

審議結果報告書

平成 30 年 11 月 30 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] メンソレータムフレディ CC1、メンソレータムフレディ CC1A
[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 23 年 5 月 10 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 11 月 14 日に開催された要指導・一般用医薬品部会において、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。
なお、本品目は要指導医薬品に該当することとされた。

[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30年10月19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 CC1、メンソレータムフレディ CC1A
[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23年5月10日
[申請区分]	一般用医薬品 区分(5) - ④
[特記事項]	なし
[審査担当部]	一般薬等審査部

審査結果

平成 30 年 10 月 19 日作成

[販売名] ①メンソレータムフレディ CCI
②メンソレータムフレディ CC1A
[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 23 年 5 月 10 日
[成分・分量] 1錠中 イソコナゾール硝酸塩 600mg

[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・用量で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] ①成人(15歳以上60歳未満)1回1錠を膣深部に挿入する(できれば就寝前)。ただし、3日間経過しても症状の改善がみられないか、6日間経過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成人(15歳以上60歳未満)1回1錠を膣深部にアプリケーターを用いて挿入する(できれば就寝前)。ただし、3日間経過しても症状の改善がみられないか、6日間経過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 30 年 10 月 19 日

1. 申請品目

[販売名]	①メンソレータムフレディ CC1 ②メンソレータムフレディ CC1A
[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 23 年 5 月 10 日
[成分・分量]	1錠中 イソコナゾール硝酸塩 600mg
[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]	①成人(15歳以上60歳未満)1回1錠を膣深部に挿入する(できれば就寝前)。ただし、3日間経過しても症状の改善がみられないか、6日間経過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成人(15歳以上60歳未満)1回1錠を膣深部にアプリケーターを用いて挿入する(できれば就寝前)。ただし、3日間経過しても症状の改善がみられないか、6日間経過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

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」という。)における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本剤については専門協議を実施し、当該専門委員は、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

メンソレータムフレディ CC1(以下、「CC1」という。)は、抗真菌成分であるイソコナゾール硝酸塩(以下、「本薬」という。)を含有する医療用医薬品「アデスタン膣錠 300mg」を要指導医薬品又は一般用医薬品(以下、「要指導・一般用医薬品」という。)に転用するものである。本薬を含有する要指導・一般用医薬品として、「メンソレータムフレディ CC 膣錠」(以下、「一般用膣錠」という。)が既に承認されているが、CC1は用法・用量が異なるため、一般用(要指導)新用量医薬品として申請された。メンソレータムフレディ CC1A(以下、

「CC1A」という。)は、膣錠挿入時の負担を軽減する目的で、CC1 にアプリケーターを付属した製剤である (表 1)。

表 1 申請製剤と既承認製剤との対比表

	申請製剤		一般用医薬品	医療用医薬品	
承認年月日	—		2008年3月26日	1985年4月16日	1985年4月16日
リスク分類	—		第一類医薬品	—	—
販売名 (会社名)	メンソレータム フレディ CC1 (ロート製薬)	メンソレータム フレディ CC1A (ロート製薬)	メンソレータム フレディ CC 膣錠 (ロート製薬)	アデスタン膣錠 300mg (バイエル薬品)	アデスタン G100 (バイエル薬品)
有効成分	イソコナゾール硝酸塩				
有効成分量	600mg/1錠	600mg/1錠	100mg/1錠	300mg/1錠	100mg/1錠
用法・用量	1回1錠	1回1錠 アプリケーター使用	1日1回1錠 6日間連続投与	1回2錠 ^{a)}	1日1回1錠 6日間連続投与 ^{b)}

- a) 真菌学的効果 (一次効果) が得られない場合は、2錠をさらに1回使用する。
b) 真菌学的効果 (一次効果) が得られない場合は、1日1回1錠をさらに6日間連続使用する。

膣カンジダ症は、カンジダ属真菌に起因する日和見感染症であり、健常女性の75%が一度は経験するといわれるように女性の性器の感染症のうちでは日常的に頻繁にみられる疾患である。罹患すると、その主症状である外陰部の強いそう痒感等に悩まされる。医療現場における治療は、有効成分を100mg含む膣錠を1日1回、6日間連続で投与する6日療法、又は、有効成分600mgを1回のみ投与する1日療法が行われている。

