感作が問題となる可能性は少ないと考えられること、他の抗真菌剤でも即時型アレルギーの報告が見られないため本剤で見られた薬物性ショック等が交叉感作により見られた可能性は低いと考えられること、そのため交叉感作について現時点で特段の注意喚起の必要はない旨の回答があった。総合機構はこれらの回答を了承した。

3. 総合評価

以上のような検討を行った結果、総合機構は提出された申請内容について、以下の効能・効果、用法・用量において本品を承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付すことが適当であると判断した。

[効能・効果] みずむし、いんきんたむし、ぜにたむし

[用法・用量] 1日1回、適量を患部に塗布してください。

承認条件

承認後、少なくとも3年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。