

審議結果報告書

平成 20 年 12 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] フェアネスクリーム、リフイーリンクリーム、メディトリート
クリーム

[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 11 月 26 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 11 月 10 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]	フェアネスクリーム、リフィーリンクリーム、 メディトリートクリーム
[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 11 月 10 日作成

[販売名]	フェアネスクリーム、リフイーリンクリーム、 メディトリートクリーム
[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]	100g 中ミコナゾール硝酸塩 1g

[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] 膣カンジダの再発による、発疹を伴う外陰部のかゆみ（過去に医師の診断・治療を受けた方に限る） ただし、膣症状（おりもの、熱感等）を伴う場合は、必ず膣剤（膣に挿入する薬）を併用してください。
- [用法・用量] 成人（15 歳以上 60 歳未満）、1 日 2～3 回、適量を患部に塗布してください。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。
- （1）外陰部症状のみの場合：本剤を使用してください。膣剤（膣に挿入する薬）との併用が望まれます。
- （2）膣症状（おりもの、熱感等）を伴う場合：本剤に膣剤（膣に挿入する薬）を併用してください。

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 20 年 11 月 10 日

1. 品目の概要

[販売名]	フェアネスクリーム、リフィーリンクリーム、 メディトリートクリーム
[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]	100g 中ミコナゾール硝酸塩 1g
[申請時の効能・効果]	カンジダによる腔周辺（外陰）のかゆみ、はれ、発疹、発赤、 熱感、痛み
[申請時の用法・用量]	1 日 2～3 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 D クリーム 1%」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。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。

医療用医薬品たるクリーム剤の開発は 19[]年から行われ、1980 年 10 月に「1. 白癬：体部白癬（斑状小水疱性白癬、頑癬）、股部白癬（頑癬）、足部白癬（汗疱状白癬）、2. カンジダ症：指間びらん症、間擦疹、乳児寄生菌性紅斑、爪囲炎、外陰カンジダ症、皮膚カンジダ症、3. 癬風」の効能で承認された。本製剤は 1987 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。

なお、本成分の腔坐剤は、本邦において 2008 年 7 月に「腔カンジダの再発」を効能・効果とする一般用医薬品として承認されている。

申請者は、本剤の開発の背景及び意図を次のように述べている。

カンジダ外陰・膣炎の多くは局所炎症で、表在性のカンジダ菌の増殖侵襲によるものであるため、局所への液剤又はクリーム・軟膏塗布と、膣内へ膣坐剤等を挿入する治療が行われる。局所塗布剤は通常膣錠、膣坐剤とともに併用することが推奨されており、その治療の主体をなしている。また、独自に実施された生活者調査では、膣カンジダ症経験者においては本疾患に対する市販薬の望ましい剤型としては「ぬり薬」が 84.6%と最も求められている。一般用外用剤にはステロイドが配合されているものも多いが、カンジダ外陰炎の癢痒感にステロイド剤を用いることは禁忌であることより、それらの薬剤が使用されることを防止する観点からも、外陰・膣カンジダ症に使用できる抗真菌外用剤を提供することは意義がある。本剤は、膣坐剤と同時に申請されていたが、専門協議後に本剤の効能効果の妥当性等について照会した際に、申請者は、先に膣坐剤の審査を進めるよう求めたため、切り離して審査を行うこととなった。なお、膣坐剤は前述のとおり既に承認されている。

本剤は、症状により単独使用、又は膣坐剤との併用を行うこととして申請された。機構は、一般用医薬品において併用療法を規定した前例はないことも考慮しつつ、どのように使用すればよいか、専門医の意見も聞くなどして検討を行った。その結果、外陰部の症状のみの再発には外用剤のみを使用すればよい場合も多くあることから、①外陰部の症状に加え、膣症状（帯下や膣内の灼熱感・癢痒感など）を伴う場合は必ず膣剤（膣に挿入する薬）を併用すること、②外陰部のみの症状の場合には外用剤の単独使用が可能であること（ただし、膣剤との併用が望ましい）とするのが適切と考えられた。

しかし、外陰部のみの症状の場合には帯下等の症状がないことより、機構は、使用者がどのように判断できるかについて照会した。申請者は、外陰部のカンジダ症は特徴的な強いかゆみがあり、再発であれば、適切な情報提供により他疾患との鑑別が行えるため、自己判断は可能であると回答した。機構は、外陰部カンジダ症には、必ず発疹が認められることから、その場合にのみ本剤が使用されるべきであることを照会した。申請者は、専門医調査を行ったところ、明らかに発疹が認められない場合は外陰部カンジダ症とは診断しないということから、外陰部のかゆみに加えて発疹がみられる場合に本剤を使用するよう効能・効果等に設定すると回答した。

また、単独使用か併用かの判断も、当初は膣症状に加え外陰部にかゆみがある場合に併用を行うと設定されていたが、上記と同様に変更された。

なお、海外では、本成分 2%を含有するクリームが 1971 年に開発国のベルギーにおいて承認されて以来、各種真菌症の治療薬として膣坐剤、外用剤、経口剤、注射剤が世界 44 カ国で使用されている。一般用医薬品としては、膣坐剤及びクリーム（経膣投与）が英国で 1974 年 5 月に、米国で 1991 年 2 月に、カナダで 1994 年 9 月に承認されており、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

本剤は医療用医薬品「フロリード D クリーム 1%」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、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

本項については、医療用医薬品申請時に提出された各試験成績より通常の保存状態で 3 年間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。