本薬はイミダゾール系抗真菌成分であり、1969年にGodefroiらにより開発された。本邦では、日本シエリング社により本薬を1%含有したクリーム剤「アデスタンクリーム」¹が「下記の皮膚真菌症の治療 白癬、カンジダ症」の効能・効果で1982年に承認された。その後、1985年に、本薬を1錠中100mg含有した6日療法用の膣錠「アデスタン G100」² (以下、「医療用膣錠 100mg」という。)及び本薬を1錠中300mg含有し、1回2錠を使用する1日療法用の「アデスタン G300」³ (以下、「医療用膣錠 300mg」という。)が、「カンジダに起因する膣炎及び外陰膣炎」の適応で承認されている。これらの品目は1992年12月2日付で再審査結果が通知され、薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しないとされた。

このうち、医療用膣錠 100mg は、2008年3月26日に一般用医薬品に転用され、販売されている。この一般用膣錠が1日1回、6日間連続投与 (6日療法) であるのに対し、CC1及びCC1A (以下、「本剤」という。) は1日1回、1日のみ投与 (1日療法) となる、異なる用法・用量の製剤である。

¹ 2009年に医療事故防止対策として、「アデスタンクリーム 1%」に販売名変更されている。

² 営業施策上の問題により、現在は販売中止となっている。

³ 2009年に医療事故防止対策として、「アデスタン膣錠 300mg」に販売名変更されている。

なお、医療用膣錠 300mg は本薬を 1 錠中 300mg 含有し、1 回 2 錠（本薬 600mg）投与されるのに対し、本剤は要指導・一般用医薬品にするにあたり、使用者の利便性を考慮して、膣錠の大きさ、形状はほぼ同一で 1 錠中の量を 600mg とし、1 回の投与錠数を 1 錠とされた。

以降における医薬品名の略称を示す（表 2）。

表 2 医薬品名略称一覧

略称	説明
CC1	メンソレータムフレディ CC1
CC1A	メンソレータムフレディ CC1A
本剤	今回申請された 2 製剤（CC1 及び CC1A）
一般用膣錠	メンソレータムフレディ CC 膣錠
医療用膣錠 300mg	アデスタン膣錠 300mg（アデスタン G300）
医療用膣錠 100mg	アデスタン G100
医療用膣錠	アデスタン膣錠 300mg 及びアデスタン G100

申請者は、本剤を要指導・一般用医薬品として開発した経緯及び意義について、次のように述べている。

- ・ 膣カンジダは、外陰部の強いそう痒感、おかゆ（カッタージチーズ）状や白く濁った酒かす状の帯下の増量など特徴的な症状を表す。そのため、過去に医師による診断を受けたことがある場合には自己判断が可能であり、自分でデリケート部位の症状を治療できることから、一般の使用者のセルフメディケーションに役立つ。
- ・ 一般用膣錠の製造販売後調査において、症状の軽減や挿入のストレス等から、6 日間の投与完了前に自己判断により投与中止した例が報告されているが、それに対し、本剤は 1 度の投与で治療が完了するため投与中止のおそれがなく、服薬コンプライアンスの改善につながる。
- ・ CC1A は、自身の手指による膣錠挿入に対してやりにくさや心理的な抵抗感を持つ使用者にとって有用な選択肢となり、投与時の QOL を改善するとともに、服薬コンプライアンスを改善することが期待できる。

医療用膣錠は、1985 年 4 月 16 日～1991 年 4 月 15 日までの再審査期間中に、使用成績調査が実施された。

使用成績調査は、医療用膣錠を使用した 3,203 症例について行われ、そのうち医療用膣錠 300mg のみが使用された 2,995 例のうち 15 例（0.50%）に副作用が認められた。内訳は、疼痛 7 例、陰門腫脹感 6 例、帯下増加 3 例、陰門そう痒感 2 例、大陰門発赤 2 例、湿疹 1 例、異物感 1 例であり、局所の刺激感のみで、全身的な副作用や重篤な副作用は認められなかった。また、医療用膣錠 100mg と医療用膣錠 300mg が併用された 17 症例では、副作用の発現は認められなかった。

使用成績調査における有効性については、自覚症状（外陰そう痒感、帯下感）及び他覚症状（外陰腫脹、外陰発赤、腔発赤、帯下性状）を観察項目として、主治医がこれらの経過を観察して6段階（著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能）の評価を行い、総合的に効果の判定を行った。有効性評価対象症例2,784例での臨床症状改善度及び全般改善度（著明改善+改善の割合）は、いずれも90%以上と良好な臨床効果が認められた。

