

審査報告書

平成 19 年 11 月 28 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]	メンソレータムフレディ CC 膾錠、 メンソレータムフレディカンジダキュア膾錠、 カンジダキュア MF 膾錠
[一般名]	イソコナゾール硝酸塩
[申請者]	ロート製薬株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 6 月 14 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

審査結果

平成 19 年 11 月 28 日作成

[販売名]	メンソレータムフレディ CC 膾錠、 メンソレータムフレディカンジダキュア膾錠、 カンジダキュア MF 膾錠
[一般名]	イソコナゾール硝酸塩
[申請者]	ロート製薬株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 6 月 14 日
[成分・分量]	1 日量 1 錠中イソコナゾール硝酸塩 100mg

[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] 膾カンジダの再発。(以前に医師から、膾カンジダの診断・治療を受けたことのある人に限る。)
- [用法・用量] 成人(15歳以上60歳未満)1日1回(できれば就寝前)、1錠を膾深部に挿入する。6日間毎日続けて使用すること。ただし、3日間使用しても症状の改善がみられないか、6日間使用しても症状が消失しない場合は医師の診療を受けること。

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 19 年 11 月 28 日

1. 品目の概要

〔販売名〕	メンソレータムフレディ CC 膣錠、 メンソレータムフレディカンジダキュア膣錠、 カンジダキュア MF 膣錠
〔申請者〕	ロート製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 18 年 6 月 14 日
〔成分・分量〕	1 日量 1 錠中イソコナゾール硝酸塩 100mg
〔申請時の効能・効果〕	カンジダに起因する膣炎及び外陰膣炎に伴う次の諸症状の改善： 外陰部のかゆみ・発赤・はれ、帯下（おりもの） （但し、過去に医師による治療を受けたことのある者に限る）
〔申請時の用法・用量〕	1 日 1 回 1 錠を膣深部に挿入する。原則として 6 日間毎日続けて使用すること。但し、6 日間使用しても症状の改善がみられない場合は、医師の診察を受けること。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本品目については、一般用医薬品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、機構）において審査がなされた。なお、本専門協議の専門委員からは、本品について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

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

本剤は、抗真菌成分であるイソコナゾール硝酸塩を一般用医薬品の有効成分として初めて含有する新一般用医薬品（以下、スイッチ OTC）である。本成分はイミダゾール系抗真菌成分であり、その歴史は 1958 年 Seelinger によるクロルミダゾールに始まる。その後、Buchel ら（1969 年）によりクロトリマゾール、Godefroi ら（1969 年）によりミコナゾール硝酸塩、エコナゾール硝酸塩、さらに本成分が開発され、汎用されている。

本邦ではイソコナゾール硝酸塩 1% を含有するクリーム剤「アデスタンクリーム」が昭和 57 年（1982 年）に承認され、昭和 60 年（1985 年）に本成分を 100mg 及び 300mg 含有する膣錠「アデスタン G100」及び「アデスタン G300」が、「カンジダに起因する膣炎及び外陰膣炎」の適応で承認されている。これらは 1992 年に再審査結果が通知され、承認の効能・効果、用法・用量に変更はないとされた。

申請者は、本品の開発の経緯を次のように述べている。

現在、腔カンジダ治療薬は医療用医薬品のみであるため、治療にはかならず医師の診察が必要であるが、患部が局部であることから、治療せずに我慢してしまうことが多いのが現状である。腔カンジダは重篤な疾患に繋がるのが少なく、一般用医薬品の適応症としては適していると考えられる。また、他の抗真菌剤（クロトリマゾール等）は既に米国、英国をはじめとする諸外国で一般用医薬品として多数上市されている。我が国でも近年、セルフメディケーションの考え方が広がりつつあり、一般用医薬品承認審査合理化等検討会の中間報告書「セルフメディケーションにおける一般用医薬品のあり方について」（平成14年11月）において、国民の健康ニーズを反映した一般用医薬品の例として「腔カンジダ（腔のかゆみ、おりもの）の改善」（外用剤）が挙げられている。以上のことから、本剤がセルフメディケーションに貢献できる有用な医薬品になりうると考えスイッチOTCとして申請するに至ったものである。

