

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

尖圭コンジローマ治療薬、日光角化症治療薬

ベセルナクリーム5%

BESELNA CREAM 5%

| | |
|-------------------------------|---|
| 剤 形 | クリーム剤 |
| 製 剤 の 規 制 区 分 | 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） |
| 規 格 ・ 含 量 | 1包（250mg）中、イミキモド12.5mgを含有 |
| 一 般 名 | 和名：イミキモド（JAN） 洋名：Imiquimod（JAN）、imiquimod（INN） |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日 | 製造販売承認年月日：2007年 7月31日 製造販売一部変更承認年月日：2011年11月25日（適応追加による） 薬価基準収載年月日：2007年 9月21日 発売年月日：2007年12月10日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：持田製薬株式会社 提 携：iNOVA Pharmaceuticals |
| 医療情報担当者の連絡先 | |
| # 問 い 合 わ せ 窓 口 | 持田製薬株式会社 くすり相談窓口 TEL 0120-189-522 03-5229-3906 FAX 03-5229-3955 受付時間 9:00～17:40（土・日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.mochida.co.jp/dis/index.html |

本IFは2017年10月作成の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

| | |
|----------------------------------|-----------|
| I. 概要に関する項目 | 1 |
| 1. 開発の経緯..... | 1 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性..... | 1 |
| II. 名称に関する項目 | 3 |
| 1. 販売名..... | 3 |
| 2. 一般名..... | 3 |
| 3. 構造式又は示性式..... | 3 |
| 4. 分子式及び分子量..... | 4 |
| 5. 化学名（命名法）..... | 4 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... | 4 |
| 7. CAS登録番号..... | 4 |
| III. 有効成分に関する項目 | 5 |
| 1. 物理化学的性質..... | 5 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性..... | 5 |
| 3. 有効成分の確認試験法..... | 5 |
| 4. 有効成分の定量法..... | 5 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 |
| 1. 剤形..... | 6 |
| 2. 製剤の組成..... | 6 |
| 3. 用時溶解して使用する製剤の調製法..... | 7 |
| 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意..... | 7 |
| 5. 製剤の各種条件下における安定性..... | 7 |
| 6. 溶解後の安定性..... | 7 |
| 7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..... | 7 |
| 8. 溶出性..... | 7 |
| 9. 生物学的試験法..... | 8 |
| 10. 製剤中の有効成分の確認試験法..... | 8 |
| 11. 製剤中の有効成分の定量法..... | 8 |
| 12. 力価..... | 8 |
| 13. 混入する可能性のある夾雑物..... | 8 |
| 14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報..... | 8 |
| 15. 刺激性..... | 8 |
| 16. その他..... | 12 |
| V. 治療に関する項目 | 13 |
| 1. 効能又は効果..... | 13 |
| 2. 用法及び用量..... | 13 |
| 3. 臨床成績..... | 17 |

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 41 |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 41 |
| 2. 薬理作用 | 41 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 57 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 57 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 60 |
| 3. 吸収 | 61 |
| 4. 分布 | 61 |
| 5. 代謝 | 64 |
| 6. 排泄 | 65 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 68 |
| 8. 透析等による除去率 | 68 |
| 9. その他 | 69 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 70 |
| 1. 警告内容とその理由 | 70 |
| 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 70 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 70 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 70 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 70 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 71 |
| 7. 相互作用 | 75 |
| 8. 副作用 | 75 |
| 9. 高齢者への投与 | 81 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 81 |
| 11. 小児等への投与 | 81 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 82 |
| 13. 過量投与 | 82 |
| 14. 適用上の注意 | 83 |
| 15. その他の注意 | 84 |
| 16. その他 | 84 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 85 |
| 1. 薬理試験 | 85 |
| 2. 毒性試験 | 87 |

| | |
|--|-----------|
| X. 管理的事項に関する項目 | 90 |
| 1. 規制区分 | 90 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 90 |
| 3. 貯法・保存条件 | 90 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 90 |
| 5. 承認条件等 | 90 |
| 6. 包装 | 90 |
| 7. 容器の材質 | 90 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 91 |
| 9. 国際誕生年月日 | 91 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 91 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 91 |
| 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 91 |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 91 |
| 14. 再審査期間 | 91 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 91 |
| 16. 各種コード | 92 |
| 17. 保険給付上の注意 | 92 |
| XI. 文献 | 93 |
| 1. 引用文献 | 93 |
| 2. その他の参考文献 | 94 |
| XII. 参考資料 | 95 |
| 1. 主な外国での発売状況 | 95 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 97 |
| XIII. 備考 | 98 |
| その他の関連資料 | 98 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ベセルナクリーム 5%は、米国 3M 社で見出されたイミキモド(イミダゾキノリン誘導体) 製剤である。

米国において、イミキモド製剤は 1997 年 2 月に「外性器又は肛門周囲の尖圭コンジローマ」の適応症にて FDA の承認を得た。その後、1998 年 9 月に EU で一括承認され、2011 年 9 月現在、海外の主要国を含む 76 の国と地域で承認されている。

尖圭コンジローマに対して、国内では治療薬として承認された薬剤がなかったため、外科的療法による病変の除去が中心に行われていたが、持田製薬(株)は 2007 年 7 月に「尖圭コンジローマ(外性器又は肛門周囲に限る)」の適応症でベセルナクリーム 5%の承認を取得し、同年 12 月に発売した。

また、イミキモド製剤は「日光角化症」の適応症で、2004 年 3 月に米国、2006 年 11 月に EU で承認され、2011 年 9 月現在、48 の国と地域で承認されている。

日光角化症に対して、国内では外科的療法や老人性角化腫(日光角化症)治療薬による薬物治療が行われているが、選択肢が限られているため新しい治療薬の開発が望まれていた。持田製薬(株)は 2008 年よりベセルナクリーム 5%の日光角化症の適応症での開発を進め、2011 年 11 月に「日光角化症(顔面又は禿頭部に限る)」の適応症を新たに取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 治療学的特性

●尖圭コンジローマ

- 1) 本邦初の尖圭コンジローマ治療薬である。
- 2) 尖圭コンジローマ(外性器又は肛門周囲に限る)に対し、優れた臨床効果を発揮する外用剤である。
- 3) サイトカイン産生促進によるウイルス増殖抑制作用及び細胞性免疫応答の賦活化によるウイルス感染細胞障害作用を有している (*in vitro*、マウス、ラット、モルモット、サル)。
- 4) 国内臨床試験において本剤を使用した 64 例中、53 例(82.8%)に副作用が認められている。その主なものは紅斑(54.7%)、びらん(34.4%)、表皮剥離(32.8%)、浮腫(17.2%)等の塗布部位の皮膚障害及び疼痛(28.1%)等の塗布部位反応であった。(承認時)
製造販売後調査において、3,149 例中 706 例(22.4%)に副作用が認められている。その主なものは紅斑(9.3%)、びらん(8.7%)、表皮剥離(0.6%)等の塗布部位の皮膚障害及び疼痛(1.9%)、刺激感(1.3%)、痒痒感(1.2%)等の塗布部位反応であった。(再審査終了時)
海外臨床試験(273 例)における主な副作用は、紅斑(60.7%)、びらん(30.4%)、表皮剥離(22.6%)、浮腫(14.4%)等の塗布部位の皮膚障害及び疼痛、痒痒感等の塗布部位反応(43.6%)等であった。

●日光角化症

- 1) 新しい日光角化症治療薬である。
- 2) 日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）に対し、優れた治療効果及び再発抑制効果を発揮する外用剤である。
- 3) 国内臨床試験において週 3 回本剤を使用した 63 例中、57 例（90.5%）に副作用が認められている。その主なものは紅斑（68.3%）、痂皮（57.1%）、浮腫（46.0%）、落屑/乾燥（44.4%）、びらん/潰瘍（44.4%）、湿潤/滲出（39.7%）等の塗布部位の皮膚障害及び瘙痒感（27.0%）等の塗布部位反応であった。（承認時）
製造販売後調査において、768 例中 216 例（28.1%）に副作用が認められている。その主なものは紅斑（17.4%）、びらん（8.1%）、痂皮（6.0%）、湿潤/滲出（4.3%）等の塗布部位の皮膚障害及び疼痛（1.6%）、瘙痒感（1.6%）等の塗布部位反応であった。（再審査終了時）

重大な副作用として、重篤な潰瘍、びらん、紅斑、浮腫、表皮剥離等の皮膚障害、排尿困難（いずれも頻度不明^{注)}）が報告されている。

注) 自発報告又は海外での報告のため頻度不明。

(2) 製剤学的特性

- 1) 本剤は O/W 型（水中油型）のクリーム剤である。
- 2) 包装形態は、1 回使用分を 1 包とすることで微生物汚染の機会を最小限にした分包（サシェ）である。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ベセルナクリーム 5%

(2) 洋名

BESELNA CREAM5%

(3) 名称の由来

ベセルナ (Beselna) は、本邦初の尖圭コンジローマ治療薬であり、①現時点で唯一で最適な (**Best**) 治療薬であること、②患者自身で塗布可能 (**Self-administered**) な治療薬であること、③局所免疫を賦活化し、自己治癒力 (**Natural healing**) を高める作用を有すると考えられること、から命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

イミキモド (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Imiquimod (JAN)

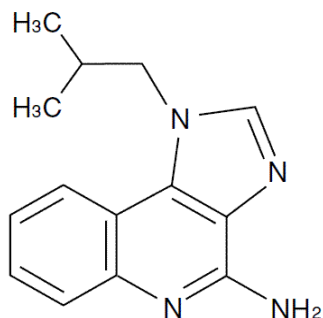
imiquimod (INN)

(3) ステム

免疫調整剤 (免疫調節/免疫賦活) : -imod

3. 構造式又は示性式

構造式 :



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₄H₁₆N₄

分子量：240.30

5. 化学名（命名法）

4-Amino-1-(2-methylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinoline (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別 名：R-837、S-26308

治験番号：MTD-39

7. CAS 登録番号

99011-02-6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

イミキモドは白色～微黄白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

2,2,2-トリフルオロエタノールにやや溶けやすく、メタノール及びエタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

また、pH-溶解性プロファイルを検討した結果、本品は低 pH 側で溶解度が高くなることが示された。

(3) 吸湿性

吸湿性はない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：298℃（示差走査熱量分析）

(5) 酸塩基解離定数

pKa=7.57（紫外吸光度測定法）

(6) 分配係数

2.89（本品のオクタノール/水の 2 相系における分配係数）

(7) その他の主な示性値

旋光性はない

2. 有効成分の各種条件下における安定性

25℃/60%RH で 60 ヶ月間安定

3. 有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 投与経路
経皮

- (2) 剤形の区別、外観及び性状
白色～微黄色・クリーム剤

- (3) 製剤の物性
該当資料なし

- (4) 識別コード
MO651 (分包に表示)

- (5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等
該当資料なし

- (6) 無菌の有無
無菌製剤ではない

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分（活性成分）の含量
ベセルナクリーム 1 包 (250mg) 中 イミキモド 12.5mg (5%) を含有

- (2) 添加物
イソステアリン酸、ベンジルアルコール、セタノール、ステアリルアルコール、白色ワセリン、ポリソルベート 60、モノステアリン酸ソルビタン、濃グリセリン、キサントガム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル

- (3) 添付溶解液の組成及び容量
該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験（40℃、12 ヶ月）、長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、36 ヶ月）の結果から、ベセルナク
リーム 5%の貯法は 25℃以下（凍結を避け）で保存とし、有効期間を 2 年とした。

表Ⅳ-1 製剤の安定性試験結果

| 安定性試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|---------------------|---------------------------------------|---|---------------------------------|
| 加速試験 | 40℃ | 一次包装 「分包（サシェ）」 | 12 ヶ月 | 6 ヶ月まで規格に適合 |
| 長期保存試験 | 25℃/60%RH | 一次包装 「分包（サシェ）」 | 36 ヶ月 | 30 ヶ月まで規格に適合 |
| 苛酷試験 | 4℃/40℃ 繰り返し | 一次包装 「分包（サシェ）」 | 4℃及び 40℃の温度昇降 を繰り返し 6 回 | 試験終了時において規 格に適合 |
| | 凍結/融解 繰り返し | 一次包装 「分包（サシェ）」 | 凍結（-20～-10℃）及 び融解（30℃）の温度昇 降を繰り返し 6 回 | 試験終了時において規 格に適合 |
| | 曝光保存 (25℃/60%RH) | 一次包装 「分包（サシェ）」 二次包装 (市販包装形態) | 総照度： 120 万 lx・h 以上 総近紫外放射エネルギー： 200W・h/m ² 以上 | 一次包装、二次包装とも に変化は認められなか った |

6. 溶解後の安定性

該当資料なし

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

液体クロマトグラフ法

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

4-ヒドロキシイミキモド

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

15. 刺激性

(1) 皮膚一次刺激性試験及び累積刺激性試験（ウサギ）¹⁾

ウサギ皮膚一次刺激性試験（投与量：0 又は 5%イミキモドクリーム、0.5mL/site）では、イミキモドクリーム投与により極く軽度の皮膚一次刺激性が認められた。ウサギ皮膚 10 日間累積刺激性試験（投与量：5%イミキモドクリーム、0.5mL/site/day）では、投与期間を通じて紅斑及び浮腫が健常皮膚及び擦過皮膚ともに認められ、皮膚刺激性スコアは投与期間を通じて軽度から中等度で推移した。また、紅斑及び浮腫のスコアは投与 8 日以降はほぼ同程度で推移した。加えて、痂皮、表皮の弛緩及び剥離が認められたが、痂皮は投与 4 日以降軽減し、投与 8 日には消失、表皮の剥離は投与 8 日目以降軽減する傾向を示した。

(2) 皮膚光一次刺激性試験（モルモット）²⁾

モルモット皮膚光一次刺激性試験（投与量：0、1、3 又は 5%イミキモドクリーム 0.3mL/patch）では、1、3、5%イミキモドクリーム及び基剤クリーム群では照射部位及び非照射部位ともに照射後 72 時間まで変化は認められなかった。

(3) 眼粘膜刺激性試験（ウサギ、サル）³⁾

ウサギ眼粘膜刺激性試験（投与量：5%イミキモドクリーム、0.1mL/animal）では、投与後1時間に軽度の結膜炎が認められ、極く軽度の刺激性スコアの上昇が認められたが、投与後1日以降に変化は認められなかった。

サル眼粘膜刺激性試験（投与量：0又は5%イミキモドクリーム、0.1mL/animal）において、基剤クリーム群では投与後1時間に、1/5例で極く軽度の結膜腫脹（スコア+1）が認められた。5%イミキモドクリーム群では投与後1、3、6時間に3/5例、2/5例、2/5例で極く軽度の結膜腫脹（スコア+1）が認められた。さらに、投与後3時間に1/5例で極く軽度の結膜への分泌物付着（スコア+1）が認められた。しかし、投与後24時間以降に変化は認められなかった。

(4) 腔粘膜刺激性試験（ラット、ウサギ）⁴⁾

卵巣摘出ラット腔粘膜刺激性試験（投与量：0、1又は5%イミキモドクリーム、0.2mL/animal、10日間隔日（計5回）投与）では、イミキモドクリーム投与により投与日（投与後6時間）に肛門・性器周囲の着色が認められ、投与翌日にも同変化が認められた。病理組織学的検査では、イミキモドクリーム群で腔上皮下の単核細胞浸潤が認められたが、これ以外に腔粘膜の刺激性を示唆する病理所見は認められなかった。

ウサギ腔粘膜刺激性試験（投与量：0、1又は5%イミキモドクリーム、1mL/animal、10日間隔日（計5回）投与）では、イミキモドクリーム投与により極く軽度から軽度の腔粘膜の刺激性が認められた。

(5) 単回貼布試験：パッチテスト（ヒト）^{5, 6)}

男性健康被験者（19例）の背部に、イミキモド5%クリームパッチ、基剤クリームパッチ及び空パッチを単回48時間貼布した。貼布部位の皮膚反応は、全例で、治験薬除去後30分及び24時間において「反応なし」であり、皮膚刺激性は認められなかった^{注)}（「V. 3. 臨床成績」の項(3)参照）。

(6) 反復塗布試験（ヒト）^{7, 8)}

男性及び女性健康被験者（30例：男性15例、女性15例）の背部に、イミキモド5%クリーム又は基剤クリーム約240mgを1回20時間、7日間反復塗布した。塗布部位の皮膚反応は、全例の全判定時期において「反応なし」であり、皮膚刺激性は認められなかった^{注)}（「V. 3. 臨床成績」の項(3)参照）。

注) 本剤の【効能・効果】、【用法・用量】、【用法・用量に関連する使用上の注意】、【使用上の注意】（抜粋）

【効能・効果】

- 尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）
- 日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）

【用法・用量】

- 尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）

疣贅部位に適量を1日1回、週3回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹸を用い、水又は温水で洗い流す。

- 日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）

治療部位に適量を1日1回、週3回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹸を用い、水又は温水で洗い流す。4週間塗布後、4週間休薬し、病変が消失した場合は終了とし、効果不十分の場合はさらに4週間塗布する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤の使用にあたっては、重度の炎症反応が局所にあられることがあるので次の点に十分注意すること。