一般用腔錠は、2008年3月26日～2011年4月21日まで、製造販売後調査が実施された。その結果、特別調査（お客様アンケート）では3,305例中48例（1.5%）66件に副作用が認められた。主な内訳は、腫脹感、刺激感、おりもの変化各9件、疼痛8件、熱感7件、かゆみ5件、その他19件であった。また、特別調査（お客様アンケート葉書）では1,464例中41例（2.8%）65件に副作用が認められ、主な内訳は、かゆみ16件、疼痛8件、刺激感7件、腫脹感、発赤、おりもの変化各6件、その他16件であった。いずれの副作用も重篤なものではなかった。

外国での使用状況について、本薬を含有する1日療法用の腔錠（300mg又は600mg）は、医療用医薬品として、欧州をはじめ、数十カ国で承認されている。

一般用医薬品としては、6日療法製剤がオーストラリア、フランス、イギリス、ベネズエラで販売された実績がある。また、シンガポールでは600mgの1日療法製剤が、一般用医薬品として承認されている。なお、アメリカ、イギリス、ドイツなどにおいては、他成分の同種同効薬の1日療法製剤が販売されている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

規格及び試験方法に関する資料として、CC1について実施された3ロット3回の実測値資料が提出され、本資料に基づき、規格及び試験方法が設定されている。

ハ. 安定性に関する資料

安定性に関する資料として、本剤について、販売予定の包装形態に充てんした検体3ロットを用いた加速試験の成績が提出されている。その結果、特に変化は認められなかったことから、通常保存される環境下において3年間の品質を保証し得ると考察されている。

ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

医療用腔錠300mgは本薬を300mg含有した腔錠を2錠投与するのに対し、本剤は本薬を600mg含有した腔錠を1錠投与する、含量違いの製剤である。そのため、両製剤を対象とした生物学的同等性に関する資料が提出されている。

本薬は、腔粘膜から血中へほとんど移行せず、作用部位が腔内表面であり、薬効を発揮するために角層を透過する必要がないことから、両製剤の生物学的同等性を確認する方法と

して薬力学的試験が行われている。申請時には、薬力学的試験である *in vitro* 薬剤感受性試験（拡散法による阻止円及び希釈法による MIC 評価）及び崩壊試験が提出された。その後、審査の過程で、腔内環境を考慮した条件での *in vitro* 薬剤感受性試験、本薬の飽和溶液での *in vitro* 薬剤感受性試験、溶出試験、及びその他の物理化学的性質（崩壊前の滑り出し角度、錠剤の濡れ性、崩壊後の落下角度）に関する試験成績が追加提出された（追加提出の経緯は審査の概略に記載する）。

ト．臨床試験に関する資料

臨床試験に関する資料として、医療用錠申請時の臨床試験成績及び使用成績調査結果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。以下に、国内の臨床試験成績の概略を示す。

(1) 有効性

有効性評価は腔真菌症又は外陰腔真菌症患者を対象とした 3 試験で行われた（表 3）。評価方法について、全般改善度は、臨床症状改善度（消失、改善、不変、悪化の 4 段階）及び菌培養成績（陰性、陽性）を総合して 5 段階（著効、有効、やや有効、無効、悪化）で評価された。そのうち、臨床症状改善度「改善」以上かつ菌培養成績「陰性」が、全般改善度「有効」以上とされた。

パイロット試験は、1 日療法、6 日療法及び 2 日療法（医療用錠 300mg を 1 回 1 錠、2 日間（連続又は月・木曜日）投与）の療法別効果を比較検討する目的で実施された。各療法の改善率（全般改善度「有効」以上の割合）は、1 日療法が投与開始後 1 週目で 87.9%（29/33 例）、3 週目に 85.3%（29/34 例）、6 日療法は 1 週目 94.1%（32/34 例）、3 週目 88.5%（23/26 例）、2 日療法は 1 週目 92.6%（50/54 例）、3 週目 90.9%（40/44 例）であり、療法間で統計学的に有意な差は認められなかった。