医療用医薬品では、イソコナゾール硝酸塩 100mg を含有する「アデスタン G100」（6日療法：1日1回、1回1錠を6日間連続使用）と 300mg を含有する「アデスタン G300」（1日療法：1週間に1回、1回2錠使用）が承認されているが、①医療用開発時の6日療法と1日療法の二重盲検比較試験で、1週目の結果で6日療法のほうがやや有効率が高かったこと、②本成分は腔内よりほとんど吸収されないが、1日療法では一度に600mgを投与するため腔内濃度が高くなること、③「アデスタン G300」をスイッチOTCとした場合、間違えて連日使用してしまう可能性があることなどから、「アデスタン G100」が一般用医薬品の開発製剤として選択された。

海外では、本成分を含有する腔錠は1979年に西ドイツ（現ドイツ）で100mg及び300mgが承認されたのをはじめ、100mg錠が世界16カ国、300mg錠が41カ国、600mg錠が65カ国で医療用医薬品として承認されている。元の開発会社であるシエーリング社の方針により、本製剤は外国において一般用医薬品として販売されていないが、先にも述べたように、同様の抗真菌剤は一般用医薬品として諸外国で広く用いられている。

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤は「アデスタン G100」と同一の製剤である。規格及び試験方法は、医療用の承認内容を基とし、一部見直しが行われている。主な違いは、確認試験及び定量法における有害試薬を用いない試験法への変更、定量法におけるガスクロマトグラフィーから液体クロマトグラフィーへの変更である。その他、15局に準拠した記載に改められた。

機構は、本剤は日局の製剤総則で錠剤に該当することから \blacksquare 試験が設定されていると考えられるが、用法としては坐剤に近いこと、他の品質評価試験を行う必要はないか検討を求めた。申請者はこれに対し、この種の製剤に適切な試験法がなかったことから、医療用でも \blacksquare 試験を品質確保の目的で設定していたこと、海外の同様の抗真菌剤においても他の試験は設定されていないことより、 \blacksquare 試験法を採用することで品質評価は可能と考えると回答し、機構はこれを了承した。

ハ. 安定性に関する資料

本項については、医療用医薬品申請時の試験成績が資料概要中にまとめられており、通常の保存状態で3年以上安定であると考えられた。新たな試験は行われていない。

二. 薬理作用に関する資料

本項についても、医療用医薬品申請時の試験成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

本項についても、医療用医薬品申請時の試験成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

へ. 毒性に関する資料

本項についても、医療用医薬品申請時の試験成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ト. 臨床試験に関する資料

本項については、医療用医薬品申請時の臨床試験成績及び市販後調査結果が本申請の資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。以下にその概略を記す。

「アデスタン G100」及び「アデスタン G300」の申請時には、膣真菌症及び外陰膣真菌症に対する臨床試験として、療法別効果を比較検討するパイロット試験（1日療法 36例、2日療法 58例、6日療法 35例）、二重盲検試験（1日療法 104例、6日療法 107例、クロトリマゾール 6日療法 100例）及び一般臨床試験（1日療法 228例、6日療法 136例）が実施された。パイロット試験での1日療法、2日療法及び6日療法の有効率はそれぞれ 87.9%（29/33）、92.6%（50/54）、94.1%（32/34）であり、副作用は2日療法において刺激感が1例認められたのみであった。なお、本試験において1日療法と2日療法は統計的に有意差が認められなかったことから、より簡便な1日療法と、他のイミダゾール系抗真菌剤の一般的療法である6日療法が臨床評価の対象として選択された。二重盲検試験では、有効率は1日療法、6日療法、クロトリマゾール 6日療法それぞれにおいて 82.7%（86/104）、91.5%（97/106）、91.0%（91/100）であり、副作用は6日療法で軽度の外陰刺激感が1例認められた。一般臨床試験での有効率は1日療法、6日療法でそれぞれ 82.7%（162/196）、94.4%（118/125）であり、副作用発現率は1日療法で0.4%（1/228）、6日療法で2.9%（4/136）で、6日療法のうち1例は試験を中止した。認められた副作用は局所刺激感3例、発赤1例、瘙痒感1例であり、いずれも局所の症状で、中止例も含め治療を要するものはなかった。

