

審査報告書

平成 22 年 11 月 8 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〕	エンペシド L、エンペシドレディ
〔一般名〕	クロトリマゾール
〔申請者〕	佐藤製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 7 月 9 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 11 月 8 日作成

〔販売名〕	エンペシド L、エンペシドレディ
〔一般名〕	クロトリマゾール
〔申請者〕	佐藤製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 7 月 9 日
〔成分・分量〕	1 日量 1 錠中 クロトリマゾール 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（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 11 月 8 日

1. 品目の概要

〔販売名〕	エンペシド L、エンペシドレディ
〔申請者〕	佐藤製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 7 月 9 日
〔成分・分量〕	1 日量 1 錠中 クロトリマゾール 100mg
〔申請時の効能・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）
〔申請時の用法・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。

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、一般用医薬品審査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」という。）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

本品目は、抗真菌成分であるクロトリマゾールを含有する医療用医薬品「エンペシド膣錠 100mg」と同一の製剤を一般用医薬品とするものである。本成分はみずむし・たむし用薬製造販売承認基準に収載されており、一般用医薬品として外用剤の使用前例はあるが、膣内への適用は初めてとなることから、新一般用投与経路として区分（5）－①で申請されたものである。

本成分は、ドイツ・バイエル社（現バイエルシエーリングファルマ社）において開発されたイミダゾール系抗真菌薬である。我が国では、昭和 50 年に吉富製薬株式会社（現田辺三菱製薬株式会社）が「カンジダに起因する膣炎及び外陰膣炎」を適応症として「エンペシド膣錠」の販売名で承認を取得し、昭和 54 年には、承認移管のためバイエル薬品株式会社が同一の販売名で承認を取得した。昭和 56 年 7 月に用法・用量から「なるべく就寝前」を削除する一部変更承認が行われ、現在の用法・用量は「1 日 1 回 1 錠を、膣深部に挿入する。一般に 6 日間継続使用するが、必要に応じ使用期間を延長する。」である。平成元年 2 月、同 11 年 2 月、同 13 年 8 月に規格及び試験方法等に係る一部変更承認がなされ、平成 21 年 5 月には医療事故防止に係る代替新規承認により、販売名が「エンペシド膣錠 100mg」

に変更された。また、本剤と剤形が異なる医療用医薬品として、外用液剤・クリーム剤・軟膏剤・ゲル剤及びトローチ剤が製造販売されている。

「エンペシド腔錠」は、「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 日付、薬安第 27 号）に基づき再評価に係る調査の対象に指定され、基礎調査資料として新医薬品再評価調査報告書が提出されたが、中央薬事審議会にて審議された結果、再評価指定はなされなかった。

海外での使用状況について、クロトリマゾールを有効成分とする一般用腔カンジダ治療薬はアメリカで 1990 年に承認され、現在ではイギリス、ドイツをはじめ 30 カ国以上で販売されている。

申請者は、本剤の開発の経緯について次のように述べている。

腔カンジダは女性生殖器の感染症のうちで日常頻繁にみられる疾患で、腔に常在しているカンジダ菌が異常増殖することにより発症する。その症状は、酒粕状やヨーグルト状の帯下及び強い痒痒を示し特徴的であることから、過去に医師による診断・治療を受けたことがある人であれば、適切な情報提供を行うことにより自己判断は可能と考えられる。また再発しやすい疾患であることから、一般用医薬品としての開発が望まれており、医療用医薬品として 30 年以上の販売実績がある本剤を一般用に転用することは有意義と考え、申請に至ったものである。

外用腔カンジダ薬は、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）において国民のニーズを反映した一般用医薬品の例として挙げられ、平成 20 年 3 月にイソコナゾール硝酸塩（腔錠）が承認された。その後、現在までに同成分のクリーム剤、ミコナゾール硝酸塩（腔坐剤、クリーム剤）、オキシコナゾール硝酸塩（腔錠）が承認されており、本剤の効能・効果、用法・用量等はそれらと同様であることから、機構は本剤の開発意図を妥当と判断した。

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

本剤は医療用医薬品「エンペシド腔錠 100mg」の承認申請時及び一部変更承認申請時の添付資料に基づき設定されたが、確認試験において [REDACTED] が使用されていることから、新たに代替試験が設定された。また医療用製剤の規格では重量偏差試験とされていることから、第十五改正日本薬局方に準拠した製剤均一性（質量偏差試験）が設定された。

機構は、崩壊性において、日局とは異なる試験法及び判定基準が設定された理由を訊ねた。申請者は、医療用製剤で平成 11 年 2 月に一部変更承認を行った際に、日局には腔錠に適応される崩壊試験がなかったことから、当時の欧州薬局方（第 3 版、1997 年）で「腔錠及び坐剤の崩壊試験法」として採用されていた方法を基に設定したものであり、日局崩壊

試験法と比較して水への溶解性及び分散性を厳密に確認することが可能であること、海外でも同じ試験法にて管理されていることから、本試験法の設定は適切であると回答した。

機構は回答を了承し、設定された規格及び試験方法は妥当と判断した。

ハ．安定性に関する資料

医療用医薬品の承認申請時、一部変更承認申請時の試験成績に基づき、安定性に関する内容が資料概要中にまとめられており、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