療法間で改善率に有意な差がなかったことから、1 日療法、6 日療法及び他のイミダゾール系真菌薬であるクロトリマゾール錠 6 日療法の 3 群の有効性及び安全性が比較された。その結果、1 日療法の改善率は、投与開始 8 日目に 82.7%（86/104 例）、22 日目に 77.2%（71/92 例）であったのに対し、6 日療法は 8 日目 91.5%（97/106 例）、22 日目 85.6%（83/97 例）、クロトリマゾール 6 日療法は 8 日目 91.0%（91/100 例）、22 日目 86.0%（80/93 例）であった。多群間検定の結果、3 群間の改善率に統計学的に有意な差は認められなかった。

一般臨床試験は、1 日療法及び 6 日療法の有効性及び安全性を検討する目的で実施された。1 日療法の改善率は、投与開始 8 日目は 82.7%（162/196 例）、22 日目は 84.9%（157/185 例）であった。

表3 医療用膣錠における臨床試験一覧

試験の種類	用法・用量	評価	例数	全般改善度					改善率 ^{a)}
				著効	有効	やや有効	無効	悪化	
パイロット試験 (非盲検試験)	1日療法 ^{b)}	1週目	33	11	18	1	3	0	87.9%
		3週目	34	22	7	0	5	0	85.3%
	6日療法 ^{c)}	1週目	34	4	28	1	1	0	94.1%
		3週目	26	19	4	0	2	1	88.5%
	2日療法 ^{d)}	1週目	54	18	32	2	2	0	92.6%
		3週目	44	31	9	0	3	1	90.9%
クロトリマゾール 対照二重盲検 比較試験	1日療法 ^{b)}	8日目	104	30	56	14	4	0	82.7%
		22日目	92	45	26	17	4	0	77.2%
	6日療法 ^{c)}	8日目	106	40	57	7	2	0	91.5%
		22日目	97	51	32	11	3	0	85.6%
	C6日療法 ^{e)}	8日目	100	34	57	8	1	0	91.0%
		22日目	93	53	27	10	3	0	86.0%
一般臨床試験 (非盲検試験)	1日療法 ^{b)}	8日目	196	78	84	27	7	0	82.7%
		22日目	185	131	26	14	12	2	94.4%
	6日療法 ^{c)}	8日目	125	80	38	4	3	0	84.9%
		22日目	101	81	9	5	6	0	89.1%

- a) 全般改善度が「有効」以上の割合
 b) 医療用膣錠 300mg×2錠/回、1日
 c) 医療用膣錠 100mg×1錠/回/日、6日間連続投与
 d) 医療用膣錠 300mg×1錠/回/日、2日間（連続又は月・木曜日）投与
 e) クロトリマゾール膣錠 100mg×1錠/回/日、6日間連続投与

(2) 安全性

安全性評価は、パイロット試験、二重盲検試験、一般臨床試験を対象とし、有効性の検討には用いていない一般臨床試験の外陰腫トルプロシス症 166 症例も含め、医療用膣錠 300mg を投与された全症例 534 例について評価された。副作用は、6 例 (1.1%) に認められ、局所の刺激感 5 例 (0.9%) と熱感 3 例 (0.6%) であり全て局所の刺激症状のみであった。うち 2 例は高度な局所刺激感及び熱感を示したため投与 2 日目に中止されたが、これら症例も含めて治療を要する副作用例はなかった。

なお、臨床試験において医療用膣錠が投与された 870 例のうち、妊婦への使用例は 172 例あり、妊婦及び新生児に対する異常所見の有無について 1984 年 3 月 5 日まで調査された。その結果、分娩まで調査できた 105 例（双生児を 1 組合む新生児 106 例。うち 53 例は 1 年以上追跡調査を行った）において、医療用膣錠によると思われる異常所見は認められなかった。

<審査の概略>

本剤は、医療用膣錠 300mg と 1 回投与量は同一であるものの、1 錠あたりの本薬を増量した製剤であるため、医療用膣錠 300mg 2 錠との生物学的同等性試験が実施された。その結果、生物学的同等性が確認されたことを踏まえ、医療用膣錠の申請時及び再審査申請時の資料を基に申請資料が作成されている。本審査では、生物学的同等性に関する検討のほ

か、本剤を要指導・一般用医薬品として使用する際に留意すべき事項として以下の検討を行った。

○規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、試験項目及び規格値は医療用腔錠 300mg 及び一般用腔錠と同様のものが設定されており、提出された試験成績に基づいて特段の問題はないと判断した。また、安定性についても特段の問題はないと判断した。

