

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] メンソレータムフレディ CC クリーム、メンソレータムフレディ
カンジダキュアクリーム、カンジダキュア MF クリーム

[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

[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〕	メンソレータムフレディ CC クリーム、 メンソレータムフレディカンジダキュアクリーム、 カンジダキュア MF クリーム
〔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 20 年 11 月 10 日作成

[販売名]	メンソレータムフレディ CC クリーム、 メンソレータムフレディカンジダキュアクリーム、 カンジダキュア MF クリーム
[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]	100g 中イソコナゾール硝酸塩 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（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。）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）を併用すること。
- [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する。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。
- （1）外陰部症状のみの場合：本剤を使用すること。ただし、膣剤（膣に挿入する薬）を併用することが望ましい。
- （2）膣症状（おりもの、熱感等）を伴う場合：膣剤（膣に挿入する薬）を併用すること。

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 20 年 11 月 10 日

1. 品目の概要

〔販売名〕	メンソレータムフレディ CC クリーム、 メンソレータムフレディカンジダキュアクリーム、 カンジダキュア MF クリーム
〔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〕	100g 中イソコナゾール硝酸塩 1g
〔申請時の効能・効果〕	外陰部カンジダ症に伴うかゆみ、発赤、はれの緩和（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 2～3 回患部に塗布する。

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含有する医療用医薬品「アデスタンクリーム」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。

医療用医薬品「アデスタンクリーム」は、本邦では日本シエーリング株式会社が白癬、カンジダ症、癬癩を対象に前臨床試験、臨床試験（パイロット試験、二重盲検試験、一般臨床試験）を実施し、1981 年 3 月に輸入承認申請を行った。爪囲炎、外陰部カンジダ症、皮膚カンジダ症の症例数の追加試験結果を加え、1982 年 6 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、外陰部カンジダ症、皮膚カンジダ症、3. 癬癩」の効能で承認された。その後、2005 年 4 月にインテンディス株式会社に承継されている。1989 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、同成分の腔錠は、本邦において 2008 年 3 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、本剤の開発の経緯を次のように述べている。

腔カンジダは局所疾患で重篤な疾患に繋がることが少なく、一般用医薬品の適応症として適していると考え、本成分の腔錠を 2006 年 6 月に申請した（前述のとおりその後承認された）。カンジダ症は、腔内のみでなく外陰部に併発することの多い疾患であるため、医療機関では腔剤とともに軟膏やクリームといった塗布剤を併用する併用療法も多く行われているものの、一般用医薬品としての承認例はない。米国、英国をはじめとした諸外国では、外用剤も一般用医薬品として多数上市されており、本邦においても腔カンジダ治療の選択肢を広げることは意義があると考えられた。本剤は、腔錠と同時に申請されていたが、機構より併用の妥当性等を照会した際に、申請者は、まず腔錠について一般用医薬品としての適正使用をはかった上で、本剤の検討を進めたいと申し出たため、腔錠と切り離して審査を行うこととなった。なお、腔錠は前述のとおり既に承認されている。

本剤は当初、必ず腔錠と併用することを前提として申請されていた。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のか、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、腔症状（帯下や腔内の灼熱感・瘙痒感など）を伴う場合は必ず腔剤（腔に挿入する薬）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、腔剤との併用が望ましい）とするのが適切であると考えられた。以上をふまえ、申請者に再度検討するよう照会した。申請者は、医療現場での実態としてクリーム単独の使用も認められることから、症状のある部位により、単独使用又は併用を行うこととすると回答した。

機構は、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、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、外陰部カンジダ症を対象とした臨床試験では、28 例全例に発疹症状が認められていることより、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、当初は腔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、本成分を含有するクリームは 1978 年に西ドイツ（現ドイツ）で承認されたのをはじめ、92 カ国で医療用医薬品として承認されている。

、本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、同種の製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

本剤は医療用医薬品「アデスタンクリーム」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。主な見直し事項は、確認試験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。機構はこれらの変更につ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。

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。

医療用医薬品申請時の臨床試験としてはパイロット試験（カンジダ症、白癬、癬風）、二重盲検試験（カンジダ症、白癬）、一般臨床試験（カンジダ症、白癬、癬風）が実施された。なお、外陰部のカンジダ症に対しては、一般臨床試験が実施されている。

パイロット試験の臨床症状改善率、菌陰転率（第一週）はそれぞれ、カンジダ症で 56.0% (14/25)、75.0% (15/20)、陰股部白癬で 56.0% (14/25)、68.8% (11/16)、体部白癬で 21.4% (3/14)、36.4% (4/11)、癬風で 50.0% (1/2)、50.0% (1/2) であった。副作用は全体の 9.1% (6/66) であり、その内容は刺激感、発赤等の皮膚症状であった。なお、皮膚への安