- 尖圭コンジローマ

2. 本剤塗布後6～10時間を目安に必ず洗い流すこと。（塗布時間の延長により、重度の皮膚障害があらわれやすくなる。）
3. 本剤の連日塗布を避け、例えば月・水・金、あるいは火・木・土の週3回塗布とすること。

- 日光角化症

1. 本剤塗布後約8時間を目安に必ず洗い流すこと。
2. 本剤の連日塗布を避け、例えば月・水・金、あるいは火・木・土の週3回塗布とすること。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 塗布部位及びその周辺に重度の紅斑、びらん、潰瘍、表皮剥離等があらわれることがあるので、本剤を過量に塗布しないこと。また、塗布部位を絆創膏やテープ等で密封しないこと。

【参考：外国人データ】

(1) 皮膚累積刺激性試験（ヒト）⁹⁾

男性及び女性健康被験者（40例：男性16例、女性24例）の日光損傷皮膚（前腕腹側面）及び正常皮膚（上腕背側面）に、イミキモド5%クリーム及び基剤クリームそれぞれ約200mgを各1カ所ずつ計4カ所に、1日1回、約24時間、21日間反復塗布した。日光損傷皮膚のイミキモド5%クリーム塗布部位は、正常皮膚のイミキモド5%クリーム塗布部位に比し、皮膚刺激性（紅斑）の重症度及び発現率が低かった（Wilcoxon 2 標本検定、 $p=0.0151$ ）。また、日光損傷皮膚におけるイミキモド5%クリーム塗布部位と基剤クリーム塗布部位の皮膚刺激性には有意差は認められず（Wilcoxon 2 標本検定、 $p=0.6545$ ）、それぞれ90%を超える被験者で皮膚刺激の徴候が認められなかった^{注)}。

表IV-2 皮膚刺激性スコア別の被験者数

| 皮膚刺激性スコア | 例数 (%) | | |
|------------------|--------------------|--------------------|-----------------|
| | 正常皮膚 | 日光損傷皮膚 | |
| | イミキモド塗布部位 (40例) | イミキモド塗布部位 (40例) | 基剤塗布部位 (40例) |
| 0-刺激の徴候なし | 29 (73%) | 37 (93%) | 38 (95%) |
| 1-最小限の紅斑 | 6 (15%) | 3 (8%) | 2 (5%) |
| 2-明らかな紅斑 | 4 (10%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| 3-著しい紅斑 | 1 (3%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| p 値 ^a | 0.0151 | | 0.6545 |

塗布期間中に認められた最大の皮膚刺激性スコア別の被験者数を示す。

a：日光損傷皮膚のイミキモド塗布部位に対する p 値（Wilcoxon 2 標本検定）

(2) 光刺激性試験（ヒト）¹⁰⁾

男性及び女性健康被験者（44例：男性21例、女性23例）の中背部に、イミキモド5%クリーム及び基剤クリームそれぞれ約0.1~0.2mLを各1カ所ずつ計2カ所に、1日1回、週6回、22回（約4週間）塗布し、UV照射（290~320nm）した。日焼け細胞数及びピリミジン二量体数の評価から、イミキモド5%クリームはUV照射による反応を増加させないことが示唆された^{注)}。

注) 本剤の【効能・効果】、【用法・用量】、【用法・用量に関連する使用上の注意】（抜粋）

【効能・効果】

- 尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）
- 日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）

【用法・用量】

- 尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）

疣贅部位に適量を1日1回、週3回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹸を用い、水又は温水で洗い流す。

- 日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）

治療部位に適量を1日1回、週3回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹸を用い、水又は温水で洗い流す。4週間塗布後、4週間休薬し、病変が消失した場合は終了とし、効果不十分の場合はさらに4週間塗布する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤の使用にあたっては、重度の炎症反応が局所にあられることがあるので次の点に十分注意すること。

- 尖圭コンジローマ

2. 本剤塗布後6~10時間を目安に必ず洗い流すこと。（塗布時間の延長により、重度の皮膚障害があらわれやすくなる。）
3. 本剤の連日塗布を避け、例えば月・水・金、あるいは火・木・土の週3回塗布とすること。

- 日光角化症

1. 本剤塗布後約8時間を目安に必ず洗い流すこと。
2. 本剤の連日塗布を避け、例えば月・水・金、あるいは火・木・土の週3回塗布とすること。

(3) 光毒性試験（ヒト）¹¹⁾

男性及び女性健康被験者（30例：男性15例、女性15例）の背部に、イミキモド5%クリーム及び基剤クリームそれぞれ約40mgを、各2ヵ所ずつ計4ヵ所に24時間塗布した後、塗布部位及び無塗布部位に光照射（290～410nm）した。光照射直後の膨疹又は炎症、光照射24及び48時間後の遅延型反応の評価では、イミキモド5%クリームの光毒性反応は認められなかった^{注)}。（「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項（7）参照）

16. その他

該当資料なし

注) 本剤の【効能・効果】、【用法・用量に関連する使用上の注意】（抜粋）

【効能・効果】

- 尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）
- 日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）

（用法・用量に関連する使用上の注意）

本剤の使用にあたっては、重度の炎症反応が局所にあらわれることがあるので次の点に十分注意すること。

●尖圭コンジローマ

2. 本剤塗布後6～10時間を目安に必ず洗い流すこと。（塗布時間の延長により、重度の皮膚障害があらわれやすくなる。）
3. 本剤の連日塗布を避け、例えば月・水・金、あるいは火・木・土の週3回塗布とすること。

●日光角化症

1. 本剤塗布後約8時間を目安に必ず洗い流すこと。
2. 本剤の連日塗布を避け、例えば月・水・金、あるいは火・木・土の週3回塗布とすること。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）
- 日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）

（効能・効果に関連する使用上の注意）

●日光角化症

1. 顔面又は禿頭部以外の日光角化症に対する有効性及び安全性は確立していない。
2. 日光角化症への本剤の使用にあたっては、真皮内浸潤性の有棘細胞癌でないことを確認すること。視診、触診による鑑別が困難な場合には、組織学的検査を実施すること。

[効能・効果に関連する使用上の注意の設定理由]

1. 顔面又は禿頭部以外の日光角化症治療における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
2. 真皮内浸潤性の有棘細胞癌に進展している場合は本剤の適応外であり、本剤を使用する前に適切に診断をする必要があるため設定した。

2. 用法及び用量

●尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）

疣贅部位に適量を1日1回、週3回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹼を用い、水又は温水で洗い流す。

●日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）

治療部位に適量を1日1回、週3回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹼を用い、水又は温水で洗い流す。4週間塗布後、4週間休薬し、病変が消失した場合は終了とし、効果不十分の場合はさらに4週間塗布する。

(用法・用量に関連する使用上の注意)

本剤の使用にあたっては、重度の炎症反応が局所にあられることがあるので次の点に十分注意すること。

●尖圭コンジローマ

1. 本剤は外性器又は肛門周囲の疣贅にのみ使用し、それ以外の部位の疣贅には使用しないこと。
2. 本剤塗布後 6～10 時間を目安に必ず洗い流すこと。(塗布時間の延長により、重度の皮膚障害があらわれやすくなる。)
3. 本剤の連日塗布を避け、例えば月・水・金、あるいは火・木・土の週 3 回塗布とすること。
4. 本剤を疣贅に薄く塗り、クリームが見えなくなるまですり込むこと。
5. 本剤の使用期間は原則として 16 週間までとすること。

●日光角化症

1. 本剤塗布後約 8 時間を目安に必ず洗い流すこと。
2. 本剤の連日塗布を避け、例えば月・水・金、あるいは火・木・土の週 3 回塗布とすること。
3. 本剤は、治療部位 (25cm² までを目安) に最大 1 包塗り、クリームが見えなくなるまですり込むこと。
4. 4 週間休薬後に効果不十分のため 4 週間の追加塗布及び経過観察を行った後にも効果が認められない場合は、さらなる本剤の塗布は行わずに他の適切な治療に切り替えること。

[用法・用量に関連する使用上の注意の設定理由]

本剤の薬理作用により塗布部位において炎症性サイトカインの産生促進や炎症性細胞の浸潤を引き起こすと考えられ、これによる重度の炎症反応を防ぐため設定した。

●尖圭コンジローマ

1. 外性器又は肛門周囲以外の疣贅の治療における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
2. 海外の臨床試験において、塗布部位及びその周辺部位の重度の紅斑の発現率が 6～10 時間塗布した試験¹²⁾ に比べ 22～26 時間塗布した試験¹³⁾ で高いことから、塗布時間の延長により、重度の皮膚障害の発現頻度が高まると考えられる。

表 V-1 海外の臨床試験における塗布時間別の重度の紅斑の発現率の比較

| | 本剤の用法・用量で実施した試験 ^a (1 日 1 回 6～10 時間、週 3 回塗布) | 塗布時間を延長した試験 (1 回 22～26 時間、週 3 回塗布) |
|-----------------|---|---------------------------------------|
| 重度の紅斑 (疣贅部位) | 3.7% (10/270) | 31.3% (15/48) |
| 重度の紅斑 (周辺部位) | 1.9% (5/270) | 39.6% (19/48) |

括弧内の数値は、発現例数/評価例数を示す。

a : 海外の 3 つの第Ⅲ相試験の併合

3. 海外の臨床試験において、塗布部位の皮膚障害及び重度の皮膚障害の発現率が週 3 回塗布した試験¹²⁾ に比べ連日塗布した試験¹⁴⁾ で高いことから、塗布頻度の増加により、塗布部位の皮膚障害及び重度の皮膚障害の発現頻度が高まると考えられる。

表 V-2 海外の臨床試験における塗布頻度別の塗布部位の皮膚障害の発現率の比較

| | 本剤の用法・用量で実施した試験 ^a (1日1回6~10時間、週3回塗布) | | 塗布頻度を増加した試験 (1日1回6~10時間、連日塗布) | |
|----------------|--|------------------|----------------------------------|------------------|
| | 塗布部位の 皮膚障害 | 重度の塗布部位の 皮膚障害 | 塗布部位の 皮膚障害 | 重度の塗布部位の 皮膚障害 |
| 紅斑 (疣贅部位) | 60.7% (164/270) | 3.7% (10/270) | 82.6% (76/92) | 22.8% (21/92) |
| びらん (疣贅部位) | 30.4% (82/270) | 1.1% (3/270) | 47.8% (44/92) | 3.3% (3/92) |
| 表皮剥離 (疣贅部位) | 22.6% (61/270) | 0.4% (1/270) | 42.4% (39/92) | 3.3% (3/92) |
| 潰瘍 (疣贅部位) | 5.9% (16/270) | 1.1% (3/270) | 13.0% (12/92) | 1.1% (1/92) |

括弧内の数値は、発現例数/評価例数を示す。

a：海外の3つの第Ⅲ相試験の併合

4. 本剤は必要以上の量を塗布することにより、重度の塗布部位の皮膚障害が発現する可能性があるため、具体的な使用方法を記載した。
5. 国内の臨床試験において、本剤の有効性及び安全性については16週までしか評価していないため、16週を超えて漫然と塗布すべきではないと考え、使用期間は原則として16週までとした。
なお、海外第Ⅲb相32週間塗布試験¹⁵⁻¹⁷⁾において、16週を超えて塗布しても、副作用の発現率の増加は認められなかった。また、疣贅完全消失例のほとんどは16週以内に完全消失した。

●日光角化症

- 国内及び顔面又は禿頭部を対象とした海外の臨床試験において、有効性及び安全性の評価は、すべて約8時間の塗布時間で実施されていたことから、約8時間を目安とした。
- 海外の臨床試験において、重度の副作用の発現率ならびに有害事象や局所皮膚反応により、中止に至る頻度が週3回塗布に比べ週5回塗布、週7回塗布で高いことから、塗布頻度の増加により、重度の副作用の発現頻度が高まると考えられる（「Ⅷ. 13. 過量投与」の項参照）。

表 V-3 海外の臨床試験における塗布頻度別の副作用の発現率の比較
(塗布期間：連続 8 週間)

| 項目 | 発現例数 (%) | | | |
|---------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 週 7 回群 (30 例) | 週 5 回群 (30 例) | 週 3 回群 (29 例) | 週 2 回群 (31 例) |
| 副作用 | 28 (93.3%) | 25 (83.3%) | 25 (86.2%) | 18 (58.1%) |
| 重度の副作用 ^a | 9 (30.0%) | 4 (13.3%) | 3 (10.3%) | 2 (6.5%) |
| 中止に至った副作用 | 3 (10.0%) | 3 (10.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| 中止に至った局所皮膚反応 | 5 (16.7%) | 4 (13.3%) | 2 (6.9%) | 1 (3.2%) |

a：週 7 回群 (9 例 13 件；塗布部位反応 10 件、頭痛 2 件、皮膚潰瘍形成 1 件)

週 5 回群 (4 例 8 件；塗布部位反応 8 件)

週 3 回群 (3 例 3 件；塗布部位反応 3 件)

週 2 回群 (2 例 2 件；塗布部位反応、傾眠)

表 V-4 海外の臨床試験における塗布頻度別の副作用の発現率の比較
(塗布期間：連続最大 16 週間)

| 項目 | 発現例数 (%) | | | |
|---------------------|-------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| | 1 日 2 回群 (2 例) | 週 7 回群 (17 例) | 週 3 回群 (4 例) | 週 1 回群 (4 例) |
| 副作用 | 1 (50.0%) | 9 (52.9%) | 1 (25.0%) | 0 (0.0%) |
| 重度の副作用 ^a | 0 (0.0%) | 2 (11.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| 中止に至った副作用 | 0 (0.0%) | 1 (5.9%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| 中止に至った局所皮膚反応 | 2 (100.0%) | 1 (5.9%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |

a：週 7 回群 (2 例 2 件；浮動性めまい、塗布部位反応)

3. 日光角化症の顕在病変の周囲には、肉眼的に認識できない微小病変や早期病変が多数存在する可能性が示唆されており、領域として癌を発生しやすい状態にあることから¹⁸⁾、日光角化症の治療時は顕在病変の周囲も治療を行う必要があるため設定した。

また、国内及び海外の臨床試験において、塗布部位はすべて病変部位を含む 25cm² の範囲であったことから、25cm² までを目安とした。

4. 海外の臨床試験において、塗布期間を 8 週間以上に延長しても、さらなる完全消失率の上昇は認められなかったこと、また、8 週間を超えて漫然と塗布すべきではないと考え設定した。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表V-5 臨床データパッケージ

| phase | 試験番号 | 対象 | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 | 概要 |
|------------------|---------------|---------|-----|-----|------|-------------------------|
| ●尖圭コンジローマ | | | | | | |
| 第I相 | MTD39-32MAN11 | 国内健康被験者 | — | ◎ | — | 単回貼布試験 |
| 第I相 | MTD39-32MAN14 | 国内健康被験者 | — | ◎ | ◎ | 反復塗布試験 |
| 第II相 | MTD39-32EGW21 | 国内患者 | ◎ | ◎ | ◎ | パイロット試験 |
| 後期第II相 | MTD39-32EGW22 | 国内患者 | ◎ | ◎ | — | 用量反応試験 |
| 第II相 | R-837T-017 | 海外患者 | ○ | ○ | — | 週3回 22~26時間塗布試験 |
| 第III相 | 1005-IMIQ | 海外患者 | ○ | ○ | — | 連日塗布試験 |
| 第III相 | 1004-IMIQ | 海外患者 | ○ | ○ | — | 用量反応試験 |
| 第IIIb相 | 1426-IMIQ | 海外患者 | ○ | ○ | — | 外科的療法との疣贅再発率比較試験 |
| ●日光角化症 | | | | | | |
| 後期第II相 | MTD3932A21 | 国内患者 | ◎ | ◎ | — | 週2回または週3回、4週間または8週間塗布試験 |
| 第III相 | 1487-IMIQ | 海外患者 | ○ | ○ | — | 週3回、4週間または8週間塗布試験 |

◎：評価資料 ○：参考資料（一部のみを示す） —：非検討もしくは評価の対象とせず

(2) 臨床効果

●尖圭コンジローマ

外性器又は肛門周囲に疣贅^{ゆうぜい}を有する尖圭コンジローマ患者を対象とした基剤塗布群を含む二重盲検用量反応試験において、有意な用量反応性が認められた（CMH 検定、 $p=0.0050$ ）。そのときの5%クリーム群（本剤）の疣贅完全消失率は63.6%（35/55）であり、基剤群の34.0%（18/53）に比し有意に高かった（CMH 検定、 $p=0.0022$ ）^{19, 20}。

19) 中川秀己：日本性感染症学会誌 18(1), 134 (2007)

20) 持田製薬社内資料（国内後期第Ⅱ相試験：MTD39-32EGW22）[承認時評価資料]

●日光角化症

日光角化症患者を対象とした二重盲検比較試験において、主要評価項目である経過観察終了時（8週時）の塗布部位における日光角化症病変の完全消失率は以下のとおりであり、基剤群、週2回群、週3回群間に有意な用量反応性が認められた。また、週3回群及び週2回群の完全消失率は基剤群に比べて有意に高く、週3回群の完全消失率は週2回群に比べて有意に高かった²¹。