○生物学的同等性について

申請時は、本剤 1 錠と医療用腔錠 300mg 2 錠との生物学的同等性を確認する試験として、*in vitro* 薬剤感受性試験（拡散法による阻止円及び希釈法による MIC 評価）及び崩壊試験が実施され、結果が提出された。

機構は、医療用腔錠適用後の腔粘膜からの血中への移行は認められず（検出限界以下）、本剤は局所での作用を意図した腔錠であるため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）における非経口製剤の外用殺菌剤の考え方を採用し、*in vitro* 薬剤感受性試験により生物学的同等性を評価することは問題ないと考えた。しかしながら、本薬は水に対して難溶であり、腔内では飽和状態であることが想定されることから、機構は、生物学的同等性を評価するためには、腔内において本剤と医療用腔錠 300mg 2 錠で同等の飽和濃度が長時間維持されているか確認することが必要であると考え、腔内における本薬濃度の経時変化について申請者に検討を求めた。

申請者は、腔内環境を考慮した試験液中に本剤 1 錠又は医療用腔錠 300mg 2 錠を ██████████ を用いて *in vitro* 薬剤感受性試験（拡散法による阻止円評価）を行い、経時的にも結果に差がないことを示した。さらに、上記の試験結果と本薬の飽和溶液での薬剤感受性試験の結果が近似することから、本剤 1 錠と医療用腔錠 300mg 2 錠は、腔内で ██████████ ほぼ一定した効果を示し、それは飽和状態が維持されるためと考えられると説明した。また、溶出挙動及び腔錠の物理化学的性質（崩壊前の腔錠の滑り出し角度、錠剤の濡れ性、崩壊後の腔錠の落下角度）についても差がないことを示した。

機構は、新たに示されたデータより、本剤 1 錠と医療用腔錠 300mg 2 錠は、腔内環境においても同等の薬効を示し、溶出性及び腔内保持状態も差がないと考えられることから、生物学的に同等であると判断した。これは、専門委員にも支持された。

○有効性について

機構は、本剤 1 錠と医療用腔錠 300mg 2 錠との生物学的同等性が確認されたことから、医療用腔錠 300mg の申請時臨床試験及び使用成績調査に基づき有効性を評価することに特段の問題はないと判断した。いずれの結果においても、75%以上の改善率が認められており、

有効性は示されていると考えた。また、臨床試験において、6日療法と比較して1日療法は改善率が低い傾向にあるが、1日療法は、腔錠の挿入が1回であるため利便性が高くなること、及び連日投与の必要がないためアドヒアランスの向上が期待できること、から腔カンジダ症の治療に有用であると判断した。なお、医療用腔錠は、1日療法の製剤のみが販売されている。

以上より、機構は本剤を要指導・一般用医薬品として使用するにあたり、有効性には特段の問題はないと判断した。

○安全性について

医療用腔錠 300mg の申請時臨床試験及び使用成績調査において認められた副作用は、全て局所の副作用であり発現頻度の高い副作用及び重篤な副作用は認められなかった。また、一般用腔錠の製造販売後調査においても重篤な副作用は認められなかった。これらを踏まえ、機構は、本剤を要指導・一般用医薬品として使用するにあたり、安全性には特段の問題はないと考えた。しかしながら、本剤は投与後腔内に6日間維持される製剤であることから、6日の間に使用者が誤って他のカンジダ治療用腔剤やカンジダ治療用以外の外皮用剤を使用してしまう可能性が考えられるため、その場合の安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

性感染症診断・治療ガイドライン2016に治療効果が不十分な場合の追加投与に関する記載があることから、医療の現場では医師の判断により他のカンジダ治療用腔剤を追加投与する可能性はあると考えるが、追加投与した際の安全性情報は無い。同じく粘膜に投与する例として抗真菌剤を眼粘膜に高濃度投与すると角膜上皮障害等が起こることが報告されており⁴、腔粘膜においても抗真菌剤が過量に投与されることで局所の炎症が起こる可能性は否定できないと考える。また、併用が想定される他の外皮用剤について、ステロイド外皮用剤は使用局所の抵抗を弱め、皮膚感染症を誘発或いは増悪させることが知られており、外用鎮痒消炎薬では本剤の治療効果がマスクされ判断しにくくなる可能性がある。以上のことから、本剤使用後6日間は、他のカンジダ治療用の腔錠及び腔坐剤を追加使用しないこと、カンジダ治療薬以外の外皮用剤を外陰部に使用しないことを、それぞれ添付文書の「用法・用量に関連する注意」及び「してはいけないこと」に記載する。また、薬局・販売店向け情報提供資料及び使用者向け情報提供資料（以下、「情報提供資料」という。）にも記載して注意喚起を行うこととする。