た。

市販後における使用成績調査は、「アデスタン G100」及び「アデスタン G300」について 269 施設より 3,203 例が収集され、改善率は 90.6% (2,894/3,203) であり、初発 (91.6% (2,420/2,647)) が再発 (86.0% (462/538)) より有意に効果が高かったが、いずれも良好な改善率を示した。副作用発現率は 0.5% (17/3,203) で、臨床試験と使用成績調査とで副作用発現症例率に有意な差は認められなかった。また、本剤の重要調査事項として過敏症について調査が行われた。大陰門発赤 (外陰・陰発赤) 4 件、陰門痒痒感 (外陰部痒痒感) 2 件、湿疹 (外陰部湿疹) 1 件が報告されたが、いずれも処置又は経過観察で軽快あるいは回復しており、特に問題となるものはみられなかった。その他、本剤投与妊婦 1,082 例のうち 104 例及びその新生児について追跡調査が行われた。その結果、妊婦及び新生児に本剤によると思われる異常所見は認められなかった。

機構は、臨床試験において糖尿病を合併している患者が除外されていることから、糖尿病の患者は禁忌とすべきでないか検討を求めたところ、申請者は、①糖尿病等の宿主側の抵抗性減弱状態では再発・難治との関連性が深いという報告があること、②薬効評価を困難にする基礎疾患、合併症などを持つ症例は除外対象とすべきであるという報告があること、③他の抗真菌剤の臨床試験においても糖尿病患者が除外されていることから、臨床試験で糖尿病を対象から除外した経緯があり、一般用医薬品でも禁忌とすべきだと考え、使用上の注意の「してはいけないこと」に「次の診断を受けた人。糖尿病」を追記し、さらに抵抗性減弱状態では治りにくく再発しやすい旨を薬剤師及び消費者向けに情報提供すると回答した。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・効果について

申請者は、医療用医薬品の効能・効果「カンジダに起因する陰炎及び外陰陰炎」を基に、具体的症状を加え、さらに、初発の場合は自己判断できず医師による確定診断が必要であること、諸外国の一般用医薬品においても初発の場合は医師を受診するよう記載されていることから、医師による治療を受けたことのある人に限定し、「カンジダに起因する陰炎及び外陰陰炎に伴う諸症状の改善：外陰部のかゆみ・発赤・はれ、帯下 (おりもの) (但し、過去に医師による治療を受けたことのある者に限る)」として申請された。

機構は、一般使用者の自己判断が可能であるか、産婦人科医も含めた専門協議にて検討を行った。その結果、陰カンジダは特異的な帯下症状と、外陰部の強い痒痒感を有することから、過去に医師による診断・治療を受けたことのある人であれば、適切な情報提供を行うことなどにより自己判断は可能であると考えられた。

機構は、再発のみを対象としていることを明確にすべきであり、また具体的な症状の記載はかえって他疾患に用いられる可能性があること等より、効能・効果を「陰カンジダの

再発」と、より簡便でわかりやすい表現にすべきではないか検討を求めたところ、申請者は変更すると回答した。機構は、効能・効果について適切に変更されたと判断した。

用法・用量について

本剤は「アデスタン G100」と同一の製剤であることから、その用法・用量を基本として設定された。医療用医薬品においては、6日間の治療で効果が得られない場合、さらに6日間の再使用が認められているが、医療用申請時の臨床試験では6日間の投与で93.2% (247/265) の有効率が認められていること、諸外国の抗真菌剤においても7日間の使用とされていることから、一般用医薬品においては6日間の治療のみとして申請された。

機構は、漫然と使用することを避けるため、海外の例にならい3日間使用しても症状の改善がみられない場合は、医師の診療を受けるよう設定すべきではないかと考え、改善期間の根拠も含めて検討を求めた。申請者は、文献等により通常自覚症状は2~3日で軽快するとされていることから、そのように変更すると回答した。さらに、これも海外の例と同様「できれば就寝前に使用する」旨を記載し、使用時期を明確化するように求めたところ、申請者は記載すると回答した。