表V-6 日光角化症病変の完全消失率

| | 基剤群 (59例) | 週2回群 (62例) | 週3回群 (63例) |
|----------------------|-------------|-------------------|---|
| 完全消失例数 | 10 | 23 | 36 |
| 完全消失率 | 16.9% | 37.1% | 57.1% |
| 傾向性の検定 ^{※1} | $p < 0.001$ | | |
| 対比較 ^{※2} | — | v.s.基剤群 $p=0.015$ | v.s.基剤群 $p < 0.001$ v.s.週2回群 $p=0.032$ |

※1：CMH 検定

※2：Fisher の正確検定

21) 持田製薬社内資料（日光角化症患者を対象とした

国内MTD-39 二重盲検比較試験：MTD3932A21）[承認時評価資料]

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 国内単回貼布試験^{5, 6)}

表V-7 国内単回貼布試験の概要

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 基剤および無塗布対照、部分盲検、ランダム化 |
| 対象 | 健康被験者 19 例 |
| 主な登録基準 | 20 歳以上 40 歳未満の男性 |
| 主な除外基準 | イミキモドの投与を受けたことがある者、アレルギー（花粉症を除く）、喘息、接触性皮膚炎もしくはアトピー性皮膚炎の既往のある者、本試験への参加が不適格な理由があると医師に判断された者等 |
| 試験方法 | 男性健康成人の背部に約 30mg のイミキモド 5% クリームパッチ又は基剤クリームパッチ及び空パッチの 3 個のパッチを単回 48 時間閉塞貼布した。貼布 48 時間後にパッチを剥がし、微温湯に浸した脱脂綿で拭き取り治験薬を除去した。 |
| 主要評価項目 | 皮膚刺激性 |
| 副次評価項目 | 有害事象 |

5) 川島 真 他：臨床医薬 23(5), 357 (2007)

6) 持田製薬社内資料（単回貼付試験：MTD39-32MAN11）[承認時評価資料]

結果

【主要評価項目】

・皮膚刺激性

イミキモド 5% クリーム、基剤クリーム及び無塗布（空パッチ）部位での皮膚反応は、治験薬除去 30 分後及び 24 時間後ともに、全例において全て「反応なし」（－）であり、いずれの治験薬も皮膚反応陽性率は 0%（0/19 例）であり、皮膚刺激性も 0 であった。

■皮膚刺激性評価基準

| (スコア)(判定) | (反応、所見) |
|-----------|--------------------|
| 0 | － 反応なし |
| 0.5 | ± 軽度の紅斑 |
| 1 | ＋ 紅斑 |
| 2 | ++ 紅斑及び浮腫 |
| 3 | +++ 紅斑、浮腫及び丘疹又は小水疱 |
| 4 | ++++ 大水疱 |

注) 本剤の【効能・効果】、【用法・用量】、【用法・用量に関連する使用上の注意】、【使用上の注意】（抜粋）

【効能・効果】

- 尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）
- 日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）

【用法・用量】

- 尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）

疣贅部位に適量を 1 日 1 回、週 3 回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹸を用い、水又は温水で洗い流す。

- 日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）

治療部位に適量を 1 日 1 回、週 3 回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹸を用い、水又は温水で洗い流す。4 週間塗布後、4 週間休薬し、病変が消失した場合は終了とし、効果不十分の場合はさらに 4 週間塗布する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤の使用にあたっては、重度の炎症反応が局所にあらわれることがあるので次の点に十分注意すること。

- 尖圭コンジローマ

2. 本剤塗布後 6～10 時間を目安に必ず洗い流すこと。（塗布時間の延長により、重度の皮膚障害があらわれやすくなる。）

- 日光角化症

1. 本剤塗布後約 8 時間を目安に必ず洗い流すこと。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 塗布部位及びその周辺に重度の紅斑、びらん、潰瘍、表皮剥離等があらわれることがあるので、本剤を過量に塗布しないこと。また、塗布部位を絆創膏やテープ等で密封しないこと。

【副次評価項目】

・有害事象

有害事象はパッチ貼布部位では認められなかった。パッチ貼布部位以外では、78.9% (15/19例) に有害事象が認められ、血中乳酸脱水素酵素 (LDH) 減少が最も多かったが、いずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。

表 V-8 国内単回貼布試験の有害事象

| 有害事象 | 発現例数 (%) | 発現件数 |
|-------------|------------|------|
| 血中乳酸脱水素酵素減少 | 13 (68.4%) | 13 |
| 接触皮膚炎 | 3 (15.8%) | 3 |
| 軟便 | 2 (10.5%) | 2 |
| 鼻咽頭炎 | 2 (10.5%) | 2 |
| 白血球増加 | 2 (10.5%) | 2 |
| 悪寒 | 1 (5.3%) | 1 |
| 節足動物刺傷 | 1 (5.3%) | 1 |
| 好中球百分率増加 | 1 (5.3%) | 1 |
| リンパ球百分率減少 | 1 (5.3%) | 1 |
| 合計 | 15 (78.9%) | 26 |

2) 国内反復塗布試験^{7, 8)}

表V-9 国内反復塗布試験の概要

| | |
|--------|---|
| 試験デザイン | 基剤対照、部分盲検、層別ランダム化、並行群間試験 |
| 対象 | 健康被験者 30 例（男女各 15 例） ・イミキモド 5%群：20 例（男女各 10 例） ・基剤クリーム群：10 例（男女各 5 例） |
| 主な登録基準 | 20 歳以上 40 歳未満の男性または女性 |
| 主な除外基準 | イミキモドの投与を受けたことがある者、アレルギー（花粉症を除く）、喘息、接触性皮膚炎もしくはアトピー性皮膚炎の既往のある者、本試験への参加が不適格な理由があると医師に判断された者等 |
| 試験方法 | イミキモド 5%クリーム又は基剤クリーム約 240mg を背部の肩甲骨下の皮膚症状がない領域に 1 日 20 時間、7 日間反復塗布した。治験薬は塗布開始 20 時間後の皮膚刺激性評価後、石鹼及び水で治験薬を除去した。 |
| 主要評価項目 | 有害事象発現率 |
| 副次評価項目 | 皮膚刺激性、血清中イミキモドおよび活性代謝物の濃度と尿中排泄率 |

7) 川島 真 他：臨床医薬 23(5), 363 (2007)

8) 持田製薬社内資料（反復塗布試験：MTD39-32MAN14）[承認時評価資料]

注) 本剤の【効能・効果】、【用法・用量】、【用法・用量に関連する使用上の注意】（抜粋）

【効能・効果】

- 尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）
- 日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）

【用法・用量】

- 尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）

疣贅部位に適量を 1 日 1 回、週 3 回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹼を用い、水又は温水で洗い流す。

- 日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）

治療部位に適量を 1 日 1 回、週 3 回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹼を用い、水又は温水で洗い流す。4 週間塗布後、4 週間休薬し、病変が消失した場合は終了とし、効果不十分の場合はさらに 4 週間塗布する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤の使用にあたっては、重度の炎症反応が局所にあられることがあるので次の点に十分注意すること。

- 尖圭コンジローマ

2. 本剤塗布後 6～10 時間を目安に必ず洗い流すこと。（塗布時間の延長により、重度の皮膚障害があらわれやすくなる。）
3. 本剤の連日塗布を避け、例えば月・水・金、あるいは火・木・土の週 3 回塗布とすること。

- 日光角化症

1. 本剤塗布後約 8 時間を目安に必ず洗い流すこと。
2. 本剤の連日塗布を避け、例えば月・水・金、あるいは火・木・土の週 3 回塗布とすること。

結果

【主要評価項目】

・有害事象発現率

有害事象は、5%群及び基剤群で、それぞれ 30.0% (6/20 例) に 11 件及び 80.0% (8/10 例) に 9 件認められ、いずれも軽度であった。

副作用はいずれも薬剤塗布部位以外で認められたもので、5%群で 10.0% (2/20 例)、基剤群で 40.0% (4/10 例) に認められた。5%群の副作用は軟便、ALT (GPT) 増加及び AST (GOT) 増加 (各 1 件)、基剤群では ALT (GPT) の増加 (2 件)、咳嗽及び軟便 (各 1 件) であった。

表 V-10 国内反復塗布試験における有害事象

| 有害事象 | 5%群 (n=20) | | 基剤群 (n=10) | |
|--------------|------------|------|------------|------|
| | 発現例数 (%) | 発現件数 | 発現例数 (%) | 発現件数 |
| 血中カリウム増加 | 2 (10.0%) | 2 | 0 (0.0%) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 1 (5.0%) | 1 | 2 (20.0%) | 2 |
| ALT (GPT) 増加 | 1 (5.0%) | 1 | 2 (20.0%) | 2 |
| 軟便 | 1 (5.0%) | 1 | 1 (10.0%) | 1 |
| 白血球数増加 | 1 (5.0%) | 1 | 1 (10.0%) | 1 |
| AST (GOT) 増加 | 1 (5.0%) | 1 | 0 (0.0%) | 0 |
| 好中球百分率増加 | 1 (5.0%) | 1 | 0 (0.0%) | 0 |
| リンパ球百分率減少 | 1 (5.0%) | 1 | 0 (0.0%) | 0 |
| 四肢痛 | 1 (5.0%) | 1 | 0 (0.0%) | 0 |
| 皮疹 | 1 (5.0%) | 1 | 0 (0.0%) | 0 |
| 胸痛 | 0 (0.0%) | 0 | 1 (10.0%) | 1 |
| 咳嗽 | 0 (0.0%) | 0 | 1 (10.0%) | 1 |
| 咽喉頭疼痛 | 0 (0.0%) | 0 | 1 (10.0%) | 1 |
| 合計 | 6 (30.0%) | 11 | 8 (80.0%) | 9 |

【副次評価項目】

① 皮膚刺激性

評価対象 30 例における皮膚刺激性評価は全例において全判定時期で「反応なし」(－) であった。従って、皮膚刺激性評価が (+) 以上である皮膚反応陽性率も両群において、全判定時期で 0.0% であった。

■皮膚刺激性評価基準

(スコア)(判定) (反応、所見)

| | | |
|-----|------|----------------|
| 0 | － | 反応なし |
| 0.5 | ± | 軽度の紅斑 |
| 1 | + | 紅斑 |
| 2 | ++ | 紅斑及び浮腫 |
| 3 | +++ | 紅斑、浮腫及び丘疹又は小水疱 |
| 4 | ++++ | 大水疱 |

②血清中イミキモドおよび活性代謝物の濃度と尿中排泄率

1) 血清中濃度

5%群における血清中イミキモドは、5 例 (男性 1 例、女性 4 例) で検出されたが、その濃度は 52~99pg/mL と低値であった。また、残りの 15 例では、全ての測定時点で定量下限未満 (<50pg/mL) であった。なお、血清中活性代謝物 (S-26704、S-27700) 濃度は、全被験者の全ての測定時点で定量下限未満 (<50pg/mL) であった。これらのことから、皮膚吸収による血中への移行はわずかであることが示唆された。

2) 尿中排泄率

尿中にイミキモドならびに活性代謝物 (S-26704、S-27700) が検出されたが、尿中排泄率が最高でも塗布量の 0.0017~0.0096% であったことから、尿中への移行はわずかであることが示唆された。

●尖圭コンジローマ

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

＜国内パイロット試験²²⁾＞

目的：外性器または肛門周囲に疣贅を有する尖圭コンジローマ患者におけるイミキモド5%クリームの有効性及び安全性について、基剤クリームを対照に探索。

表V-11 国内パイロット試験の概要

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 二重盲検、ランダム化、基剤対照、多施設共同、並行群間比較試験 |
| 対象 | 外性器または肛門周囲の疣贅を有する尖圭コンジローマ患者 20 例 ・イミキモド5%クリーム塗布群（5%群）9 例（男性 5 例、女性 4 例） ・基剤クリーム塗布群（基剤群）11 例（男性 7 例、女性 4 例） |
| 主な登録基準 | 20 歳以上 65 歳未満の男女で ・視診または組織診にて尖圭コンジローマと診断された患者 ・事前検査時に外性器または肛門周囲の全疣贅個数が 2 個以上 50 個以下で、登録時に全疣贅面積が 10mm ² 以上 2000 mm ² 未満の患者等 |
| 主な除外基準 | ・妊婦または妊娠している可能性のある女性患者、授乳期の女性患者 ・期間内に次の薬剤の投与および療法を受けた患者 症例登録時の前 4 週間以内に 1) イミキモド 2) インターフェロン、免疫調整薬 3) 抗ウイルス剤 4) 腫瘍用薬 5) 抗疣贅療法 症例登録時の前 2 週間以内に 1) 注射・経口コルチコステロイド 2) 吸入コルチコステロイド (>1000 μg/日) 3) 外性器または肛門周囲の疣贅を含む領域へ塗布する外用剤 ・その他、本試験への参加が不適格であると医師が判断した患者等 |
| 試験方法 | イミキモド5%クリームまたは基剤クリーム適量を 1 日 1 回 6～10 時間（就寝前塗布）、週 3 回、最大 16 週間塗布した。塗布後、石鹸を用い、水でクリームを除去した。 |
| 主要評価項目 | 疣贅完全消失率、有害事象発現率 |
| 副次評価項目 | 疣贅完全消失までの期間、疣贅面積減少率、疣贅完全消失例における再発率 |
| 解析計画 | 各評価項目について要約統計量を算出し、両側 95%信頼区間を用いて評価した。 |

22) 持田製薬社内資料（尖圭コンジローマ患者を対象とした国内 MTD-39 パイロット試験：MTD39-32EGW21）[承認時評価資料]

結果

【主要評価項目】

・ 疣贅完全消失率

疣贅完全消失例は、5%群及び基剤群で、それぞれ 77.8% (7/9 例) および 54.5% (6/11 例) であった。

表 V-12 疣贅完全消失率

| | 5%群 | 基剤群 |
|--------------|---------------|---------------|
| 疣贅完全消失率 (例数) | 77.8% (7/9) | 54.5% (6/11) |
| 両側 95%信頼区間 | 40.0% ~ 97.2% | 23.4% ~ 83.3% |

【副次評価項目】

① 疣贅完全消失までの時間

疣贅完全消失例 13 例 (5%群 7 例、基剤群 6 例) における疣贅完全消失までの時間の中央値 (最小値～最大値) は、5%群及び基剤群で、それぞれ 6 週 (4～10 週) 及び 6 週 (6～14 週) であった。

② 疣贅面積減少率

5%群の疣贅面積減少率 (中央値) は、治験薬塗布期 2 週で 82.4%、8 週以降は 100.0% であった。基剤群は、治験薬塗布期 2 週で 0.0%、8 週で 99.1%、14 週以降は 100.0% であった。

表 V-13 国内パイロット試験の疣贅面積減少率 (中央値)

| 群 | 治療薬塗布期 | | |
|-----------|--------|--------|--------|
| | 4 週 | 8 週 | 16 週 |
| イミキモド 5%群 | 93.3% | 100.0% | 100.0% |
| 基剤群 | 25.6% | 99.1% | 100.0% |

③ 疣贅完全消失例における再発率

疣贅完全消失例 13 例 (5%群 7 例、基剤群 6 例) の全例において、12 週間の経過観察期中、疣贅の再発は認められなかった。

【安全性】

・ 有害事象の発現率は、5%群および基剤群で、それぞれ 88.9% (8/9 例) および 90.9% (10/11 例) であった。

また、副作用の発現率は、5%群及び基剤群でそれぞれ 77.8% (7/9 例)、81.8% (9/11 例) であり、発現率の高い (20%以上の) 副作用は、5%群では紅斑 44.4% (4/9 例)、表皮剥離及び刺激感各 22.2% (2/9 例)、基剤群では紅斑 36.4% (4/11 例)、痒痒感及びびらん 各 27.3% (3/11 例) であった。

本試験において、重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は、5%群では認められず、基剤群では尖圭コンジローマ及び疼痛 各 9.1% (1/11 例) であった。

<海外第Ⅲ相用量反応試験^{23~25)}>

目的：外性器または肛門周囲に疣贅を有する尖圭コンジローマ患者における、イミキモド1%クリームおよびイミキモド5%クリームの週3回塗布による安全性および有効性について、基剤クリームを対照に探索。