機構は、情報提供資料において、他剤の使用について赤字で記載されるなど他の箇所よりも目立つよう工夫されていることから、申請者の説明を踏まえ、添付文書及び情報提供資料に従って適正使用されることで現時点では安全性について特段の懸念はないと判断した。しかしながら、本剤は要指導・一般用医薬品では初めて1回のみでの投与で治療を行う製剤と

⁴ 鈴木崇：あたらしい眼科 25 (4) : 425-429, 2008

なるため、製造販売後調査において、併用薬の使用も含め副作用の発現状況を注視し、必要に応じて適切な対応を行う必要があると判断した。

◎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

既承認の一般用膣錠と同様に「膣カンジダの再発」が設定された。
機構は、本剤の効能・効果について特段の問題はないと判断した。

○用法・用量について

既承認の一般用膣錠及び医療用膣錠 300mg の内容を参考に設定された。また、CC1A は、 applicator を用いて挿入すると記載された。

膣カンジダ症は、通常 1 クール 6 日間の治療が行われ、その自覚症状は膣錠投与後 2~3 日で軽快する。そのため、自覚症状の原因がカンジダ菌以外であった場合に、本剤が漫然と使用されないよう、既承認一般用膣錠と同様に、投与後 3 日間経過しても症状の改善がみられないか、6 日間経過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された。機構は、申請者の設定根拠を了承し、本剤の用法・用量について特段の問題はないと判断した。

○使用上の注意について

本剤の使用上の注意は、用法・用量の異なる一般用膣錠を基本に、医療用膣錠 300mg、抗真菌成分を配合する一般用医薬品のみずむし・たむし用薬、及び海外における同種同効薬の使用上の注意の内容を参考に設定された。一般用膣錠と異なる点として、6 日療法用と誤認されて連続使用されないよう 1 回のみで使用で十分な効果があること、及び同一効能の膣錠及び膣坐剤を追加使用しないことが新たに記載された。また、CC1A については、衛生上の観点から使用した applicator は再使用しないよう記載された。

機構は、設定された使用上の注意について、特段の問題はないと判断した。

○包装単位について

申請者は、本剤は 1 回の投与で治療が完了するため、包装単位は 1 箱 1 錠入りのみとし、1 回に販売するのは 1 箱のみとする内容を情報提供資料に記載して薬局・販売店に周知徹底を図ると説明した。

機構は、1 箱中 1 錠のみとすることにより、使用者が誤って連日使用してしまう懸念は抑えられると考え、包装単位に特段の問題はないと判断した。

○適正使用及び情報提供資料について

本剤の適正使用の方策として、添付文書の他、購入前に適正な使用者であることを確認するチェックシート、薬局・販売店向け情報提供資料、使用者向け情報提供資料の 3 種の資料

が提出された。

機構は、本剤が一般の使用者の自己判断で適切に選択・使用されるか、また、そのための方策について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

膣カンジダは特徴的な症状を呈するため、過去に医師の診断を受けた人であれば、自己判断は可能であると考え。また、一般用膣錠の製造販売後調査において、誤って細菌性膣炎又は子宮頸管炎を膣カンジダと判断したのは4,769例中5例(0.1%)で、99.9%は適切に自己判断できており、誤った例についても、効果不十分を契機として、使用上の注意のとおり投与3日後又は6日後に病院を受診し適切に治療を受けていることから、万が一誤った判断をしたとしても大きな問題はないと考える。

あわせて、申請者は、本剤の適正使用のための具体的な方策として以下を挙げ、それを踏まえて整備した添付文書案、チェックシート案、情報提供資料案及び包装パッケージ案を提出した。

