

審議結果報告書

平成22年2月25日
医薬食品局審査管理課

[販売名] オキナゾールL100、クレナ100、メディピア100

[一般名] オキシコナゾール硝酸塩

[申請者] 田辺三菱製薬株式会社

[申請年月日] 平成21年2月27日

[審議結果]

平成22年2月25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 22 年 2 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]	オキナゾール L100 クレナ 100 メディピア 100
[一般名]	オキシコナゾール硝酸塩
[申請者]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 2 月 27 日
[申請区分]	一般用医薬品 区分 (5) - ①
[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 22 年 2 月 9 日作成

[販売名]	オキナゾール L100 クレナ 100 メディピア 100
[一般名]	オキシコナゾール硝酸塩
[申請者]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 2 月 27 日
[成分・分量]	1 日量 1 錠中 オキシコナゾール硝酸塩 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（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 1 錠を膣深部に挿入する（就寝前が望ましい）。6 日間連続して使用すること。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に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 年間の安全性に関する製造販売後調査を実施すること。 |

審査報告

平成 22 年 2 月 9 日

1. 品目の概要

[販売名]	オキナゾール L100 クレナ 100 メディピア 100
[申請者]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 2 月 27 日
[成分・分量]	1 日量 1 錠中オキシコナゾール硝酸塩 100mg
[申請時の効能・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。）
[申請時の用法・用量]	成人（15 歳以上 60 歳未満）1 日 1 回 1 錠を膣深部に挿入する。 6 日間連続して使用すること。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に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は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付、20 達第 8 号）の規定により、指名した。

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、抗真菌成分であるオキシコナゾール硝酸塩を含有する医療用医薬品「オキナゾール膣錠 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、一般用みずむし・たむし用薬で外用剤として使用されているが、膣内への適用は一般用医薬品としては新しい投与経路となるため、区分（5）－①として申請されている。

本成分は、イミダゾール誘導体であり、スイスの Siegfried 社において 1984 年に合成された。我が国においては、東京田辺製薬株式会社（現、田辺三菱製薬株式会社）と科研製薬株式会社とが共同開発で、浅在性皮膚真菌症治療薬として 1985 年 11 月にクリーム剤、1987 年 3 月に外用液剤の承認を取得し、その後、外陰膣カンジダ治療薬として、膣内に直接投与できる膣錠「オキナゾール V100」（1 日 1 回 1 錠を用法とする）及び「オキナゾール V600」（1 週 1 回 1 錠を用法とする）が 1990 年 9 月に承認された。「オキナゾール V100」及び「オキナゾール V600」は 2006 年 2 月に医療事故防止のための代替新規承認をそれぞれ

れ取得し、現在は「オキナゾール膣錠 100mg」及び「オキナゾール膣錠 600mg」の販売名で使用されている。膣錠については 1998 年 3 月に再審査結果が通知され、承認時の用法・用量、効能・効果に変更はないとされた。

海外では、開発国であるスイスにおいて Siegfried 社と F.Hoffmann-La Roche 社との共同開発により、医療用の浅在性皮膚真菌症治療薬として、本成分 1%を含有するクリーム剤、外用液剤及びパウダーの販売が 1984 年に開始され、その後、外陰膣カンジダ治療薬として 600mg 膣錠（1 日療法剤）の販売が 1985 年に開始されている。

申請者は、本品の開発の経緯を次のように述べている。

膣カンジダは、カンジダ菌によって起こる性器の感染症のうち女性での主な病型であり、女性性器の感染症では比較的好く見られる疾患であるが、患部が性器であることから病院での治療に抵抗があり、通院しにくいという実情がある。一方、膣カンジダでは、強いそう痒感と膣に酒かす状、粥状、ヨーグルト状など特異的性状の白色帯下が認められることから、医師の診断・治療を受けたことのあるものであれば、症状から他の疾患と区別し、膣カンジダに罹患していることの自己判断は可能と考えられる。

その治療には、主としてイミダゾール系抗真菌薬が用いられ、それら（クロトリマゾール等）は既に米国、英国などで一般用医薬品として販売されている。また、我が国においても、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「膣カンジダ（膣のかゆみ、おりもの）の改善」（外用剤）が挙げられ、既に一般用としてイソコナゾール硝酸塩、ミコナゾール硝酸塩の膣錠がそれぞれ 2008 年 3 月、7 月に、両成分のクリーム剤が 2009 年 1 月に承認されており、膣錠の効能効果、用法用量等はいずれも本品と同様となっている。