表V-14 海外第Ⅲ相用量反応試験の概要

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 二重盲検、ランダム化、基剤対照、多施設共同、並行群間比較試験 |
| 対象 | 外性器または肛門周囲に疣贅を有する尖圭コンジローマ患者 311 例 ・イミキモド5%クリーム塗布群(5%群)：109例(男性63例、女性46例) ・イミキモド1%クリーム塗布群(1%群)：102例(男性57例、女性45例) ・基剤クリーム塗布群(基剤群)：100例(男性60例、女性40例) |
| 主な登録基準 | 組織学的検査結果から尖圭コンジローマあるいはその疑いと確定診断された18歳以上の男女で、生検前の疣贅個数が2個以上50個以下で、生検後の疣贅面積が10mm ² 以上である患者等 |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・妊婦または妊娠している可能性のある女性患者、授乳期の女性患者 ・試験登録前に次の療法を受けた患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) イミキモドによる治療 2) 試験登録前4週間～試験登録時 インターフェロン、免疫調整薬、経口抗ウイルス薬、外用抗ウイルス薬、細胞毒性を有する薬、治験薬、抗疣贅療法等 3) 試験登録前2週間～試験登録時 経口コルチコステロイド、吸入コルチコステロイド(>1000μg/日)、疣贅部位への外用療法 ・疣贅部位の検査や判定が困難となるような乾癬もしくは皮膚疾患を有する患者 <p style="text-align: right;">等</p> |
| 試験方法 | イミキモド5%クリーム、イミキモド1%クリームまたは基剤クリーム適量を、1日1回6～10時間(就寝前塗布)、週3回、最大16週間塗布した。塗布後、石鹸を用い、水でクリームを除去した。 |
| 主要評価項目 | 疣贅完全消失率 |
| 副次評価項目 | 疣贅完全消失例における再発率、疣贅完全消失までの時間、疣贅再発までの時間、疣贅面積減少率 |
| 解析計画 | 主要評価項目についてはITT解析とし、3群間における群間比較、性別などによるサブグループ解析を行った。 副次評価項目については、それぞれの検定方法を用いて3群間における群間比較を行った。 |

23) 持田製薬社内資料(海外第Ⅲ相用量反応試験：1004-IMI-Q)

24) Edwards, L. et al. : Arch. Dermatol. 134(1), 25 (1998)

25) Sauder, D.N. et al. : Sexually Transmitted Diseases 30(2), 124 (2003)

注) 国内で承認されたイミキモドクリーム剤は5%のみ(「IV. 1. 剤形」の項参照)

結果

【主要評価項目】

・ 疣贅完全消失率（ITT 解析）

疣贅完全消失率は、5%群、1%群及び基剤群で、それぞれ 50%、21%及び 11%であり、3 群間に有意差が認められた（Fisher の正確検定、 $p < 0.0001$ ）。また、5%群の疣贅完全消失率は、1%群及び基剤群に比し有意に高かった（Fisher の正確検定、いずれも $p < 0.0001$ ）。また、男女ともに、疣贅完全消失率に 3 群間で有意差が認められ、5%群が 1%群及び基剤群に比し有意に高かった（Fisher の正確検定、いずれも $p \leq 0.0015$ ）。

表 V-15 海外第Ⅲ相用量反応試験における疣贅完全消失率（ITT 解析）

| | 5%群 | 1%群 | 基剤群 | p 値 ^a | | | |
|---------------|--------------|--------------|--------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | | | | 3 群 | 5%群 vs 基剤群 | 5%群 vs 1%群 | 1%群 vs 基剤群 |
| 全症例 | 50% (54/109) | 21% (21/102) | 11% (11/100) | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 | 0.082 |
| 男女別（サブグループ解析） | | | | | | | |
| 男性 | 33% (21/63) | 7% (4/57) | 5% (3/60) | <0.0001 | <0.0001 | 0.0005 | >0.50 |
| 女性 | 72% (33/46) | 38% (17/45) | 20% (8/40) | <0.0001 | <0.0001 | 0.0015 | 0.096 |

括弧内の数値は、完全消失例数/ITT 解析対象例数を示す。

a : Fisher の正確検定

【副次評価項目】

① 疣贅完全消失例における再発率

疣贅完全消失例における全症例の再発率は、5%群、1%群および基剤群で、それぞれ 13% (6/45 例)、0% (0/18 例) 及び 10% (1/10 例) であり、3 群間に有意差は認められなかった（Fisher の正確検定）。

② 疣贅完全消失までの時間（ITT 解析）

全症例の疣贅完全消失例における完全消失までの時間の中央値（範囲）は、5%群、1%群および基剤群で、それぞれ 10 週（4～16 週）、12 週（2～16 週）および 12 週（4～16 週）であり、3 群間に有意差は認められなかった（Kruskal-Wallis 検定、 $p > 0.50$ ）。

③ 疣贅再発までの時間

経過観察期 4 週、8 週および 12 週の疣贅再発率（Kaplan-Meier 推定値）の経時変化は、全症例、男女のいずれにおいても、3 群間に有意差は認められなかった（一般化 Wilcoxon 検定）。

④ 疣贅面積減少率

全症例の疣贅面積減少率は、治験薬塗布期 2 週以降の各評価時期において 3 群間に有意差が認められた（Kruskal-Wallis 検定、 $p < 0.0001$ ）。なお、5%群の疣贅面積減少率は、1%群および基剤群に比し、治験薬塗布期 2 週以降の各評価時期で有意に高かった（Wilcoxon 順位和検定、 $p < 0.0001$ ）。

【安全性】

・ 有害事象の発現率は、5%群、1%群および基剤群で、それぞれ 71.7% (76/106 例)、57.7% (56/97 例) および 49.5% (47/95 例) であり、3 群間に有意差が認められた。なお、5%群において発現率が高かった有害事象は、塗布部位反応 (43.4%)、頭痛 (16.0%)、インフルエンザ様症状 (11.3%)、上気道感染 (10.4%) および真菌感染 (7.5%) であった。

海外

<外科的療法との疣贅再発率の比較試験^{26, 27)}>

目的：外性器または肛門周囲に疣贅を有する尖圭コンジローマ患者において、外科的療法とイミキモド外用療法の疣贅再発率を比較した。

表V-16 外科的療法との疣贅再発率の比較試験の概要

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 多施設共同、ランダム化、非盲検試験 |
| 対象 | 外性器または肛門周囲に疣贅を有する尖圭コンジローマ患者 358 例 ・外科的療法群：100 例（男性 71 例、女性 29 例） ・イミキモド 5%群：155 例（男性 114 例、女性 41 例） ・外科的療法後イミキモド 5%群：103 例（男性 69 例、女性 34 例） |
| 主な登録基準 | 18 歳以上の男女で、外性器または肛門周囲に疣贅を有する（疣贅面積が 20cm ² 以下、高さが 1cm 以下）、HIV 陰性の尖圭コンジローマ患者 |
| 主な除外基準 | ・妊婦または妊娠している可能性のある女性患者 ・授乳期の女性患者 ・肛門内、尿道内、膣内の疣贅を有する患者 |
| 試験方法 | ・外科的療法群： 外科的療法（凍結療法、電気焼灼、レーザー蒸散、外科的切除：4 週以内）による疣贅除去（イミキモド 5%クリームは塗布しない） ・イミキモド 5%群： イミキモド 5%クリームの適量を、1 日 1 回 6～10 時間（就寝前塗布）、週 3 回、最大 16 週間塗布した。塗布後、石鹼を用い、水でクリームを除去した。 ・外科的療法後イミキモド 5%群： 外科的療法（4 週間以内）による創傷治癒後、イミキモド 5%クリームの適量を 1 日 1 回 6～10 時間（就寝前塗布）、週 3 回、疣贅再発まで最大 12 週間塗布した。塗布後、石鹼を用い、水でクリームを除去した。 なお、いずれの群も疣贅再発まで最大 6 ヶ月間の経過観察期を設けた。 |
| 主要評価項目 | 経過観察期 3 ヶ月の疣贅消失維持率および疣贅再発率 |
| 副次評価項目 | 経過観察期 6 ヶ月の疣贅消失維持率および疣贅再発率、経過観察期に移行した全症例における 6 ヶ月間の疣贅再発率等 |

26) 持田製薬社内資料（海外における外科的療法との疣贅再発率比較試験：1426-IMIQ）

27) Schöfer, H. et al. : Eur. J. Dermatol. 16(6), 642 (2006)

結果

【主要評価項目】

・経過観察期 3 ヶ月の疣贅消失維持率および疣贅再発率（PPS 解析）

疣贅消失維持率（経過観察期 3 ヶ月）は、外科的療法群、イミキモド 5%群、外科的療法後イミキモド 5%群で、それぞれ 92.1%（70/76 例）、93.1%（81/87 例）、および 90.9%（60/66 例）であり、疣贅再発率（経過観察期 3 ヶ月）は、それぞれ 7.9%（6/76 例）、6.9%（6/87 例）、および 9.1%（6/66 例）であった。なお、経過観察期 3 ヶ月の疣贅消失維持率および疣贅再発率ともに、3 群間に有意差は認められなかった。

【副次評価項目】

①経過観察期 6 ヶ月の疣贅消失維持率および疣贅再発率（PPS 解析）

疣贅消失維持率（経過観察期 6 ヶ月）は、外科的療法群、イミキモド 5%群、外科的療法後イミキモド 5%群で、それぞれ 88.9%（64/72 例）、100.0%（81/81 例）および 100.0%（61/61 例）であり、疣贅再発率（経過観察期 3 ヶ月）は、それぞれ 11.1%（8/72 例）、0.0%（0/81 例）および 0.0%（0/61 例）であった。なお、経過観察期 3 ヶ月の疣贅消失維持率および疣贅再発率ともに 3 群間に有意差が認められた（Fisher の正確検定、いずれも $p < 0.001$ ）。

②経過観察期に移行した全症例における 6 ヶ月間の疣贅再発率（ITT 解析）

経過観察期に移行した全症例（267 例）における 6 ヶ月間の経過観察期を通した疣贅再発率（経過観察期 0～6 ヶ月）は、外科的療法群、イミキモド 5%群、外科的療法後イミキモド 5%群で、それぞれ 23.9%（22/92 例）、6.0%（6/100 例）および 8.0%（6/75 例）であった。

表 V-17 外科的療法とイミキモド外用療法による 6 ヶ月間の疣贅再発率の比較

| 評価時期 | 外科的療法群 | イミキモド 5%群 | 外科的療法後イミキモド 5%群 |
|---------------------|----------------|---------------|-----------------|
| 1 ヶ月 ^a | 9.8%（8/82 例） | — | — |
| 3 ヶ月 ^b | 7.9%（6/76 例） | 6.9%（6/87 例） | 9.1%（6/66 例） |
| 6 ヶ月 ^c | 11.1%（8/72 例） | 0.0%（0/81 例） | 0.0%（0/61 例） |
| 0～6 ヶ月 ^d | 23.9%（22/92 例） | 6.0%（6/100 例） | 8.0%（6/75 例） |

—：評価せず

a：経過観察期 1 ヶ月の PPS 解析対象集団における疣贅再発率

b：経過観察期 3 ヶ月の PPS 解析対象集団における疣贅再発率
（経過観察 1 ヶ月の疣贅再発例は含まない）

c：経過観察期 6 ヶ月の PPS 解析対象集団における疣贅再発率
（経過観察 1 ヶ月または 3 ヶ月の疣贅再発例は含まない）

d：経過観察期に移行した ITT 解析対象集団における 6 ヶ月間の疣贅再発率
（経過観察 6 ヶ月までの疣贅再発例）

【安全性】

・有害事象は 185 例で認められ、外科的療法群 32 例、イミキモド 5%群 82 例、外科的療法後イミキモド 5%群 71 例であった。そのうち 7 例（3.8%）のみが重度で、外科的療法群 2 例、イミキモド 5%群 3 例、外科的療法後イミキモド 5%群 2 例であった。

また、副作用は、外科的療法群 0 例、イミキモド 5%群 31 例、外科的療法後イミキモド 5%群 18 例で認められた。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

<国内後期第Ⅱ相試験^{19, 20)}>

目的：外性器または肛門周囲に疣贅を有する尖圭コンジローマ患者におけるイミキモド 5% クリーム、イミキモド 1% クリーム及び基剤クリームの有効性、安全性及び用量反応関係を検証。

表 V-18 国内後期第Ⅱ相試験の概要

| | |
|----------|---|
| 試験デザイン | 二重盲検、ランダム化、基剤対照、多施設共同、並行群間比較、用量反応試験 |
| 対象 | 外性器または肛門周囲の疣贅を有する尖圭コンジローマ患者 165 例 ・イミキモド 5% クリーム塗布群 (5% 群) 55 例 (男性 26 例、女性 29 例) ・イミキモド 1% クリーム塗布群 (1% 群) 57 例 (男性 25 例、女性 32 例) ・基剤クリーム塗布群 (基剤群) 53 例 (男性 25 例、女性 28 例) |
| 主な登録基準 | 組織診で尖圭コンジローマと診断された 20 歳以上の男女で、事前検査時に外性器または肛門周囲の全疣贅個数が 2 個以上 50 個以下で、登録時に全疣贅面積が 10mm ² 以上の患者等 |
| 主な除外基準 | 妊婦または妊娠している可能性のある女性患者、授乳期の女性患者、重症度が中等度以上の疾患を合併している患者、本試験への参加が不適格と医師が判断した患者等 |
| 試験方法 | イミキモド 5% クリーム、イミキモド 1% クリームあるいは基剤クリームの適量を、1 日 1 回 6~10 時間 (就寝前塗布)、週 3 回、最大 16 週間塗布した。塗布後、石鹸を用い水でクリームを除去した。 |
| 主要評価項目 | 疣贅完全消失率、有害事象発現率 |
| 副次評価項目 | 疣贅面積減少率、疣贅完全消失までの時間 |
| その他の評価項目 | 疣贅面積の部分消失率 |
| 解析計画 | 有効性解析は Full Analysis Set (FAS) とした。 主要評価項目については、用量反応関係を検証後、5% 群と基剤群の比較、また、性別などによるサブグループ解析を行った。 副次評価項目の疣贅面積減少率については、要約統計量の算出を、疣贅完全消失までの時間については、要約統計量の算出と Kaplan-Meier プロットの作成を行った。 |

19) 中川秀己：日本性感染症学会誌 18(1), 134 (2007)

20) 持田製薬社内資料 (国内後期第Ⅱ相試験：MTD39-32EGW22) [承認時評価資料]

注) 国内で承認されたイミキモドクリーム剤は5%のみ (「IV. 1. 剤形」の項参照)

結果

【主要評価項目】

・ 疣贅完全消失率（FAS 解析）

疣贅完全消失率は、5%群、1%群及び基剤群で、それぞれ 63.6%（35/55 例）、40.4%（23/57 例）及び 34.0%（18/53 例）であり、3 群間に統計学的に有意な用量反応性が認められた（ $p=0.0050$ ）^a。また、5%群の疣贅完全消失率は、基剤群に比し有意に高かった（ $p=0.0022$ ）^b。5%群の男性及び女性の疣贅完全消失率は、それぞれ 69.2%（18/26 例）及び 58.6%（17/29 例）であった。

a：相関がないことを帰無仮説とし、順位スコアを用い、性別で調整した CMH 検定（有意水準、両側 5%）

b：順位スコアを用い、性別で調整した CMH 検定（有意水準、両側 5%）

表 V-19 国内後期第 II 相試験における疣贅完全消失率

| | | 5%群 | 1%群 | 基剤群 | p 値 | |
|---------------|------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| | | | | | 3 群 | 5%群 vs 基剤群 |
| 全症例 | 疣贅完全消失率 | 63.6% (35/55 例) | 40.4% (23/57 例) | 34.0% (18/53 例) | 0.0050 ^a | 0.0022 ^b |
| | 両側 95%信頼区間 | 49.6～76.2% | 27.6～54.2% | 21.5～48.3% | | |
| 男女別（サブグループ解析） | | | | | | |
| 男性 | 疣贅完全消失率 | 69.2% (18/26 例) | 28.0% (7/25 例) | 24.0% (6/25 例) | — | — |
| | 両側 95%信頼区間 | 48.2～85.7% | 12.1～49.4% | 9.4～45.1% | | |
| 女性 | 疣贅完全消失率 | 58.6% (17/29 例) | 50.0% (16/32 例) | 42.9% (12/28 例) | — | — |
| | 両側 95%信頼区間 | 38.9～76.5% | 31.9～68.1% | 24.5～62.8% | | |

【副次評価項目】

① 疣贅面積減少率（FAS 解析）

5%群の疣贅面積減少率（中央値）は、治験薬塗布期 4 週、8 週及び 16 週で、それぞれ 78.6%、88.1%及び 100.0%であり、4 週までの変化が大きかった。1%群では、それぞれ 45.8%、60.0%及び 90.7%、基剤群では、それぞれ 17.2%、40.1%及び 51.4%であり、5%群の疣贅面積減少率は治験薬塗布期を通じて基剤群に比し高く推移した。

