

別紙（1）

審議結果報告書

平成 20 年 6 月 9 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] フェアネス、リフィーリン、メディトリート

[一 般 名] ミコナゾール硝酸塩

[申 請 者] 大正製薬株式会社

[申請年月日] 平成 19 年 4 月 3 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 5 月 28 日に開催された一般用医薬品部会において、下記の承認条件を付した上で本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

[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。

審査報告書

平成 20 年 5 月 9 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] | フェアネス、リフィーリン、メディトリート |
| [一般名] | ミコナゾール硝酸塩 |
| [申請者] | 大正製薬株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 19 年 4 月 3 日 |
| [申請区分] | 一般用医薬品 区分 (3) |
| [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 20 年 5 月 9 日作成

[販売名] フェアネス、リフィーリン、メデイトリート
[一般名] ミコナゾール硝酸塩
[申請者] 大正製薬株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 4 月 3 日
[成分・分量] 1 日量 1 個中ミコナゾール硝酸塩 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] 膣カンジダの再発（過去に医師の診断・治療を受けた方に限る）
[用法・用量] 成人（15 歳以上 60 歳未満）、1 日 1 回 1 個を就寝前に膣深部に挿入してください。なお、6 日間連続して使用してください。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 20 年 5 月 9 日

1. 品目の概要

| | |
|-------------|---|
| 〔販売名〕 | フェアネス、リフィーリン、メディトリート |
| 〔申請者〕 | 大正製薬株式会社 |
| 〔申請年月日〕 | 平成 19 年 4 月 3 日 |
| 〔成分・分量〕 | 1 日量 1 個中ミコナゾール硝酸塩 100mg |
| 〔申請時の効能・効果〕 | カンジダによる腔のかゆみ、おりもの（白色）、発赤、熱感、痛み |
| 〔申請時の用法・用量〕 | 1 日 1 回 1 個を就寝前に腔深部に挿入してください。なお、6 日間連続して使用してください。 |

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、抗真菌成分であるミコナゾール硝酸塩を含有する医療用医薬品「フロリード腔坐剤 100mg」と同一の製剤を一般用医薬品とするものである。本成分は、みずむし・たむし用薬製造販売承認基準にも収載されている成分であるが、腔カンジダを対象とするため、一般用医薬品としては新しい効能にあたり区分（3）として申請されている。

本成分は、ベルギーの Janssen Pharmaceutica において 1967 年に合成されたイミダゾール誘導体である。開発国において本成分 2%を含有するクリーム剤が 1971 年 3 月に承認されて以来、各種真菌症の治療薬として腔坐剤、外用剤、経口剤、注射剤が世界 44 カ国で使用されている。我が国においては、まず腔坐剤について 1972 年から持田製薬株式会社により医療用医薬品としての開発が行われ、1979 年 8 月に「カンジダに起因する腔炎及び外陰腔炎」の効能で承認された。本製剤はその後、1988 年 9 月に成分・分量、製造方法、規格及び試験方法の一部変更承認を、2006 年 8 月に医療事故防止のための代替新規承認をそれぞれ取得し、現在「フロリード腔坐剤 100mg」の販売名で使用されている。なお、「昭和 42 年 10 月以降承認の新医薬品等の再評価に係る基礎資料の提出について」（昭和 59 年 4 月 9 日薬安第 27 号厚生省薬務局安全課長通知）及び「新医薬品の再評価に係る調査対象医薬品の範囲について—その 2」（昭和 59 年 9 月 6 日厚生省薬務局安全課事務連絡）の通知により基礎資料が提出された結果、再評価指定はなされなかった。

申請者は、本品の開発の背景及び意図を次のように述べている。

腔カンジダは産婦人科診療において遭遇する感染症の中でも、最も頻度の高い疾患であるが、その症状はチーズ状・酒粕状様帯下の増加など特徴的であり、過去に医師の診断・治療を受けた人であれば、適切に自己判断を行うことが可能である。また、カンジダによる病変は通常、局所に留まるため急性例での予後は良好であり、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。