医療用医薬品では、本成分 100mg を含有する「オキナゾール膣錠 100mg」（1 日 1 回 1 錠を 6 日間継続使用）と 600mg を含有する「オキナゾール膣錠 600mg」（1 週 1 回 1 錠）が承認されているが、600mg 錠をスイッチ 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から、一般用としての安全性等を考慮して「オキナゾール膣錠 100mg」のみが一般用医薬品の開発製剤として選択された。

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「オキナゾール膣錠 100mg」と同一の製剤である。規格及び試験方法は、医療用のものを基としているが、医療用では、薄層クロマトグラフィーによる確認試験に有害試験薬が用いられていたため、本剤申請時には当該試験は削除されていた。

機構は代替溶媒の検討を求めたところ、別の溶媒による確認試験が設定された。その他、15 局に準拠した記載等に改められた。機構は、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の資料が添付されており、新たな試験は実施されていない。

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資料が添付されており、新たな試験は実施されていない。

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資料が添付されており、新たな試験は実施されていない。

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資料が添付されており、新たな試験は実施されていない。

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使用成績調査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。

「オキナゾール錠 100mg」及び「オキナゾール錠 600mg」の申請時には、膣カンジダを対象とした臨床試験は、第Ⅱ相試験として、外陰膣カンジダ症に対する有効性及び安全性を確認するためのパイロット試験（100mg 錠 67 例、600mg 錠 63 例）、第Ⅲ相試験として、二重盲検試験〔100mg 錠 134 例（対照薬：クロトリマゾール 100mg 錠 131 例）、600mg 錠 143 例（対照薬：イソコナゾール硝酸塩 300mg 錠 142 例）〕、一般臨床試験（100mg 錠 114 例、600mg 錠 126 例）が実施された。

これらのうち、パイロット試験での 100mg 錠、600mg 錠の有用率はそれぞれ 90.9%（50/55）、81.5%（44/54）であり、どちらも副作用は認められなかった。

二重盲検試験では、100mg 錠とクロトリマゾール 100mg 錠の比較で、それぞれ有用率が 90.2%（83/92）、82.6%（76/92）、600mg 錠とイソコナゾール硝酸塩 300mg 錠の比較で、それぞれ有用率が 82.7%（86/104）、75.8%（75/99）であり、いずれも対照薬と同様の高い有用性を示した。また、いずれの群においても副作用は認められなかった。

一般臨床試験での有用率は 100mg 錠、600mg 錠でそれぞれ 84.1%（95/113）、82.4%（103/125）であり、副作用は 100mg 錠で軽度な局所の発赤 1 例が認められたのみであった。その他、妊娠例の追跡調査（100mg 錠 43 例、600mg 錠 70 例）においても妊娠経過、分娩及び新生児について、本剤に起因すると思われる異常所見は報告されていない。

医療用承認後の使用成績調査では、無効率が 100mg 錠で 1.7%（54/3,099）、600mg 錠で

2.2% (69/3,125)、副作用発現症例は 100mg 錠で 0.31% (10/3,190)、600mg 錠で 0.47% (15/3,214) であった。発現した主な副作用は 100mg 錠では発赤 0.22% (7/3,190)、600mg 錠では刺激感 0.19% (6/3,214) であり、重篤なものは認められなかった。

◎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、以下の理由から既承認の一般用医薬品（イソコナゾール硝酸塩、ミコナゾール硝酸塩の膣錠）と同様に、対象を医師による治療を受けたことのある人に限定し「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。）」として申請した。

- ① 膣カンジダはかゆみや帯下等の特有の臨床症状から、医師による診断・治療を受けたことのある人であれば自己判断が可能と考えられること
- ② 医師による診断・治療を受けたことのない人は診断・治療が必要と考えられること
- ③ 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

機構は、以上について妥当であると判断した。

用法・用量について

本剤は「オキナゾール膣錠 100mg」と同一の製剤であることから、その用法・用量を基に、既承認の一般用医薬品と同様に設定された。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、一般用医薬品においては症状が消失しない場合には医師の診断・治療を受けることが適切と考え、6日間の治療のみとされた。さらに、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された。また、誤用を避ける必要があること、高齢者で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に向かないと考えられることから、対象年齢として15歳以上60歳未満が設定された。