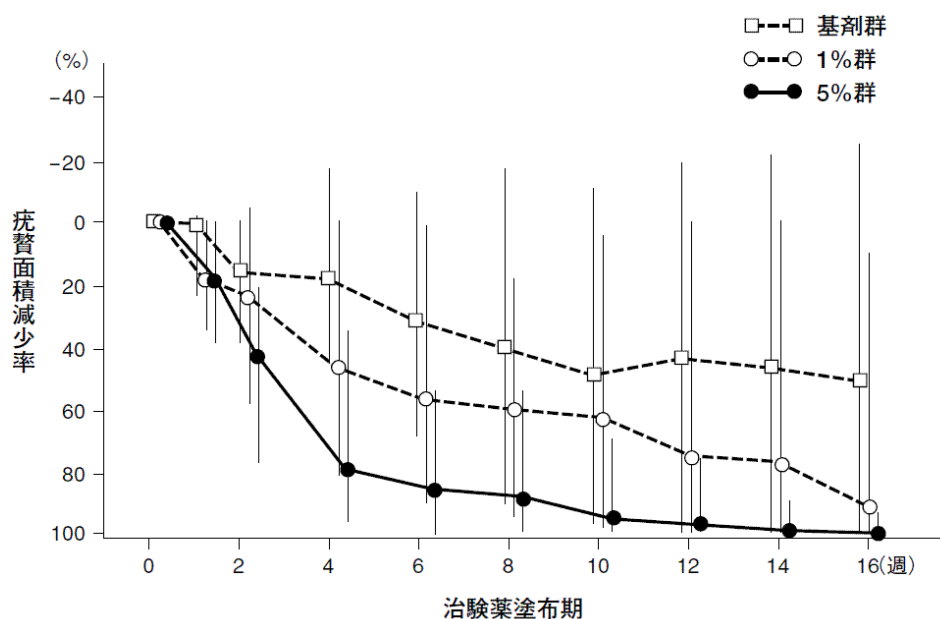


図 V-1 疣贅面積減少率（中央値）の経時変化（全症例）

棒線の上端が 25%点、下端が 75%点。

②疣贅完全消失までの時間（FAS 解析）

完全消失例における疣贅完全消失までの時間の中央値は、5%群、1%群及び基剤群で、それぞれ 8.1 週、8.0 週及び 11.1 週であった。

【その他の評価項目】

・疣贅面積の部分消失率（FAS 解析）

疣贅面積が、治験薬塗布開始前と比べ減少（疣贅面積減少率 > 0%）した部分消失率は、5%群、1%群及び基剤群で、それぞれ 96.4%（53/55 例）、77.2%（44/57 例）及び 64.2%（34/53 例）であった。なお、塗布開始前と比べ疣贅面積の部分消失率が 90%を超える減少が見られたのは、5%群、1%群及び基剤群で、それぞれ 76.4%（42/55 例）、50.9%（29/57 例）及び 39.6%（21/53 例）であった。

表 V-20 疣贅面積減少率別の被験者の割合

| 疣贅面積減少率 | 5%群 (n=55) | 1%群 (n=57) | 基剤群 (n=53) |
|---------|---------------|---------------|---------------|
| 100% | 63.6% (35) | 40.4% (23) | 34.0% (18) |
| >90% | 76.4% (42) | 50.9% (29) | 39.6% (21) |
| >0% | 96.4% (53) | 77.2% (44) | 64.2% (34) |

() 内の数字は部分消失例数

【安全性】

・ 治験薬塗布期における有害事象の発現率は、5%群、1%群、基剤群で、それぞれ 90.9% (50/55 例、225 件)、78.9% (45/57 例、133 件)、71.7% (38/53 例、105 件) であった。

そのうち、副作用の発現率は、5%群、1%群、基剤群でそれぞれ 83.6% (46/55 例、178 件)、57.9% (33/57 例、85 件)、58.5% (31/53 例、67 件) であった。

5%群に発現した副作用は、発現率の高い順に、紅斑 56.4% (31/55 例)、びらん 40.0% (22/55 例)、表皮剥離 34.5% (19/55 例)、疼痛 30.9% (17/55 例)、鼻咽頭炎 21.8% (12/55 例)、1%群では紅斑及び鼻咽頭炎 各 22.8% (13/57 例)、表皮剥離 15.8% (9/57 例)、癢痒感 10.5% (6/57 例)、基剤群では紅斑 20.8% (11/53 例)、鼻咽頭炎 13.2% (7/53 例)、びらん及び表皮剥離 各 9.4% (5/53 例) であった。

本試験において、重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は、5%群では 9.1% (5/55 例)、1%群では認められず、基剤群では 3.8% (2/53 例) であり、5%群では全例が塗布部位の副作用 (中等度から重度のびらん) によるものであった。

表 V-21 治験薬塗布期における発現率 10%以上の副作用

| 副作用 ^a | 塗布群 | | | | | |
|------------------|------------|---------|------------|---------|------------|---------|
| | 5%群 (n=55) | | 1%群 (n=57) | | 基剤群 (n=53) | |
| | 発現例数 | 発現率 (%) | 発現例数 | 発現率 (%) | 発現例数 | 発現率 (%) |
| 投与部位紅斑 [紅斑] | 31 | 56.4 | 13 | 22.8 | 11 | 20.8 |
| 皮膚潰瘍 [びらん] | 22 | 40.0 | 4 | 7.0 | 5 | 9.4 |
| 投与部位擦過傷 [表皮剥離] | 19 | 34.5 | 9 | 15.8 | 5 | 9.4 |
| 投与部位疼痛 [疼痛] | 17 | 30.9 | 4 | 7.0 | 1 | 1.9 |
| 鼻咽頭炎 | 12 | 21.8 | 13 | 22.8 | 7 | 13.2 |
| 投与部位浮腫 [浮腫] | 10 | 18.2 | 2 | 3.5 | 3 | 5.7 |
| 投与部位癢痒感 [癢痒感] | 7 | 12.7 | 6 | 10.5 | 4 | 7.5 |
| 投与部位反応 [痂皮] | 7 | 12.7 | 1 | 1.8 | 4 | 7.5 |
| 投与部位潰瘍 [潰瘍] | 6 | 10.9 | 1 | 1.8 | 0 | 0.0 |

a : MedDRA/J ver8.1 を用いて分類した。

[] 内の表記は、添付文書で使用している副作用名。

●日光角化症

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

<国内後期第Ⅱ相試験²¹⁾>

目的：日光角化症患者に対するイミキモド5%クリーム²¹⁾の週2回、週3回塗布または基剤クリーム²¹⁾の週3回塗布における有効性、安全性、用法の検討及び再発の調査。

表V-22 国内後期第Ⅱ相試験の概要

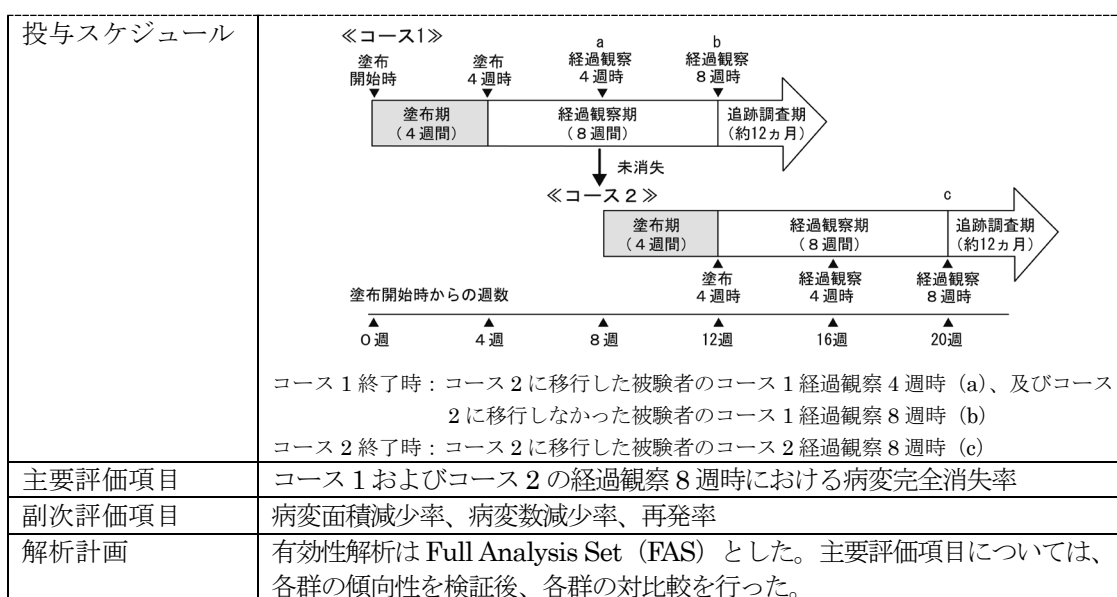
| | |
|--------|---|
| 試験デザイン | 二重盲検、ランダム化、基剤対照、多施設共同、並行群間比較試験 |
| 対象 | 顔面または禿頭部のいずれか一方に日光角化症を有する患者 184 例 ・イミキモド5%クリーム週3回塗布群：(週3回群) 63 例 ・イミキモド5%クリーム週2回塗布群：(週2回群) 62 例 ・基剤クリーム塗布群(基剤群)：59 例 |
| 主な登録基準 | 視診および組織診で日光角化症と診断された20歳以上の男女で、顔面または禿頭部のいずれか一方(耳介、鼻腔内、口唇及び眼瞼を除く)の連続した25cm ² の領域に8個以下の日光角化症病変が含まれている患者等 |
| 主な除外基準 | 塗布対象部位の日光角化症病変に著しい過角化あるいは肥厚性の病変がある患者、重篤な合併症のある患者、免疫抑制状態にある患者、妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある患者、本試験への参加が不適格と医師が判断した患者等 |
| 試験方法 | <ul style="list-style-type: none"> ・コース1 週3回群および基剤群は、イミキモド5%クリームあるいは基剤クリーム1包(250mg)を顔面または禿頭部のいずれか一方の25cm²の連続した領域に、1日1回、約8時間、週3回、4週間塗布した。また、週2回群は、週3回のうちの1回を基剤クリームに置き換え、上記と同様の方法で塗布した。経過観察4週時に、視診にて治験薬の塗布対象部位の日光角化症病変がすべて消失した被験者は塗布を終了し、未消失であった被験者はコース2に移行した。 ・コース2 コース1と同様に、治験薬を4週間塗布した。 ・追跡調査(再発調査) 日光角化症病変が完全消失し、かつ追跡調査の同意が得られた被験者を対象に、12ヵ月間の再発調査を実施した。 |

注) 本剤の【用法・用量】(抜粋)

【用法・用量】

●日光角化症(顔面又は禿頭部に限る)

治療部位に適量を1日1回、週3回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹸を用い、水又は温水で洗い流す。4週間塗布後、4週間休薬し、病変が消失した場合は終了とし、効果不十分の場合はさらに4週間塗布する。



21) 持田製薬社内資料（日光角化症患者を対象とした
国内 MTD-39 二重盲検比較試験：MTD3932A21）[承認時評価資料]

【主要評価項目】

・完全消失率（FAS 解析）

経過観察終了時（コース 1 経過観察 8 週時＋コース 2 経過観察 8 週時）の完全消失率（両側 95% 信頼区間）は、週 3 回群、週 2 回群及び基剤群でそれぞれ 57.1% (44.0～69.5%)、37.1% (25.2～50.3%)、16.9% (8.4～29.0%) であり、用量反応関係が認められた (CMH 検定、 $p < 0.001$)。週 3 回群及び週 2 回群の完全消失率はいずれも基剤群に比し有意に高く (Fisher の正確検定、それぞれ $p < 0.001$ 、 $p = 0.015$)、週 3 回群の完全消失率は週 2 回群に比し有意に高かった (Fisher の正確検定、 $p = 0.032$)。

コース 1 終了時の完全消失例は、週 3 回群、週 2 回群及び基剤群でそれぞれ 5 例、4 例及び 1 例、経過観察終了時の完全消失例はそれぞれ 36 例、23 例及び 10 例であり、塗布コースの追加による完全消失例の増加が認められた。

表 V-23 国内後期第 II 相試験における完全消失率

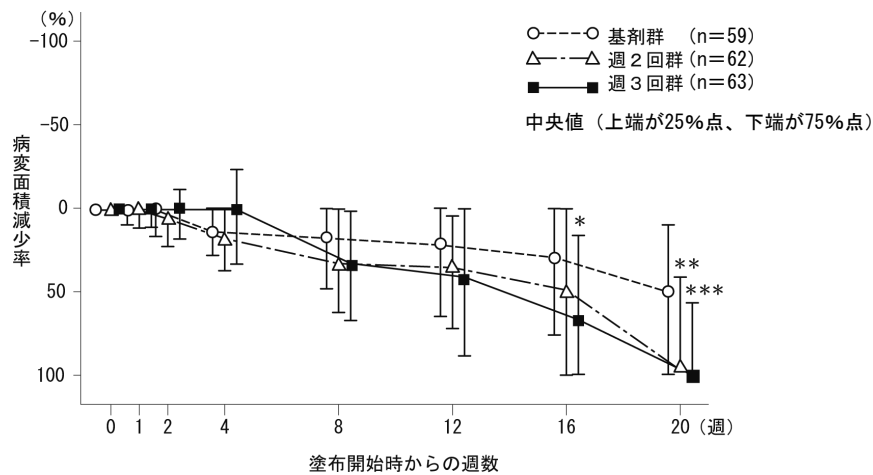
| | 完全消失率（完全消失例数/解析対象例数） ^a | | |
|-----------|-----------------------------------|---------------|---------------|
| | 週 3 回群 | 週 2 回群 | 基剤群 |
| コース 1 終了時 | 7.9% (5/63) | 6.5% (4/62) | 1.7% (1/59) |
| 経過観察終了時 | 57.1% (36/63) | 37.1% (23/62) | 16.9% (10/59) |

a：完全消失の有無の評価は、視診及び組織診とした。

【副次評価項目】

①病変面積減少率（FAS 解析、LOCF）

コース 2 終了時である塗布開始 20 週後の病変面積の減少率の中央値（25%点～75%点）は、週 3 回群、週 2 回群及び基剤群でそれぞれ 100%、97.0%及び 48.6%であり、週 3 回群および週 2 回群の病変面積の減少率は基剤群に比し有意に高かった (Wilcoxon 2 標本検定、 $p < 0.001$ 、 $p = 0.009$)。



図V-2 病変面積減少率の経時変化（中央値±4分位点）（FAS、LOCF）

病変面積が欠測の場合には、直前の測定結果を代入した。

コース2に移行しなかった例の16週後、20週後の結果には、コース1終了時の測定結果を代入した。

* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ 、*** : $p < 0.001$ （基剤群に対する有意差、Wilcoxon 2 標本検定）

②病変数減少率（FAS 解析、LOCF）

コース2終了時である塗布開始20週後（コース2に移行しなかった例の20週後の結果には、コース1終了時の測定結果を代入）の病変数の減少率（中央値）は、週3回群、週2回群及び基剤群でそれぞれ100%、83.3%及び0.0%であり、週3回群及び週2回群の病変数の減少率は基剤群に比し有意に高かった（Wilcoxon 2 標本検定、 $p < 0.001$ 、 $p = 0.042$ ）。

③再発率

完全消失例69例のうち、65例（週3回群35例、週2回群21例及び基剤群9例）が追跡調査期へ移行した。追跡調査を中止した4例（週3回群3例及び基剤群1例）を除き、追跡調査期間を完了した61例の被験者における完全消失から約1年後（調査期間の中央値：12ヵ月）の再発率は、週3回群、週2回群及び基剤群でそれぞれ0%（0/32例）、9.5%（2/21例）及び37.5%（3/8例）であり、週3回群では再発が認められなかった。また、週3回群の再発率は基剤群に比し有意に低かった（Fisherの正確検定、 $p = 0.006$ ）。

表V-24 再発率

| 群 | 再発率（再発例数/解析対象例数 ^a ） [両側95%信頼区間：下限値～上限値] |
|------|---|
| 週3回群 | 0.0%（0/32） [0.0～10.9%] |
| 週2回群 | 9.5%（2/21） [1.2～30.4%] |
| 基剤群 | 37.5%（3/8） [8.5～75.5%] |

a：追跡調査期中止例は除いた。

【安全性】

・有害事象の発現率は、週 3 回群、週 2 回群および基材群で、それぞれ 93.7% (59/63 例)、85.5% (53/62 例) および 81.4% (48/59 例) であり、用量反応関係が認められ (Cochran-Mantel-Haenszel 検定、 $p=0.043$)、統計学的な有意差は認められないものの、週 3 回群の発現率は週 2 回群に比し高値であった。

なお、副作用の発現率は、週 3 回群、週 2 回群及び基剤群でそれぞれ 90.5% (57/63 例、321 件)、71.0% (44/62 例、160 件) 及び 42.4% (25/59 例、70 件) であり、用量反応関係が認められた (CMH 検定、 $p<0.001$)。

週 3 回群に発現した主な副作用は、発現率の高いものから順に、紅斑、痂皮、浮腫、落屑/乾燥、びらん/潰瘍、湿潤/滲出、痒痒感であった。ほとんどの副作用が軽度又は中等度であり、経過観察 8 週時までにほとんどの副作用が回復した。

本試験において、重篤な副作用は、週 3 回群及び週 2 回群では認められず、基剤群では胃粘膜病変 1.7% (1/59 例) であった。投与中止に至った副作用は、週 3 回群では紅斑・びらん/潰瘍・痒痒感 1.6% (1/63 例)、週 2 回群及び基剤群では認められなかった。