腔カンジダの治療には、主としてイミダゾール系抗真菌薬が用いられる。医療機関での使用状況を剤型別に見ると、腔剤単独処方例が 45.3%、局所塗布剤との併用処方例が 49.6% で、腔剤単独あるいは局所塗布剤との併用が治療の主体を成していることから、本品が腔カンジダに伴う症状を改善する基本治療薬として一般用医薬品とする意義は大きいと判断している。

さらに、同様の抗真菌剤は既に米国、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おり、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、本剤を一般用医薬品とすることで治療選択の幅が広がると考えられ、申請するに至ったものである。

外国での承認状況については、本成分の腔坐剤及びクリーム剤（経腔投与）が一般用医薬品として英国で 1974 年 5 月に、米国で 1991 年 2 月に、カナダで 1994 年 9 月に承認されている。

なお、我が国ではイソコナゾール硝酸塩製剤（腔錠）が一般用腔カンジダ治療薬として平成 20 年 3 月に承認されているが、その効能効果、用法用量等は本品と同様である。

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「フロリド腔坐剤 100mg」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ているが、確認試験において有害試薬が用いられていたため、本申請に際し新たに試験を行い、それをを用いない試験方法に変更された。その他、15 局に準拠した記載に改められた。機構は、以上の変更において特段の問題はないと判断した。

ハ. 安定性に関する資料

本剤の安定性については、医療用医薬品申請時の試験成績が添付されているほか、一般用医薬品として申請するにあたり、室温での貯蔵において品質保証が可能であるか確認す

るため、追加安定性試験（ \blacksquare °C、 \blacksquare カ月、及び、 \blacksquare 時間周期で \blacksquare °Cの範囲で変動、 \blacksquare 回）が実施され、その結果、通常の流通過程において十分に品質を保証しうると判断されている。

機構は、医療用医薬品では、貯蔵方法として「気密容器、冷所保存」と設定されているが、削除されていることについて、まず「気密容器」とする必要があるか照会した。申請者は、そのように対応すると回答した。機構はさらに、一般用医薬品の販売形態として冷所保存は現実的ではなく、また、販売までの流通過程においては品質に影響を与えるような条件となることは考えがたいが、販売後は、比較的高温の場所に放置すると溶融する可能性も考えられるため、使用者に対し、購入後はなるべく冷蔵庫で保管する等の注意喚起を行うよう検討を求めた。申請者は、添付文書等のほか薬局・薬店向け解説書及び使用者向け説明資料にその旨を記載することで注意喚起を行うと回答した。機構は、以上について妥当であると判断した。

ニ. 薬理作用に関する資料

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、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。

ヘ. 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が参考として添付されているほか、新たに一般臨床試験が実施されている。また、安全性に関して、市販後使用成績が資料概要イ項中に示されている。以下にその概略を記す。

新たに実施された一般臨床試験においては、登録総数 113 例（同成分の \blacksquare 例 49 例含む）のうち、112 症例について解析が行われた。有効性評価について、臨床症状改善度は、腔坐剤単独使用例で「改善」以上 60.9% (39/64)、「軽度改善」以上 96.9% (62/64)、 \blacksquare 例も含めた場合「改善」以上 64.3% (72/112)、「軽度改善」以上 95.5% (107/112)であった。真菌学的効果（消失率）は、腔坐剤単独使用例で 62.5% (40/64)、そのうち判定不能例等 28 例を除くと 100.0% (36/36)であった（判定不能例とは、投与開始時には、

鏡検で真菌が確認できたものの、培養検査ではほぼ培養できなかった例のことである。その他、投与日数が短い例等も除いている)。██████████例も含めた場合では、消失率 61.6% (69/112) で、同様に判定不能例等を除くと 98.4% (63/64) であった。副作用発現率は 1.8% (2/112) で、いずれも ██████████例であった。発現した副作用は「性器灼熱感」2 件、「女性陰部癢痒症」1 件であり、すべて軽度で、重篤なものは認められなかった。

なお、医療用申請時には、同成分の ██████████臨床試験 20 例が行われている。その有効率は、真菌消失率 100.0% (20/20)、改善率 100.0% (20/20)、総合効果が有効以上 100.0% (20/20) であり、そのうち著効と判断されたものは 80.0% (16/20) であった。全例において、副作用は認められなかった。