- ・ 対象疾患の理解を深め的確な自己判断ができるよう、その特徴的な症状及び膣カンジダとよく似た症状を持つ疾患の症状について情報提供する。
- ・ 本剤の使用目的(効能・効果)について十分に理解されるよう、膣カンジダの再発治療薬である旨をパッケージ正面に記載する。
- ・ 万が一自己判断を誤った場合にも治療が遅れないよう、3日間経過しても症状の改善がみられないか、6日間経過しても症状が消失しない場合は医師の診療を受ける旨を添付文書及び情報提供資料において注意喚起する。
- ・ 本剤の使用法の理解を深め薬剤の正確な使用につながるよう、パッケージ正面及び包装に「1日療法用」と記載する。また、添付文書及び情報提供資料において、1日1回の投与で効果があるため膣錠及び膣坐剤の追加使用は行わないよう注意喚起する。
- ・ 本剤の誤飲を防ぐため、飲み薬でなく膣に挿入する膣錠であることが分かるよう、パッケージ正面及びPTP包装に、飲み薬ではないこと及び膣錠であることを明記する。

機構は、申請者が説明した適正使用に関する方策について、添付文書、チェックシート、情報提供資料及び包装パッケージに、文字の大きさや色、使用者にとって見やすい位置に記載する等の工夫がなされていることを確認した。さらに、CCIと用法・用量のみが異なる一般用膣錠や成分違いの同一効能・効果の類薬が一般用医薬品として数年に渡り使用され、これまで問題となるような重篤な副作用、誤使用等は報告されていないことも踏まえ、一般の使用者の自己判断による適切な使用は可能であると判断した。

また、本剤の使用法について、専門委員より、膣の状態によっては6日間の治療期間中に挿入した膣錠が落下してしまい十分な治療効果が発揮されないことがあるため、注意喚起すべきではないかという意見が示された。機構は、申請者にその点について注意喚起するとともに、その場合の対応について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

一般用膣錠の製造販売後調査において、膣錠の脱落が報告されたのは3.6%(119/3,305例)であるものの、脱落の可能性はあるため、チェックシート及び情報提供資料に、膣錠挿入後6日以内に膣錠が出てくる旨を記載し、本剤を購入する段階で薬剤師が使用者に情報提供できるようにする。さらに、添付文書、情報提供資料において、使用後6日以内に膣錠が膣外に出てきた場合は、医師又は薬剤師に相談するよう記載する。

機構は、申請者の説明を了承するが、本剤は要指導・一般用医薬品では初めての1日1回の投与で治療を行う製剤となるため、示された方策のとおりチェックシート、情報提供資料を活用し、適正使用のための適切な情報提供が十分になされることが重要と考える。

○アプリケーターについて

CC1Aは、膣錠挿入時の負担を軽減する目的でCC1にアプリケーターを付属した製剤である。アプリケーターを付属した製剤については、既に一般用膣錠で承認されており、CC1Aに付属されるアプリケーターは、一般用膣錠に付属されているものと同一のものである。

アプリケーターに関して、一般用膣錠の申請時に提出された手指による挿入と比較検討した調査結果が参考資料として提出されている。その資料では、手指と比較して、アプリケーターの使用により挿入しやすさなど、使用者の利便性が向上することが示されている。

機構は、以下の点からアプリケーターを付属することに特段の問題はないと判断した。

- ・ アプリケーターの使用法は、添付文書や情報提供資料にイラストを用いて記載し、使用者にとって分かりやすいものとなるよう工夫されていること。
- ・ 衛生面を考慮し、アプリケーターを再利用しないよう添付文書において注意喚起するとともに、1回使い切りの仕様として設計されていること。
- ・ 使用者にとってできるだけ馴染みやすいよう生理用タンポンのアプリケーターの形状を参考に設計されていること。

3. 総合評価

以上の検討を行った結果、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・用量において本剤を承認して差し支えないと判断した。なお、本剤は要指導・一般用医薬品として初めて1日1回の投与で治療を行う製剤となるため、その有効性・安全性の担保には適正使用が重要であり、本剤の購入前にチェックシートによる適正な使用者であることの確認及び使用者等への情報提供が必要であることから、まず要指導医薬品として適正に使用されることが確認されたことをもって一般用医薬品としての販売可否を検討する必要があると考え、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] ①メンソレータムフレディ CC1
成人（15歳以上60歳未満）1回1錠を膣深部に挿入する（できれば就寝前）。ただし、3日間経過しても症状の改善がみられないか、6日間経過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メンソレータムフレディ CC1A
成人（15歳以上60歳未満）1回1錠を膣深部にアプリケーターを用いて挿入する（できれば就寝前）。ただし、3日間経過しても症状の改善がみられないか、6日間経過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年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。