表 V-25 発現率 10%以上の副作用

| 副作用 ^a | 塗布群 | | | | | |
|------------------|---------------|---------|---------------|---------|------------|---------|
| | 週 3 回群 (n=63) | | 週 2 回群 (n=62) | | 基剤群 (n=59) | |
| | 発現例数 | 発現率 (%) | 発現例数 | 発現率 (%) | 発現例数 | 発現率 (%) |
| 適用部位紅斑 [紅斑] | 43 | 68.3 | 22 | 35.5 | 8 | 13.6 |
| 適用部位痂皮 [痂皮] | 36 | 57.1 | 25 | 40.3 | 9 | 15.3 |
| 適用部位浮腫 [浮腫] | 29 | 46.0 | 17 | 27.4 | 8 | 13.6 |
| 適用部位皮膚剥脱 [落屑/乾燥] | 28 | 44.4 | 20 | 32.3 | 15 | 25.4 |
| 適用部位潰瘍 [びらん/潰瘍] | 28 | 44.4 | 10 | 16.1 | 1 | 1.7 |
| 適用部位分泌物 [湿潤/滲出] | 25 | 39.7 | 10 | 16.1 | 3 | 5.1 |
| 適用部位そう痒感 [痒痒感] | 17 | 27.0 | 11 | 17.7 | 5 | 8.5 |

a : MedDRA/J ver.13.0 を用いて分類した。[] 内の表記は、添付文書で使用している副作用名。

2) 比較試験

< 海外第Ⅲ相週 3 回、4 週間または 8 週間塗布試験²⁸⁾ >

目的：顔面または禿頭部の日光角化症患者における、イミキモド 5% クリームの週 3 回、4 週間または 8 週間塗布による、基剤クリームに対する有効性の優越性の検証および安全性の検討。

表 V-26 海外第Ⅲ相週 3 回、4 週間または 8 週間塗布試験の概要

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 二重盲検、ランダム化、基剤対照、多施設共同、並行群間比較試験 |
| 対象 | 顔面または禿頭部のいずれか一方に日光角化症を有する患者 259 例 ・イミキモド 5% クリーム塗布群 (5% 群) : 129 例 (男性 115 例、女性 14 例) ・基剤クリーム塗布群 (基剤群) : 130 例 (男性 113 例、女性 17 例) |
| 主な登録基準 | 18 歳以上の男女で、顔面または禿頭部のいずれか一方の連続する 25cm ² の部位に 5~9 個の組織診で確認された日光角化症病変を有し、個々の病変が分離しており、臨床的に典型的、可視的、非過角化、非肥厚性である患者等 |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・妊婦または妊娠している可能性のある女性患者 ・塗布開始前 4 週以内に以下の薬剤の投与または治療を受けた患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) インターフェロンおよびインターフェロン誘導剤 2) イミキモド 3) 免疫調整薬または免疫抑制薬 4) 注射または経口コルチコステロイド 等 ・塗布開始前 2 週間以内にビタミン A (>15000IU/日) の投与を受けた患者 ・塗布開始前 6 ヶ月以内に以下の治療を頭部に受けた患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) レーザー治療 2) ケミカルピーリング 等 ・治療薬の塗布開始前 4 週以内に以下の治療を頭部に受けた患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) レチノイドの局所投与 2) 5-フルオロウラシルの局所投与 等 ・塗布対象部位に悪性腫瘍 (悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌等) がある患者 <p style="text-align: right;">等</p> |
| 試験方法 | <ul style="list-style-type: none"> ・コース 1 イミキモド 5% クリームまたは基剤クリーム 1 包 (250mg) を、顔面または禿頭部のいずれか一方の 25cm² の連続した領域に、1 日 1 回、約 8 時間 (就寝前塗布)、週 3 回、4 週間塗布した。経過観察 4 週時に、視診にて治療薬の塗布対象部位の日光角化症病変がすべて消失した被験者は治療薬の塗布を終了し、未消失であった被験者はコース 2 に移行した。 ・コース 2 コース 1 と同様に、治療薬を 4 週間塗布した。 |
| 主要評価項目 | 完全消失率 |
| 副次評価項目 | 病変数の 75% 部分消失率、総病変数減少率 |

28) 持田製薬社内資料 (海外第Ⅲ相週 3 回、4 週間または 8 週間塗布試験 : 1487-IMI Q)

結果

【主要評価項目】

・完全消失率（ITT 解析）

治験終了時（コース 1 経過観察 8 週時＋コース 2 経過観察 8 週時）の完全消失率は、5%群および基剤群でそれぞれ 55.0%（71/129 例）および 2.3%（3/130 例）であり、5%群の完全消失率は基剤群に比し統計学的に有意に高かった（CMH 検定、 $p < 0.0001$ ）。

【副次評価項目】

①病変数の 75%部分消失率（ITT 解析）

治験終了時（コース 1 経過観察 8 週時＋コース 2 経過観察 8 週時）およびコース 1 終了時の 75%部分消失率（塗布対象部位の日光角化症病変の個数が、視診において 75%以上消失した被験者の割合）は、5%群ではそれぞれ 65.9%（85/129 例）および 46.5%（60/129 例）、基剤群ではそれぞれ 3.8%（5/130 例）および 0.8%（1/130 例）であり、5%群の病変数の 75%部分消失率は、治験終了時およびコース 1 終了時のいずれにおいても基剤群に比し統計学的に有意に高かった（CMH 検定、いずれも $p < 0.0001$ ）。

②総病変数減少率（ITT 解析）

治験終了時（コース 1 経過観察 8 週時＋コース 2 経過観察 8 週時）およびコース 1 終了時における総病変数の減少率は、5%群ではそれぞれ 75.7%（647/855 例）および 61.1%（522/855 例）、基剤群ではそれぞれ 18.9%（161/852 例）および 11.3%（96/852 例）であった。

【安全性】

- ・有害事象の発現率は、5%群および基剤群でそれぞれ 53.5%（69/129 例）および 30.8%（40/130 例）、副作用の発現率は 29.5%（38/129 例）および 6.2%（8/130 例）に認められた。
 なお、5%群では局所皮膚反応の重症度が重いほど完全消失率が高い傾向であった（Cochran-Armitage の傾向検定、いずれも $p \leq 0.0070$ ）。

表 V-27 局所皮膚反応の重症度別完全消失率（ITT）

| 局所皮膚反応 | 群 | 重症度 ^a | | | | p 値 ^b |
|--------|-----|------------------|-------------|-------------|-------------|------------------|
| | | なし | 軽度 | 中等度 | 重度 | |
| 紅斑 | 5%群 | 75% (3/4) | 0% (0/21) | 58% (37/64) | 78% (31/40) | <0.0001 |
| | 基剤群 | 3% (1/38) | 3% (2/65) | 0% (0/27) | — (0/0) | 0.5347 |
| 浮腫 | 5%群 | 31% (12/39) | 55% (28/51) | 77% (23/30) | 89% (8/9) | <0.0001 |
| | 基剤群 | 3% (3/120) | 0% (0/6) | 0% (0/4) | — (0/0) | 0.6346 |
| 小水疱 | 5%群 | 42% (34/81) | 72% (23/32) | 93% (13/14) | 50% (1/2) | 0.0002 |
| | 基剤群 | 2% (3/129) | 0% (0/1) | — (0/0) | — (0/0) | 0.8774 |
| びらん/潰瘍 | 5%群 | 26% (9/34) | 50% (20/40) | 73% (30/41) | 86% (12/14) | <0.0001 |
| | 基剤群 | 3% (3/108) | 0% (0/17) | 0% (0/4) | 0% (0/1) | 0.4730 |
| 湿潤/滲出 | 5%群 | 30% (14/47) | 58% (22/38) | 82% (31/38) | 67% (4/6) | <0.0001 |
| | 基剤群 | 2% (3/124) | 0% (0/4) | 0% (0/1) | 0% (0/1) | 0.7325 |
| 落屑/乾燥 | 5%群 | 38% (3/8) | 44% (24/55) | 65% (33/51) | 73% (11/15) | 0.0070 |
| | 基剤群 | 0% (0/34) | 5% (3/63) | 0% (0/32) | 0% (0/1) | 1.0000 |
| 痂皮 | 5%群 | 20% (3/15) | 29% (9/31) | 71% (37/52) | 71% (22/31) | <0.0001 |
| | 基剤群 | 0% (0/65) | 6% (3/52) | 0% (0/11) | 0% (0/2) | 0.3396 |

括弧内の数値は、例数を示す。

a：塗布開始後の最も重かった重症度

b：Cochran-Armitage の傾向検定（両側検定）

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

<使用成績調査>

●尖圭コンジローマ²⁹⁾

使用成績調査において、3,149 例中 706 例（22.4%）に 809 件の副作用が認められ、主な副作用（発現率 1%以上）は、適用部位紅斑 293 件（9.3%）、適用部位びらん 274 件（8.7%）、適用部位疼痛 61 件（1.9%）、適用部位刺激感 41 件（1.3%）、適用部位そう痒感 38 件（1.2%）の適用部位の反応であり、重篤な副作用は認められなかった。また、使用上の注意から予測できない副作用として、腸炎、背部痛、肝酵素上昇が各 1 件認められたが、いずれも非重篤な副作用だった。なお、本剤の副作用発現に影響を及ぼす背景因子を検討した結果、「性別」「年齢別」「アレルギー歴の有無別」「併存症（性感染症以外）の有無別」「投与開始時の疣贅の大きさ別」の副作用発現率において有意差が認められたが、いずれの患者集団においても主な副作用は適用部位紅斑、適用部位びらん等の適用部位の反応であり、特段問題となる患者背景はないと考えられた。また、副作用発現までの時期について、適用部位の反応の多くは 8 週までに発現し、適用部位紅斑、適用部位浮腫は 12 週までに、適用部位びらんは 16 週までに発現した。

有効性において、塗布部位の疣贅の完全消失率は、55.0%（1,706 / 3,103 例）〔男性 51.2%（1,037 / 2,026 例）、女性 62.1%（669 / 1,077 例）〕であり、罹患期間が長期の症例では完全消失率が低い傾向が認められた。また、疣贅の完全消失が確認できた症例 1,706 例のうち、本剤投与終了後 12 週間の経過観察期間を最後までフォローできた症例 801 例の再発率は 24.3%（195 / 801 例）であった。

●日光角化症³⁰⁾

使用成績調査において、768 例中 216 例 (28.1%) に 334 件の副作用が認められ、主な副作用 (発現率 1%以上) は、適用部位紅斑 134 件 (17.4%)、適用部位びらん 62 件 (8.1%)、適用部位痂皮 46 件 (6.0%)、適用部位分泌物 33 件 (4.3%)、適用部位そう痒感及び適用部位疼痛が各 12 件 (1.6%)、適用部位皮膚剥脱 8 件 (1.0%) の適用部位の反応であり、重篤な副作用は認められなかった。また、使用上の注意から予測できない副作用として、紅斑 (適用部位以外に発現) 2 件および鼻漏 1 件が認められたが、いずれも非重篤であった。なお、本剤の副作用発現に影響を及ぼす背景因子を検討した結果、「塗布開始時の日光角化症病変の大きさ (長径) 別」において有意差が認められ、病変が大きくなるに伴い副作用発現率が上昇したが、いずれの長径においても認められた副作用の多くが適用部位の反応であり、副作用の程度も違いは認められないことから、特筆すべきリスクのある集団はないと考えられた。また、塗布対象部位別の副作用発現率は、顔面 27.9% (198 / 710 例)、禿頭部 20.3% (12 / 59 例) で副作用発現状況に大きな違いは認められなかった。

有効性において、日光角化症病変の消失率は 67.5% (510 / 755 例) であり、塗布期別の累積消失率は、コース 1 終了時で 31.7% (239 / 755 例)、コース 2 終了時で 65.6% (495 / 755 例) であり、コース 1 終了時に比し、コース 2 終了時での消失率は高値であった。また、塗布対象部位別の日光角化症病変消失率は、顔面 68.9% (480 / 697 例)、禿頭部 61.4% (35 / 57 例) で病変部位別の消失率に大きな違いはなかった。なお、病変消失症例 510 例のうち後観察期間 (病変消失後 12 カ月) 終了時に再発の有無を確認できた症例は 240 例 (47.1%) であり、再発率は 15.8% (38 / 240 例) であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

インターフェロン α 製剤

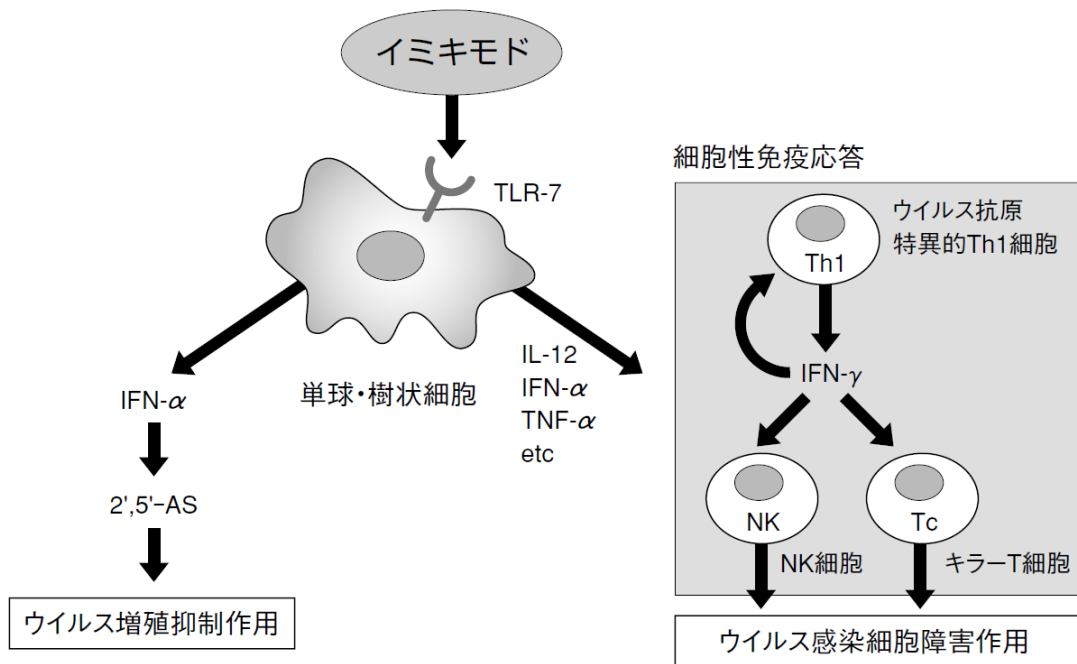
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

●尖圭コンジローマ

尖圭コンジローマは主にヒト乳頭腫ウイルス（human papillomavirus : HPV）-6 又は HPV-11 の感染により発症する。

イミキモドはトール様受容体（Toll-like receptor : TLR）-7 のアゴニストとして、IFN- α の産生促進を介しウイルス増殖を抑制するとともに、各種サイトカイン産生を介し細胞性免疫応答を賦活化し、ウイルス感染細胞を障害すると推測される³¹⁾。



図VI-1 イミキモドの作用部位・作用機序（尖圭コンジローマ）

●日光角化症

【参考】

日光角化症では、長期的な UV 曝露により皮膚角化細胞の DNA 損傷が増加するとともに、損傷細胞に対する免疫応答が低下していると考えられる。

日光角化症に対するイミキモドの作用機序は明らかになっていないが、自然免疫系及び細胞性免疫応答の賦活化、並びにアポトーシス促進により日光角化症病変の消退に寄与することが示唆されている^{32~35)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) トール様受容体 (TLR) に対するアゴニスト活性 (*in vitro*)³⁶⁾

単球あるいは樹状細胞に存在し、種々の病原微生物の構成成分を特異的に認識し、免疫応答の誘導に関わる細胞膜受容体である TLR 遺伝子を導入した細胞を用いた *in vitro* 実験で、イミキモドの同受容体に対するアゴニスト活性を検討した。

ヒト胎児腎細胞株 (HEK293) にルシフェラーゼベクターとヒト TLR-7 あるいはヒト TLR-9 遺伝子を導入した後、イミキモドを含む培養液中で 48 時間培養後、ルシフェラーゼ活性を測定した。イミキモドは TLR-7 遺伝子を導入した細胞においてルシフェラーゼ活性を上昇させ、TLR-7 に対するアゴニスト活性を示した。一方、TLR-9 遺伝子を導入した細胞では、ルシフェラーゼ活性に影響を及ぼさなかった。

表VI-1 イミキモドの TLR-7、TLR-9 に対するアゴニスト活性

| 処置 | 濃度 ($\mu\text{mol/L}$) | ルシフェラーゼ活性 | |
|-------|-----------------------------|-----------|-------|
| | | TLR-7 | TLR-9 |
| 無処置 | — | 1 | 1 |
| イミキモド | 0.1 | 1 | 1 |
| | 0.3 | 2 | 1 |
| | 1 | 3 | 1 |
| | 10 | 5 | 1 |
| | 15 | 6 | 1 |
| | 30 | 3 | 1 |

表中の数値は、無処置群のルシフェラーゼ活性を 1 とした場合の相対活性を示す。

2) サイトカイン産生の促進

a) *In vitro*

i) サイトカイン産生の促進^{37~39)}

ヒト末梢血単核球を用いた実験で、イミキモドのサイトカイン産生に及ぼす影響を検討した。健常人由来のヒト末梢血単核球 (PBMC) をイミキモドを含む培養液中で 24 あるいは 96 時間培養後、上清中のサイトカイン濃度を測定した。