安全性については、医療用製剤の承認後 3 年間で市販後副作用調査が実施され、副作用発現率は承認時までの調査も含め 0.20% (16/8,075) であった。その内容は「癢痒感」6 件、「発赤」4 件、「疼痛」4 件等であり、いずれも軽度かつ限局された副作用のみで、重篤な副作用は認められなかった。また、本剤投与妊婦に対する追跡調査が実施され、追跡調査可能症例 1,223 例のうち新生児奇形発生症例は 13 例認められたが、いずれも本剤との関連性は否定された。さらに、自発報告による副作用症例は 15 例 29 件であった。なお、本剤において投与部位以外に蕁麻疹等の過敏症の副作用発現症例が集積されたことから、平成 18 年 8 月に添付文書の改定を行い、副作用の項に「過敏症：蕁麻疹、癢痒感等」が追記されている。

機構は、自発報告で示された重篤例（ショック様症状）について、使用上の注意等に反映する必要はないか照会した。申請者は、ショック様症状は自発報告の 1 例のみであること、医療用製剤においても記載はなされていないこと等より、現在では使用上の注意に記載する必要はないが、製造販売後調査の実施による情報の収集等を行い、安全確保に努めると回答した。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膣炎及び外陰膣炎」を基に、具体的症状を記載した「カンジダによる膣のかゆみ、おりもの（白色）、発赤、熱感、痛み」として申請した。

機構は、初発では自己判断が困難であることより再発の場合のみを対象とすべきであり、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と考え、効能・効果をより簡便で分かりやすい「膣カンジダの再発」とし、さらに、過去に医師の診断・治療を受けた人に限る旨を記載するよう検討を求めた。申請者はそのように設定すると回答した。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「フロリード腔坐剤 100mg」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、「一般に 6 日間投与で真菌学的効果（一次効果）及び自・他覚症状の改善が得られるが、菌の再出現防止のためには 14 日間投与することが望ましい」と設定されている。しかしながら、新たに実施された一般臨床試験では 6 日間の投与で有効性、安全性が確認されていること、また、諸外国における同様の一般用医薬品においても 7 日間の使用とされていることから、6 日間の治療のみとして申請された。さらに、使用時期を「就寝前」と設定し、「1 日 1 回 1 個を就寝前に腔深部に挿入してください。なお、6 日間連続して使用してください。」とされていた。

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、海外におけるデータ等より 3 日間で症状の改善が認められていることから、そのように変更すると回答した。

また、機構は、①誤用を避ける必要があること、②高齢者の場合には、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ことより、対象年齢を「成人（15 歳以上 60 歳未満）」と設定するよう検討を求めた。申請者はそのように設定すると回答した。

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、医療用医薬品添付文書、米国及び英国での一般用医薬品の添付文書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り、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、さらに内容を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さらに充実させると回答した。具体的には、①使用してはいけない人として「15 歳未満又は 60 歳以上の人」「妊婦又は妊娠していると思われる人」が設定された。②頻繁に腔カンジダを再発する可能性のある糖尿病の人については、本剤の対象外とされた。③「腔カンジダの再発かわからない人」が追記された。④類似疾患とその症状を具体的に記載し、その場合は使用しないことが設定された。⑤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、月経中に使用しても問題がないか照会した。申請者は、その場合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などにより、＜用法及び用量に関する注意＞に「生理中の使用は避け、使用中に生理になった場合は本剤の使用を中止してください。その場合は治癒等の確認が必要であることから医師の診療を受けてください。」と追記された。

機構は、適正使用のため、さらに具体的方策について検討を求めた。申請者は、情報提

供資料として薬局・薬店向け解説書、使用者向け説明資料等を提示し、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

機構は、本剤の用法・用量において6日間連続して使用するよう設定されていること、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、包装単位を設定するよう検討を求めた。申請者は包装単位を「6個」と設定すると回答した。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（過去に医師の診断・治療を受けた方に限る）

[用法・用量] 成人（15歳以上60歳未満）1日1回1個を就寝前に膣深部に挿入してください。なお、6日間連続して使用してください。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。