ニ. 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。

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、新たに一般臨床試験が実施されているほか、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。また、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 65 例（同成分の腔坐剤併用例 49 例含む）のうち、64 症例（同 48 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、腔坐剤併用例も含めた場合「改善」以上 57.8% (37/64)、「軽度改善」以上 90.6% (58/64)、クリーム単独使用例では「改善」以上 25.0% (4/16)、「軽度改善」以上 81.3% (13/16) であった。真菌学的効果（消失率）は、腔坐剤併用例も含めた場合で、消失率 50.0% (32/64)、そのうち判定不能例等を除くと 85.7% (30/35) 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、よくみられるケースとされている。その他、投与日数が短い例等も除いている。)なお、症例数が少なく参考にしかならないが、クリーム単独使用例では 18.8% (3/16)、同様に判定不能例等 9 例を除くと 42.9% (3/7) であった。副作用発現率は 3.1% (2/64) で、いずれも腔坐剤併用例であった。発現した副作用は「性器灼熱感」2 件、「女性陰部痒痒症」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、医療用医薬品申請時には、同成分の腔坐剤と併用した臨床試験 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。

医療用製剤の承認後、3 年間の市販後成績調査が実施され、適応疾患に対し 28,201 例収集された。そのうち、外陰部カンジダ症における有効率は 90.0% (4,431/4,921)、副作用発現率は全適応疾患に対して 0.78% (221/28,201) であった。副作用はほとんどが塗布部に限局した症状であり、全身性の副作用は認められなかった。なお、この調査結果をふまえ、医療用医薬品の添付文書の改訂が行われ、1982 年 1 月に「乾燥、つっぱり感」、1983 年 1 月に「紅斑、皮膚炎、落屑」が副作用として追記された。

機構は、一般臨床試験の真菌学的効果（消失率）が低い点について、「性感染症診断・治療ガイドライン 2006」では「治療により、かゆみや異常帯下などの症状が消失したものを治癒とする。これには、カンジダが消失したものだけでなく、カンジダがなお少数存在しているものも含まれる。」とあるものの、問題はないか説明を求めた。申請者は、試験結果より症状が改善されていること、文献より真菌学的効果が 70~100% であること等から問題はないと考える。ただし、外陰部のみの症状であっても腔内に病変がある可能性があること、臨床試験結果では併用のほうが有効率は高いことより、これらを情報提供し、適切に単独使用か併用かの判断が行えるようにすると回答した。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、申請時には医療用医薬品の効能・効果のひとつである「外陰カンジダ症」を基に、具体的症状を加え、「カンジダによる腔周辺（外陰）のかゆみ、はれ、発疹、発赤、熱感、痛み」として申請した。

機構は、イ項に記載したとおり、腔症状（おりもの、熱感等）を伴う場合は、必ず腔剤を併用する旨を設定するよう照会したところ、申請者は設定すると回答した。また機構は、①再発であることを明確にする必要があること、②使用者の主な自覚症状は痒痒感であり、それが本剤の効果の主な指標ともなること、③イ項に記載した通り、外陰部カンジダ症には必ず発疹が認められることより、効能・効果を「腔カンジダの再発による、発疹を伴う

外陰部のかゆみ」と設定できないか照会したところ、申請者はそのように設定すると回答した。さらに、腔坐剤と同様に「(過去に医師の診断・治療を受けた方に限る)」が追記された。

機構は、以上の変更について適切に対応されたと判断した。

用法・用量について

本剤は「フロリッド D クリーム 1%」と同一の製剤であることから、申請時にはその用法・用量と同一に設定されていた。

機構は、外陰部のみの症状の場合と腔症状を伴う場合について、それぞれ用法・用量を設定することを求めたところ、申請者はそのように設定すると回答した。また、腔坐剤と同様に、具体的対象年齢（15歳以上60歳未満）、効果判定までの具体的期間についても設定するよう求めたところ、申請者は対応すると回答した。

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、当初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、腔坐剤と同様に記載を充実させるよう求めたところ、申請者は記載を充実させた。

機構は、クリームのみでの単独使用で効果がみられなかった場合に、引き続き自己判断で腔剤との併用を行うことなどが想定されるが、漫然とした使用による弊害を防ぐために、医師への受診勧奨を行うよう求めた。申請者は、そのように設定すると回答した。

使用上の注意以外に、適正使用のための情報提供資料として一般使用者向け解説書（セルフチェックシートを含む）、薬剤師向け解説書等が提示された。

他疾患との鑑別に関する情報提供については、腔坐剤と同様に、類似症状のある感染症の特徴が示されていたが、機構は、外陰部のみの症状の場合は帯下等の症状がないことから、適切な判断のためにより幅広い情報提供をするよう検討を求めた。申請者は、文献調査及び専門医調査を行った結果、外陰部のカンジダと鑑別すべき疾患には接触皮膚炎、皮膚癢痒症、慢性単純性苔癬があり、これらが疑われる場合は医師の診療を受けるよう注意喚起すると回答し、情報提供資料が変更された。また、単独使用か併用かの判断基準等についても盛りこまれた。

機構は以上について適切に変更されたと判断した。

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] 膣カンジダの再発による、発疹を伴う外陰部のかゆみ（過去に医師の診断・治療を受けた方に限る） ただし、膣症状（おりもの、熱感等）を伴う場合は、必ず膣剤（膣に挿入する薬）を併用してください。

[用法・用量] 成人（15歳以上60歳未満）、1日2～3回、適量を患部に塗布してください。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。

（1）外陰部症状のみの場合：本剤を使用してください。膣剤（膣に挿入する薬）との併用が望まれます。

（2）膣症状（おりもの、熱感等）を伴う場合：本剤に膣剤（膣に挿入する薬）を併用してください。

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。