イミキモドは 24 時間培養後、IFN- α 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-1RA (IL-1 受容体アンタゴニスト)、IL-6、IL-8、IL-10、G-CSF、GM-CSF、MIP-1 α 、MIP-1 β 及び MCP-1 の産生を促進した (表VI-2)。また、イミキモドは 96 時間培養後、細胞性免疫応答を賦活化する IFN- γ 及び IL-12 の産生を促進した (表VI-3)。

表VI-2 イミキモドによるヒト PBMC におけるサイトカイン産生の促進³⁷⁾

| 処置 サイトカイン | 無処置 | イミキモド (1 μ g/mL) | イミキモド (5 μ g/mL) | LPS (1 μ g/mL) |
|------------------------|------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| IFN- α (U/mL) | <2.8 | 86 | 210 | 13 |
| TNF- α (pg/mL) | 37 | 67 | 452 | 1055 |
| IL-1 α (pg/mL) | 0 | NA | 3 | 800 |
| IL-1 β (pg/mL) | 9 | 33 | 425 | 1000 |
| IL-1RA (pg/mL) | 324 | 2467 | 3566 | 9782 |
| IL-6 (pg/mL) | 0 | 106 | 1401 | 9748 |
| IL-8 (pg/mL) | 1350 | 10050 | 12880 | 282000 |
| IL-10 (pg/mL) | 19 | 34 | 127 | 1998 |
| G-CSF (pg/mL) | 3.3 | 12.5 | 49.3 | 6454 |
| GM-CSF (pg/mL) | 0.4 | 0 | 74 | 1221 |
| MIP-1 α (pg/mL) | 65 | NA | 2783 | 27164 |
| MIP-1 β (pg/mL) | 5 | 226 | 2036 | 10000 |
| MCP-1 (pg/mL) | 52 | 4724 | 9239 | 6250 |

NA は試料がなかったことを示す。

IFN- α 濃度は生物検定法により、その他のサイトカイン濃度は ELISA 法で測定した。

表VI-3 イミキモドによるヒト PBMC における IFN- α 、IFN- γ 及び IL-12 産生の促進³⁸⁾

| 処置 | 濃度 (μ g/mL) | サイトカイン濃度 | | |
|-------|---------------------|----------------------|-----------------------|---------------|
| | | IFN- α (U/mL) | IFN- γ (pg/mL) | IL-12 (pg/mL) |
| 無処置 | — | 0 \pm 0 | 67 \pm 24 | 7 \pm 4 |
| イミキモド | 1 | 790 \pm 237* | 421 \pm 74* | 74 \pm 34* |

IFN- α 濃度は生物検定法により、その他のサイトカイン濃度は ELISA 法で測定した。

結果は 5 回の実験結果の平均値 \pm 標準誤差で示す。

* : 無処置群に対する有意差を示す (* : $p \leq 0.05$ 、対応のある Student's t-検定)。

ii) イミキモドがサイトカイン産生を促進する細胞^{36, 37, 40)}

イミキモド (1~5 μ g/mL) を、T 細胞画分、単球画分、B 細胞画分、あるいは単球と B 細胞画分をそれぞれ除去した健康人由来の PBMC に添加して 24 時間培養後、上清中の IFN- α 及び TNF- α 濃度を測定した。また、健康人由来の PBMC から形質細胞様樹状細胞 (pDC) 濃縮画分、あるいは pDC 除去画分を調製し、イミキモド (0.03~30 μ mol/L、約 0.007~7 μ g/mL) を添加して 24 時間培養後、上清中の IFN- α 濃度を測定した。

イミキモドは、T 細胞を除去した画分において IFN- α 産生を促進した (表VI-4)。一方、単球を除去した画分では、イミキモドは IFN- α 及び TNF- α の産生に影響を及ぼさなかった (表VI-4)。また、イミキモドは、pDC 濃縮画分において IFN- α 産生を促進したが、pDC 除去画分では、イミキモドによる IFN- α 産生の促進は認められなかった (表VI-5)。

したがって、イミキモドが IFN- α 産生を促進する PBMC 中の主要な細胞は、単球及び pDC と考えられた。

表VI-4 イミキモドによる IFN- α 及び TNF- α 産生促進に関与するヒト PBMC 中の細胞画分⁴⁰⁾

| 細胞除去方法 | 除去した細胞集団 | イミキモドによるサイトカイン産生の有無 | |
|---------------|----------|---------------------|---------------|
| | | IFN- α | TNF- α |
| E ロゼット法 | T 細胞 | + | 測定せず |
| ロイシンメチルエステル処理 | 単球 | - | - |
| CD14 陽性細胞除去 | 単球 | - | - |
| CD36 陽性細胞除去 | 単球 | - | - |
| CD23 陽性細胞除去 | B 細胞 | + | + |
| HLA-DR 陽性細胞除去 | 単球、B 細胞 | - | - |

+はサイトカイン産生を促進したことを、-はサイトカイン産生を促進しなかったことを示す。

IFN- α 濃度は生物検定法により、TNF- α 濃度は ELISA 法で測定した。

表VI-5 イミキモドのヒト pDC における IFN- α 産生の促進³⁶⁾

| 処置 | 濃度 (μ mol/L) | IFN- α (pg/mL) | | |
|-------|--------------------------------------|-----------------------|---------------|-----------------|
| | | PBMC | pDC 除去画分 | pDC 濃縮画分 |
| 無処置 | - | <40 | <40 | <40 |
| イミキモド | 0.03 | <40 | <40 | <40 |
| | 0.3 | 69 \pm 109 | <40 | 100 \pm 189 |
| | 3 | 690 \pm 1116 | <40 | 1566 \pm 2289 |
| | 30 | 66 \pm 95 | <40 | 688 \pm 1260 |
| HSV-1 | 1.25 \times 10 ³ PFU/mL | 767 \pm 246 | 351 \pm 591 | 2056 \pm 2028 |
| LPS | 1 μ g/mL | <40 | <40 | <40 |

結果は 4 実験 (pDC 除去画分は 3 実験) の平均値 \pm 標準偏差で示す。

IFN- α 濃度は、ELISA 法で測定した。

b) *In vivo*

i) マウス³⁷⁾

イミキモド5%クリーム10 μ Lを、雌性SKH-1系ヘアレスマウス（体重25g、1群6例）の左側腹部に塗布し、塗布1及び2時間後の皮膚内IFN- α 濃度及びTNF- α 濃度を測定した。イミキモドは、塗布1及び2時間後において、無処置部位の皮膚と比較して塗布部位の皮膚では、IFN- α 及びTNF- α 濃度を上昇させた。

表VI-6 イミキモドクリーム塗布によるマウス皮膚におけるIFN- α 及びTNF- α 産生の促進

| 処置 | サイトカイン濃度 | | | |
|---------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| | 1hr | | 2hr | |
| | IFN- α (U/200mg tissue) | TNF- α (pg/200mg tissue) | IFN- α (U/200mg tissue) | TNF- α (pg/200mg tissue) |
| 無処置 | 3.1 \pm 1 | 227 \pm 11 | 98 \pm 59 | 252 \pm 40 |
| イミキモド5% | 47 \pm 23* | 550 \pm 136* | 647 \pm 96* | 1116 \pm 231* |

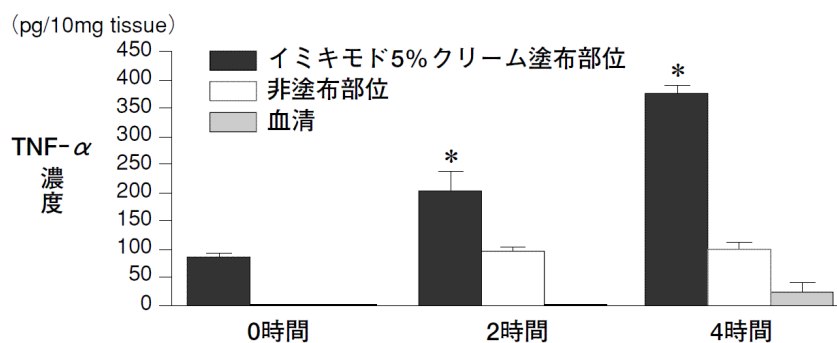
IFN- α 濃度は生物検定法により、TNF- α 濃度はELISA法で測定した。

結果は6例の平均値 \pm 標準誤差で示す。

* : p<0.05 (無処置群に対する有意差、対応のあるStudent's t-検定)

ii) ラット^{37, 41)}

イミキモド5%クリーム100 μ Lを、雄性CD系ヘアレスラット（6~8週齢）の側腹部皮膚に塗布し、2あるいは4時間後に薬物塗布部位及び非塗布部位の皮膚を採取し、皮膚内のTNF- α 濃度を測定した。また、同測定時点で血液を採取し、血清中のTNF- α 濃度を測定した。その結果、イミキモド5%クリーム塗布部位の皮膚では、塗布2及び4時間後に非塗布部位に比較してTNF- α 濃度が有意に上昇した。



図VI-2 イミキモドクリームによるヘアレスラットの皮膚及び血清中TNF- α 産生の促進

結果は6例の平均値及び標準誤差で示す。TNF- α 濃度は、ELISA法により測定した。

* : p<0.05 (非塗布部位及び無処置群 (0時間) に対する有意差、Student's t-検定)。

3) 細胞性免疫応答の賦活化

a) *In vitro*⁴²⁾

i) ランゲルハンス細胞を介した T 細胞からの IFN- γ 産生促進作用

健常人の乳房由来の表皮細胞から調製したランゲルハンス細胞を、イミキモド $5 \mu\text{g/mL}$ を含む培養液中で 6 時間培養した後、種々の濃度の抗 IL-12 抗体存在下で健常人由来 T 細胞と 5 日間混合培養し、培養上清中の IFN- γ 濃度を測定した。

イミキモドはランゲルハンス細胞と混合培養した T 細胞からの IFN- γ 産生を促進し、この作用は抗 IL-12 抗体の添加により中和された。このことから、イミキモドはランゲルハンス細胞からの IL-12 産生を介し、T 細胞からの IFN- γ 産生を促進すると考えられた。

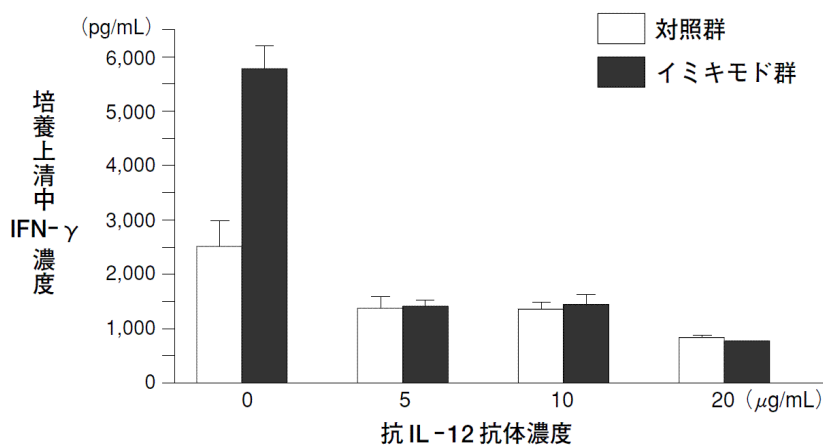


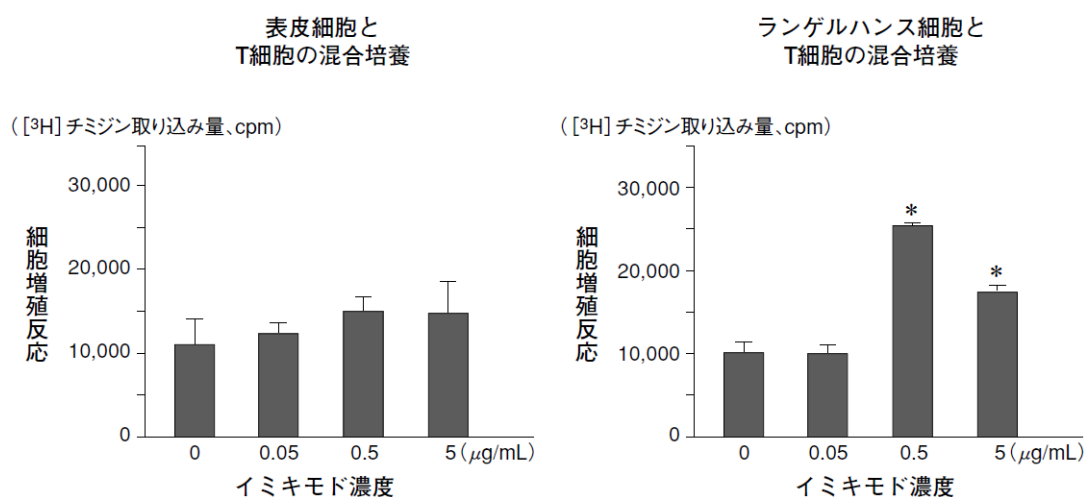
図 VI-3 イミキモド処置したヒトランゲルハンス細胞と混合培養したヒト T 細胞 IFN- γ 産生に及ぼす抗 IL-12 抗体の影響

結果は 3 実験の平均値及び標準偏差で示す。

ii) ランゲルハンス細胞を介した T 細胞増殖促進作用

健常人乳房由来の表皮細胞、あるいはその表皮細胞から調製したランゲルハンス細胞を、イミキモドを含む培養液中で 6 時間培養した。ついで、異なる健常人由来の T 細胞と 7 日間の混合培養を行い、³H 標識したチミジン ([³H] チミジン) の細胞内への取り込み量を測定し、細胞増殖の指標とした。

イミキモドは表皮細胞との混合培養では T 細胞の増殖に影響を及ぼさなかったが、表皮細胞から調製したランゲルハンス細胞との混合培養により T 細胞の増殖を促進したことから、イミキモドはランゲルハンス細胞への作用を介して、T 細胞の増殖を促進すると考えられた。



図VI-4 イミキモドのヒト T 細胞増殖促進効果におけるランゲルハンス細胞の関与

結果は 3 実験の平均値及び標準偏差で示す。

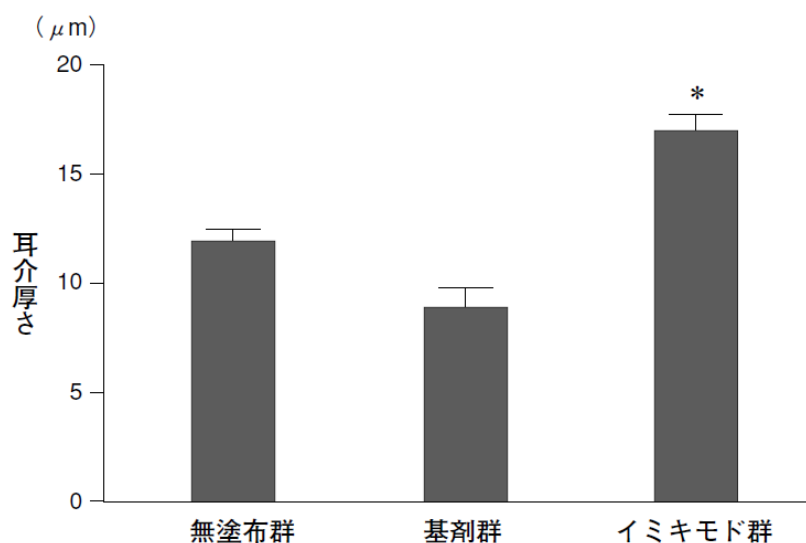
* : $p < 0.02$ (薬物非添加群に対する有意差、Student's t-検定)

b) *In vivo*

i) 抗原特異的な T 細胞の活性化の検討 (マウス)⁴³⁾

C57BL/6 系マウス (8~12 週齢、1 群 5 例) を 0.5% ジニトロフルオロベンゼン (DNFB) を抗原として感作した後、イミキモド 5% クリーム 18 μ L を耳介に 1 日 1 回、3 日間反復塗布して、抗原の耳介への塗布による浮腫の程度を指標として遅延型過敏反応 (DTH) に及ぼす影響を検討した。

イミキモド 5% クリーム塗布により、基剤クリーム塗布群と比較してマウスの耳介の浮腫が促進 (DTH が促進) されたことから、イミキモドを皮膚局所に塗布することにより、抗原特異的な T 細胞が活性化すると考えられた。



図VI-5 DTHにより誘発されるマウス耳介浮腫に対するイミキモドの増強効果

結果は 5 例の平均値及び標準誤差で示す。

* : $p < 0.01$ (基剤群に対する有意差、対応のない Student's t-検定)

ii) 細胞障害性（モルモット）⁴⁴⁾

雌性 Hartley 系モルモット（体重 350～450g、1 群 15 匹）の腔内に HSV-2 を接種し、イミキモドの 1%懸濁液（5mg/kg 相当量）を、HSV-2 感染の 36 時間後から、1 日 1 回 5 日間反復腔内投与し、血液から分離した PBMC を、⁵¹Cr 標識したサル腎臓由来 MA-104 細胞あるいは HSV-2 を感染させたヒト包皮線維芽細胞を標的細胞としてともに 18 時間培養し、標的細胞からの ⁵¹Cr 放出を指標として細胞障害活性を測定した。