機構は3日間で効果が見られるとする根拠について説明を求めた。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3日間と設定した、と回答した。

また、機構は既承認の一般用医薬品と同様に使用時期を明確化するよう求めた。申請者は「就寝前が望ましい」旨を記載すると回答した。

機構は、以上の回答を了承した。

使用上の注意について

本剤の使用上の注意には、医療用医薬品添付文書、既承認の一般用医薬品の添付文書な

どを参考に、誤って内服しないことや月経中の使用に関する注意事項などが設定された。さらに、申請者は、本剤の適正使用と安全確保のための方策として、一般消費者向けに解説書、自己診断をサポートするセルフチェックシート、薬局・薬店向けにも解説書を作成すると申し出た。

本剤の適正使用のため、特に薬局・薬店における販売時の適切な情報提供が重要であることから、機構は、専門協議での指摘に基づき、さらに方策を充実させるよう検討を求めた。これに対し、申請者は薬局・薬店向けの解説書をさらに充実させると回答した。具体的には、薬局・薬店向けの解説書に以下の注意事項が追記された

- ① 本剤の販売に際して年齢の確認が必要であり、15歳未満、60歳以上の人に対しては医師への受診勧奨が必要であること
 - ② 使用者に対して、誤って内服しないよう十分な注意喚起が必要であること
- 機構はこの回答を了承した。

包装単位について

申請者は、本剤を使用しても症状の改善がみられない場合や再発を繰り返す場合には、医師の診断・治療を受けることを想定していることから、包装単位を6錠と設定するとし、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1錠を膣深部に挿入する（就寝前が望ましい）。6日間連続して使用すること。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に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年間の安全性に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告書（2）

平成 22 年 3 月 3 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

[販売名] オキナゾール L100
 フェミニーナ 膣カンジダ錠
 メディピア 100
[一般名] オキシコナゾール硝酸塩
[申請者] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 2 月 27 日

[審査結果]

本申請品目の 1 つである「クレナ 100」については、販売名を申請時の「クレナ 100」から「フェミニーナ 膣カンジダ錠」に変更したい旨の申し出が申請後になされた。機構は、以下の問題点が考えられたことから、対応策を求めた。

- ① 鎮痒に用いる一般外用剤（ジフェンヒドラミン塩酸塩配合剤）として既に「フェミニーナ軟膏 S」（効能・効果：かゆみ、かぶれ、湿疹、虫さされ、皮膚炎、じんましん、あせも、ただれ、しもやけ）が既に小林製薬株式会社から製造販売されており、同じブランド名にすると軟膏が膣カンジダ再発に用いられる可能性があること
- ② また、併用されると、かゆみ自体は緩和されることから膣錠の 6 日間使用が守られない恐れがあること

これに対し、申請者及び本品目の販社でもある小林製薬株式会社は、膣錠、軟膏それぞれの添付文書、製品パッケージに、双方の販売名を明記した上で誤用あるいは併用が起こらないよう注意喚起を行うと回答した。具体的には以下の対応が示された。

- ① 膣錠については、添付文書の「使用上の注意」及び製品パッケージに、目立つように「本剤を使用中は、次の医薬品を外陰部に使用しないでください。フェミニーナ軟膏 S などカンジダ治療薬以外の外皮用薬」と明記する
- ② 軟膏については、添付文書の「使用上の注意」及び製品パッケージに、目立つように「本剤はカンジダ症の治療薬ではありません。フェミニーナ 膣カンジダ錠などカンジダ治療薬と併用しないでください。」「カンジダ症の人は使用しないこと」の 2 点を明記する

販売名は審査事項であるにも関わらず、変更の申し出及び具体的対応策の提示が平成 22 年 2 月 25 日開催の薬事・食品衛生審議会一般用医薬品部会の直前であったため、機構は、今後このようなことがないよう充分注意するよう申請者に伝えるとともに、異例ではあったが、部会で当該経緯を説明した。部会では、申請者が示した対応策が実施されれば保健衛生上の問題は回避されうると判断され、販売名を変更しても差し支えないとされた。