本項については、医療用医薬品申請時の試験成績が概要中にまとめられており、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試験成績が概要中にまとめられており、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試験成績が概要中にまとめられており、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資料、新医薬品再評価調査報告書（再評価指定の検討に際し提出された基礎調査資料）、及び既に一般用医薬品として承認されているイソコナゾール硝酸塩錠と本剤との二重盲検比較試験の臨床文献を基に一般用医薬品としての有効性・安全性が検討されており、新たな試験は実施されていない。以下にその概略を記す。

有効性について、医療用医薬品申請時資料より、他剤（ピマシリン、アムホテリシンB、トリコマイシン）との比較検討試験において、クロトリマゾールは一次治癒率 90.2% (37/41)、腔真菌消失率 100% (18/18) を示した。国内一般臨床試験は 11 施設の試験結果が集計され、有効率（施設ごとの有効症例数の集計）は 89.5% (231/258) であった。また国外一般臨床試験として 5 文献がまとめられ、腔カンジダ症に対して 93.7% (745/795) の有効率が示された。ピマシリンを対照とした二重盲検比較試験において、6 日間投薬後の真菌消失率はピマシリン錠の 75.9% (63/83) に対し、クロトリマゾール錠は 92.3% (72/78) であり有意差が認められた ($p<0.01$)。12 日間の投薬終了時に菌学的所見と臨床症状の改善度、忍容性を考慮した総合評価が行われ、有効率(軽度改善以上)はクロトリマゾール錠が 93.8% (75/80) であり、ピマシリン錠の 81.9% (68/83) に比べ有意に高かった ($p<0.05$)。

また、新医薬品再評価調査報告書に添付された臨床文献においてイソコナゾール硝酸塩腔錠（アデスタン G）とクロトリマゾール腔錠との二重盲検比較試験成績が示されており、投与開始後 8 日目の臨床症状の改善と菌陰転率とを総合評価した全般改善率（有効以上）は、クロトリマゾール（100mg）6 日療法群が 91.0%（91/100）、イソコナゾール硝酸塩（300mg）1 日療法群が 82.7%（86/104）、イソコナゾール硝酸塩（100mg）6 日療法群が 91.5%（97/106）であり、3 群間に有意な差はなかった。

安全性について、医療用医薬品の承認時及び承認時以降の調査症例 5,771 例中 64 例 78 件（1.11%）に副作用が認められた。主な副作用は、熱感 42 件（0.73%）、刺激感 13 件（0.23%）、癢痒感 7 件（0.12%）、発赤 7 件（0.12%）、疼痛 6 件（0.10%）等であった。発現部位は腔局所に限局しており、熱感、刺激感等の腔内挿入時に起こる一過性のものや投与継続中に消失するものが大部分で、重篤例はなかった。

以上より、機構は本剤の一般用医薬品としての有効性・安全性に特段の問題はないと判断した。

◎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

医療用「エンペシド腔錠 100mg」の効能・効果「カンジダに起因する腔炎及び外陰腔炎」を基とし、既承認の一般用腔カンジダ用薬と同様に設定された。腔カンジダは初発時には医師の診断・治療が必要であるが、帯下や癢痒等の本疾患に特有の症状から医師の診療を受けた人であれば再発時の自己判断は可能と考え、「腔カンジダの再発（過去に医師の診断・治療を受けた方に限る）」として申請し、機構は妥当と判断した。

用法・用量について

本剤は医療用「エンペシド腔錠 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。対象年齢は、初発の可能性の高い 15 歳未満と、他疾患や他の菌による複合感染のリスクが高まる 60 歳以上を除外し「成人（15 歳以上 60 歳未満）」とされた。また医療用では「一般に 6 日間継続使用するが、必要に応じ使用期間を延長する」と設定されているが、一般用医薬品としての使用に際しては 6 日間の使用で症状が消失しない場合には医師の診療を受けることが適切と考え、その旨が記載された。さらに、既承認及び海外製剤に倣い、3 日間の使用で症状が改善しない場合にも医師の診療を受けることとされた。

機構は、3 日間の使用で症状が改善すると判断した理由について説明を求めた。申請者は、海外の添付文書に同様の記載がなされていること、国内一般臨床試験において治療開始 3 日で症状の改善・消失がみられたとの結果を示し、機構は回答を了承した。

使用上の注意（案）について

本剤の使用上の注意案は、医療用「エンペンド膣錠 100mg」の添付文書及び既存の一般用膣カンジダ治療薬等を参考に、用法・用量等で対象外とされている場合は使用しないことや、関連する注意事項等が設定された。

機構は、本剤の適正使用の確保のためには販売時の適切な情報提供が重要と考えることから、使用上の注意以外にも具体的な方策を示すよう求めた。申請者は、薬局・販売店及び使用者のそれぞれに対し、膣カンジダと類似の症状を示す対象外疾患についての情報や使用上の注意に関する解説、日常生活における注意点等を記載した解説書を作成すると回答された。機構は、提出された解説書案に記載されていた販売前の確認事項について、実際の販売時に使用しやすいようなチェックシートとして添付するよう検討を求めた。申請者はそのようにすると回答し、機構は了承した。

包装単位について

申請者は、本剤の用法・用量において6日間連続使用とされており、6日間の使用で症状が消失しない場合には医師への受診が必要であることから、包装単位を6個と設定すると申し出た。機構はこれを妥当と判断した。

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・用量において本品目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（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年間の安全性に関する製造販売後調査を実施すること。