また、機構は、誤用を避けるため、対象年齢を設定するように求めたところ、申請者は医療用医薬品での臨床試験及び使用成績調査結果から「成人(15歳以上)」と設定すると回答した。機構はさらに、禁忌とされている高齢者の年齢も明確化すべきではないか検討を求めたところ、申請者は、臨床試験ではいずれも60歳未満であったこと、英国の抗真菌剤において60歳以上は使用前に医師に相談することとされていることなどを説明し、60歳未満とすると回答した。機構は、年齢が高くなるにつれ、他の菌による複合感染のリスクが高まり、一般用医薬品の対象としては向かないと考えられるため、回答を了承した。結果、対象年齢は「15歳以上60歳未満」とされた。

機構は、以上について妥当であると判断した。

使用上の注意について

本剤の使用上の注意は、当初医療用医薬品添付文書及び一般用医薬品の抗真菌薬である「みずむし・たむし用薬」の使用上の注意などを参考に設定されていた。

機構は、本剤の使用においては特に自己判断が正しく行われることが重要であること、初発や他の疾患が疑われる場合には医師への受診勧奨が必要であることなどより、さらに充実させるよう検討を求めた。申請者は海外の例も参考に使用上の注意の記載を充実すると回答し、具体的にはまず、「してはいけないこと」に「以前に医師から、腔カンジダの診断・治療を受けたことがない人」と「60歳以上15歳未満の人」が追記された。また、再発を繰り返す人は医師による治療が必要であることから、「腔カンジダの再発までの期間が2カ月以内の人、又は2カ月以上であっても、直近6カ月以内に2回以上感染した人」が、追記された。さらに他の疾患が疑われる場合にも受診が必要であることから、「腔カンジダ

の再発かどうかよくわからない人。(おりものがおかゆ(カッテージチーズ)状や白く濁った酒かす状でない、嫌なにおいがあるなどの場合、他の疾患の可能性が考えられる)」が追記された。その他、類似疾患と考えられる具体的症状を挙げ、その症状を有する場合は使用しないように設定された。また、用法・用量に3日で改善しない場合の注意喚起が記載されたことを踏まえ、「相談すること」にその旨が記載された。

機構は、本剤が錠剤であることから誤って内服しないようにする必要がないか照会したところ、申請者は「用法及び用量に関連する注意」の「腔内にのみ使用してください」を「この薬は腔にのみ使用し、飲まないでください。もし、誤って飲んでしまった場合は、すぐに医師の診療を受けてください。」に変更すると回答した。

機構は、月経中の本剤の使用について見解を求めたところ、申請者は、月経中の使用は薬剤が流れ出て十分な効果が得られない可能性があること、海外での添付文書において、月経中は使用しない旨が記載されていることより、「用法及び用量に関する注意」に「生理中は使用しないでください。使用中に生理になった場合には、使用を中止し、医師の診療を受けてください。」が追記された。

機構は、使用上の注意以外にも適正使用のための具体的方策について検討を求めたところ、申請者は、情報提供資料としてセルフチェックシート、一般使用者向け解説書、薬剤師向け解説書、薬剤師向け説明用ツール等を提示し、これらにより本剤の適正使用を推進すると回答した。

機構は以上の回答を了承した。

包装単位について

申請者は、本剤の用法・用量において「6日間毎日続けて使用すること」と設定していること、6日間使用しても症状が消失しない場合は継続使用せずに医師への受診が必要であることから、包装単位を6錠と設定すると申し出た。機構はこれを了承した。

3. 総合評価

以上のような検討を行った結果、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する。

[効能・効果] 膣カンジダの再発。(以前に医師から、膣カンジダの診断・治療を受けたことのある人に限る。)

[用法・用量] 成人(15歳以上60歳未満)1日1回(できれば就寝前)、1錠を膣深部に挿入する。6日間毎日続けて使用すること。ただし、3日間使用しても症状の改善がみられないか、6日間使用しても症状が消失しない場合は医師の診療を受けること。

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。