全性について、接触皮膚炎患者 30 例で、クロトリマゾールクリームとの比較が実施されている。皮膚刺激指数は両剤とも許容の範囲であり、有意な差はみられなかった。光毒指数についても、両剤ともに 0.0 で問題ないと判定された。

二重盲検試験は、イソコナゾールクリーム (I) について、クロトリマゾールクリーム (C) 及びプラセボ (P) との比較により実施された。最終全般改善度は、カンジダ症で I 群 82.7% (43/52)、C 群 88.2% (45/51)、P 群 61.2% (30/49)、白癬で I 群 73.9% (68/92)、C 群 72.4% (63/87)、P 群 33.0% (29/88)、菌陰転率は、カンジダ症で I 群 88.2% (45/51)、C 群 90.2% (46/51)、P 群 67.3% (33/49)、白癬で I 群 73.9% (68/92)、C 群 74.7% (65/87)、P 群 37.5% (33/88) であった。副作用は I 群 6 例、C 群 2 例、P 群 6 例に認められ、その種類は刺激感、疼痛、発赤、接触皮膚炎であった。3 群間の発生率に有意差は認められなかった。

一般臨床試験での有効率及び菌陰転率は、カンジダ症で 96.0% (144/150)、98.0% (147/150)、白癬で 86.1% (173/201)、87.6% (176/201)、癬癩で 100.0% (42/42)、100.0% (41/41) であった。なお、カンジダ症中の「外陰部カンジダ症」について、有効率及び菌陰転率（第一週）は、錠併用例も含めた場合 84.0% (21/25)、92.0% (23/25)（症例数が少なく参考にしかないが、クリーム単独使用例では 66.7% (2/3)、100.0% (3/3)）であった。副作用は全体の 1.8% (7/399) にみられ、その内容は痒痒感 4 例（うち 1 例は投与中止）、刺激感 3 例であった。

市販後における使用成績調査は、397 施設より 3,512 例が収集された。改善率及び菌陰転率はカンジダ症で 89.5% (357/399)、95.2% (197/207)、白癬で 77.9% (2,128/2,733)、86.7% (1,047/1,207)、癬癩で 79.4% (135/170)、94.8% (91/96) であった。カンジダ症のうち、外陰部カンジダ症での改善率及び菌陰転率は、それぞれ 87.8% (115/131)、92.9% (65/70) であった。副作用は全体の 1.1% (37/3,512) に認められ、その主な症状は発赤、痒痒、皮膚刺激感、接触皮膚炎等であった。使用成績調査時の副作用発現率は、承認時まで (3.1%) と比較し有意に低かった。

抗真菌外用剤の副作用として特徴的と考えられる過敏症について、重点調査事項として調査が行われた。特異体質の有無別（薬物アレルギー、アトピー性皮膚炎等のある人を「特異体質あり」として集計した。）に皮膚刺痛感（皮膚刺激感）、発赤、痒痒、接触皮膚炎、塗布後疼痛等の過敏症について調査を行ったところ、これらの副作用発現率は特異体質「有」で 5.2% (3/58)、「無」で 0.9% (29/3,246) であり、例数に差があるものの、特異体質「有」が「無」と比較し有意に発現率が高かった。

機構は、外陰部カンジダ症を対象とした試験について、効果判定を 1～3 週で実施しているが、一般薬として効果がない場合の使用期間の用途を具体的に示すよう照会した。申請者は、①承認時の臨床試験及び使用成績調査より 1 週間で効果が確認されていること、②

文献等から通常自覚症状は2～3日で軽快するとされていること、③既承認の腔錠と整合性を図ることより、腔錠と同様に「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」と設定すると回答した。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「外陰部カンジダ症」を基に、具体的症状を加え、さらに、初発の場合は医師による確定診断が必要であること、諸外国における同種の一般用医薬品及び既承認の腔錠も同様であることから、医師による治療を受けたことのある人に限定し、「外陰部カンジダ症に伴うかゆみ、発赤、はれの緩和（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、申請者はそのように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瘙痒感であり、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。

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「アデスタンクリーム」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、ト項でも記載した通り、効果判定までの具体的期間についても設定された。さらに、腔錠と同様に具体的対象年齢（15歳以上60歳未満）についても設定された。

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、腔錠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膣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、膣錠と同様に、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には帯下等の症状がないことから、かゆみを引き起こす他の疾患等も含めたより幅広い情報提供をするよう検討を求めた。申請者は文献等より、それら疾患として接触皮膚炎、皮膚掻痒症、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ほか、全般的に整備すると回答した。また、単独使用か併用かの判断基準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、以下の条件を付する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（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。）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）を併用すること。

〔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する。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。

（1）外陰部症状のみの場合：本剤を使用すること。ただし、膣剤（膣に挿入する薬）を併用することが望ましい。

（2）膣症状（おりもの、熱感等）を伴う場合：膣剤（膣に挿入する薬）を併用すること。

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。