イミキモド投与群では、MA-104 細胞を標的細胞としたナチュラルキラー（NK）細胞活性が、感染 9 日後から対照群と比較して高値を示した。HSV-2 感染ヒト包皮線維芽細胞を標的細胞としたキラーT（Tc）細胞活性は、感染 9 日後から対照群と比較して高値を示した。以上の成績から、イミキモドは、NK 細胞活性及び Tc 細胞活性を増強することにより、ウイルス感染細胞を障害すると考えられた。

表VI-7 モルモット PBMC の NK 細胞活性に及ぼすイミキモドの影響

| 処置群 | 標的細胞：サル腎臓由来 MA104 細胞 | | | | |
|----------|----------------------|----|------|------|------|
| | 感染後日数 | | | | |
| | 0 | 6 | 9 | 15 | 29 |
| 対照群 | 12 | 32 | 33.4 | 19.6 | 34.0 |
| イミキモド投与群 | 20 | 19 | 66.1 | 35.8 | 63.1 |

NK 細胞活性は標的細胞の 20%を溶解し得る血液 1mL あたりの lytic unit (各群の平均値) として示した。

表VI-8 モルモット PBMC の Tc 細胞活性に及ぼすイミキモドの影響

| 処置群 | 標的細胞：HSV-2 感染ヒト包皮線維芽細胞 | | | | |
|----------|------------------------|------|----|------|------|
| | 感染後日数 | | | | |
| | 0 | 6 | 9 | 15 | 29 |
| 対照群 | 9.4 | 32 | 32 | 25.8 | 22.1 |
| イミキモド投与群 | 10.4 | 17.3 | 52 | 42.0 | 44.1 |

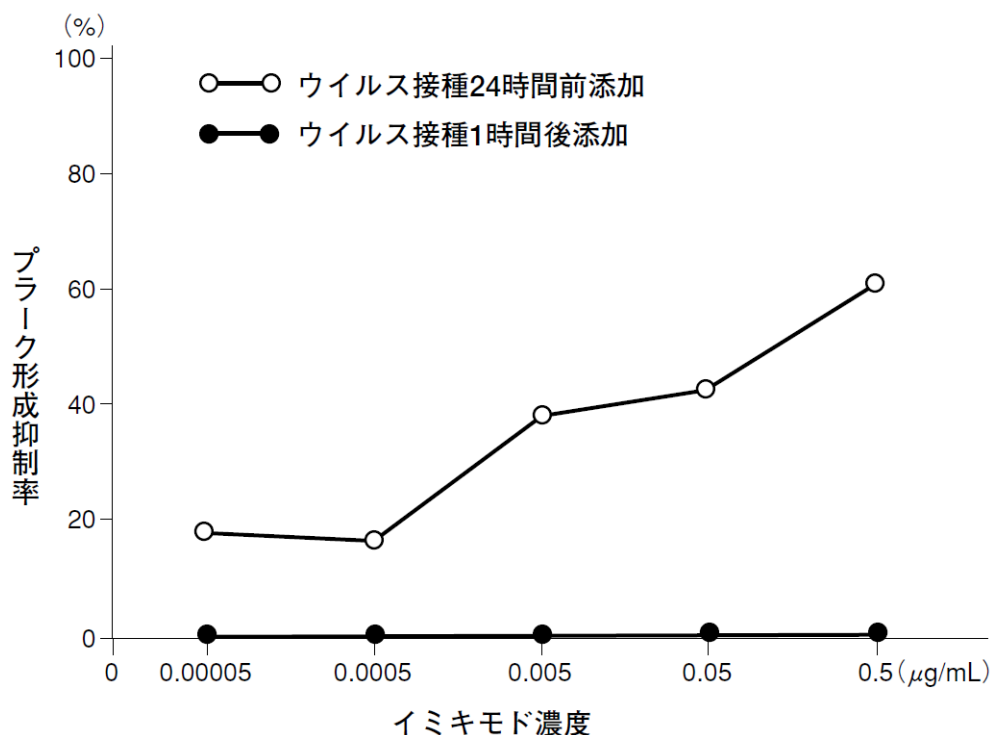
Tc 細胞活性は標的細胞の 20%を溶解し得る血液 1mL あたりの lytic unit (各群の平均値) として示した。

4) 抗ウイルス作用

a) ウイルス増殖に及ぼす影響 (*in vitro*)^{31, 45, 46)}

ヒトサイトメガロウイルス (CMV) をヒト新生児包皮由来の線維芽細胞に接種した。イミキモドをウイルス接種の 24 時間前あるいは 1 時間後に宿主細胞の培養液に添加し 8 時間培養後、ウイルス増殖に及ぼす影響をプラーク形成阻害法により検討した。

イミキモドはウイルスの接種 24 時間前から宿主細胞に添加することによりプラーク形成を抑制したが、ウイルスの摂取 1 時間後に添加した場合にはプラーク形成に影響を及ぼさなかった。



図VI-6 イミキモドのヒトCMVのプラーク形成に及ぼす影響

さらに、イミキモド (1 μg/mL) は、HIV 感染患者由来の PBMC との培養により、HIV の複製を抑制した。イミキモドとともに培養した上記線維芽細胞の培養上清中及び HIV 感染患者由来の PBMC の培養上清中の IFN-α 濃度が上昇した。

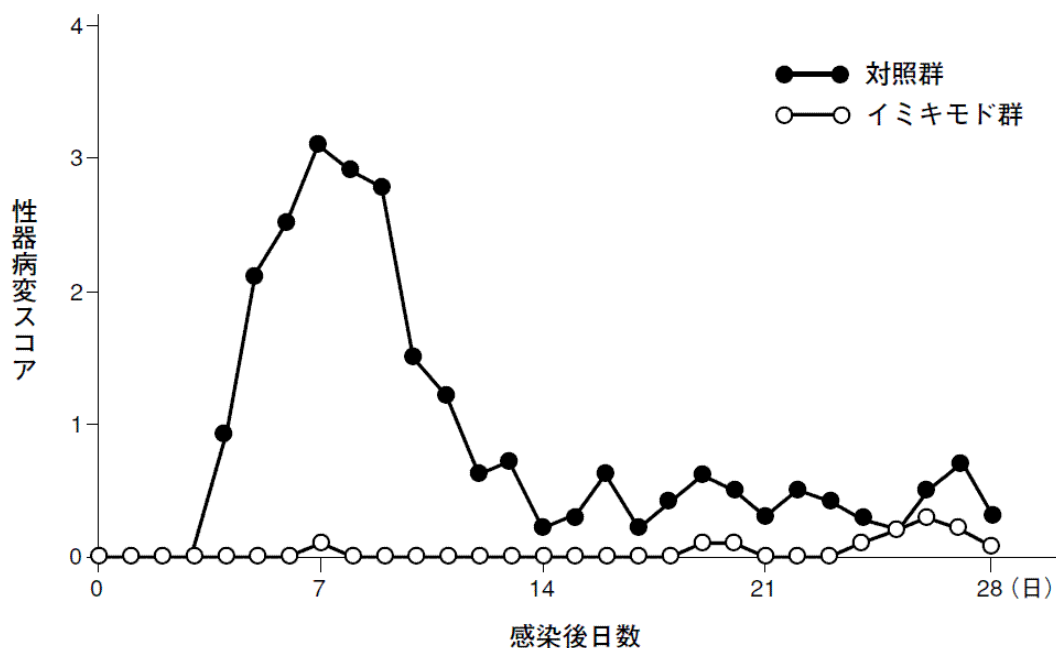
一方、イミキモドは、各種ウイルスの接種と同時に培養液中へ添加、あるいは、イミキモドとあらかじめ培養した種々のウイルスを宿主細胞に接種した際には、各種 DNA ウイルス (HSV-1、HSV-2、モルモット CMV) 及び RNA ウイルス (インフルエンザウイルス、水泡性口内炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、黄熱病ウイルス、リフトバレー熱ウイルス、Pichinde ウイルス、サシチョウバエ熱ウイルス、ベネズエラウマ脳炎ウイルス) の増殖に影響を及ぼさなかった。

したがって、イミキモドは、直接的にはウイルス増殖に影響を及ぼさず、宿主細胞からの IFN-α 産生促進を介してウイルス増殖を抑制すると考えられた。

b) 動物感染モデル（モルモット、マウス、サル）^{31, 45, 47~51)}

雌性 Hartley 系モルモット（体重 400~500g、1 群 12 あるいは 20 匹）の腔内に HSV-2 を接種し、イミキモドの 1% 懸濁液（5mg/kg 相当量）を、HSV-2 感染の 12 時間後から、1 日 2 回 5 日間反復腔内投与し、性器周辺に生じる病変の経日的な推移を観察した。病変は「病変なし」を 0、「発赤あるいは腫脹あり」を 1、「数個の小水疱あり」を 2、「いくつかの大水疱あり」を 3、「浸潤を伴ったいくつかの潰瘍あり」を 4 としてスコア化し、各スコアの中間の病変については、それぞれ 0.5, 1.5, 2.5, 3.5 とした。

対照群では HSV-2 感染の 7 日後を最大として病変スコアが上昇したが、イミキモド投与群では観察期間を通じて病変スコアは低値を示した。



図VI-7 イミキモドのモルモット HSV-2 腔内感染モデルの病変スコア推移に及ぼす影響³¹⁾
各点は、各感染後日数における病変スコアの平均値（対照群 12 例、イミキモド投与群 20 例）を示す。

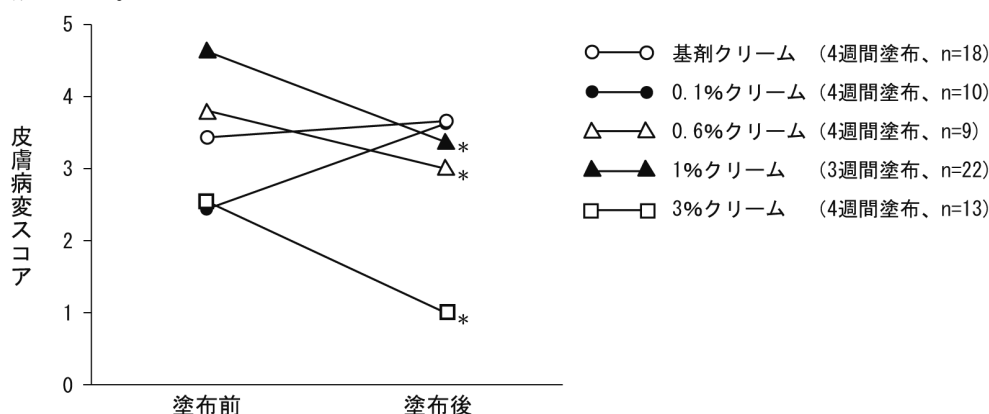
なお、別途実施した HSV-2 をモルモットの腔内に接種した動物感染モデルにおいても、イミキモドあるいはイミキモドクリームを腔内投与することにより、病変の発症を抑制した。また、種々の DNA ウイルス及び RNA ウイルスを感染させた動物（モルモット、マウス、サル）にイミキモドを経皮投与あるいは経口投与することにより、ウイルス感染に伴う病変の発症を抑制した。

5) 日光角化症モデルにおける有効性⁵²⁾

a) 皮膚病変に対する縮小効果 (マウス)

雌性 SKH-1 系ヘアレスマウス (9~10 週齢) に、高脂肪食 (12%コーン油含有食) 飼育下で UV (293~400nm) を週 5 回、15~16 週間照射し背部皮膚に皮膚病変を発症させた。UV 照射期間終了後、基剤クリームあるいはイミキモド 0.1、0.6、1 及び 3%クリーム 30 μ L を、週 3 回、3~4 週間、背部皮膚に反復塗布し、塗布 4 時間後に塗布部位を石鹸液で洗浄した。塗布終了後に皮膚を観察し、皮膚病変の程度をスコア化し、合計スコアを算出した。

イミキモド 0.6~3%クリーム塗布により、塗布前に比較して塗布終了後の皮膚病変スコアが減少した。



図VI-8 イミキモドクリームのマウス日光角化症モデルにおける皮膚病変スコアに及ぼす影響

結果は平均値で示す。

皮膚病変スコアは、「直径 1mm の病変」を 1 個あたり 1、「直径 1mm 未満の病変」は「0~1 個」を 0、「2~10 個」を 0.5、「11~20 個」を 1、「21 個以上」を 1.5 とし、塗布前及び塗布終了後の合計スコアを算出した。

* : $p < 0.05$ (塗布前に対する有意差、対応のある Student's t-検定)、基剤クリーム及び 0.1%クリーム群は検定を実施していない。

b) 皮膚病変における病理組織学的検討 (マウス)

雌性 SKH-1 系ヘアレスマウス (9~10 週齢) に、高脂肪食 (12%コーン油含有食) 飼育下で UV (293~400nm) を週 5 回、15~16 週間照射し背部皮膚に皮膚病変を発症させた。UV 照射期間終了後、基剤クリームあるいはイミキモド 0.1、0.6 及び 1%クリームを週 3 回、4 週間反復塗布し、最終塗布後 24 時間に塗布部位皮膚を摘出して病理組織学的検査を実施した。イミキモド 0.1~1%クリーム塗布により、塗布部位における皮膚基底層への単核球浸潤、皮膚病変の萎縮及び壊死が認められた。

したがって、イミキモドは皮膚病変部位に塗布することにより、皮膚局所への免疫担当細胞の浸潤及び皮膚病変に対する細胞障害性を促進し、日光角化症に有効性を示すと考えられた。

表VI-9 イミキモドクリームのマウス日光角化症モデルにおける皮膚病理組織像に及ぼす影響

| 薬物 | 単核球浸潤の程度 ^a | 萎縮/壊死の程度 ^b |
|----------|-----------------------|-----------------------|
| 基剤クリーム | 0 | 0 |
| 0.1%クリーム | 0.25 | 0.25 |
| 0.6%クリーム | 0.5 | 0.5 |
| 1%クリーム | 1.5 | 1 |

結果は平均値で示す。

a : 塗布部位における皮膚基底層への単核球浸潤の程度を小さいものから順に 0~4 に分けてスコア化した。

b : 塗布部位における皮膚病変の萎縮/壊死の程度を小さいものから順に 0~4 に分けてスコア化した。

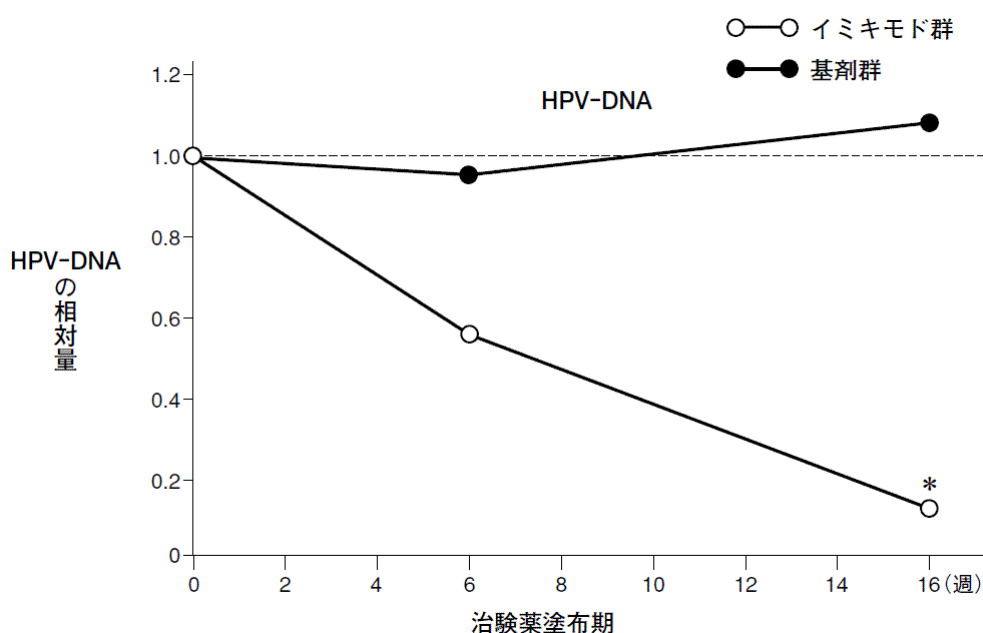
6) 海外臨床薬理試験

●尖圭コンジローマ（海外データ）^{53, 54)}

イミキモド 5%クリームあるいは基剤クリームの適量を、尖圭コンジローマ患者 22 例（男性 12 例、女性 10 例）に 1 日 1 回 6~10 時間、週 3 回、最大 16 週間塗布し、イミキモドの作用機序をランダム化二重盲検試験で検討した。

a) 疣贅部位の HPV-DNA の経時変化

イミキモド 5%クリーム投与により、塗布期間を通じて疣贅部位の HPV-DNA 量の減少が認められた。イミキモド 5%クリーム塗布期 6 週あるいは終了時における HPV-DNA 量の最大変化率とイミキモド 5%クリーム塗布期終了時の疣贅面積減少率との間に負の相関が認められた ($r=-0.58$ 、 $p=0.010$ 、Spearman の順位相関検定) ことから、イミキモドは HPV 感染細胞を減少させることにより、疣贅を縮小させることが示唆された。



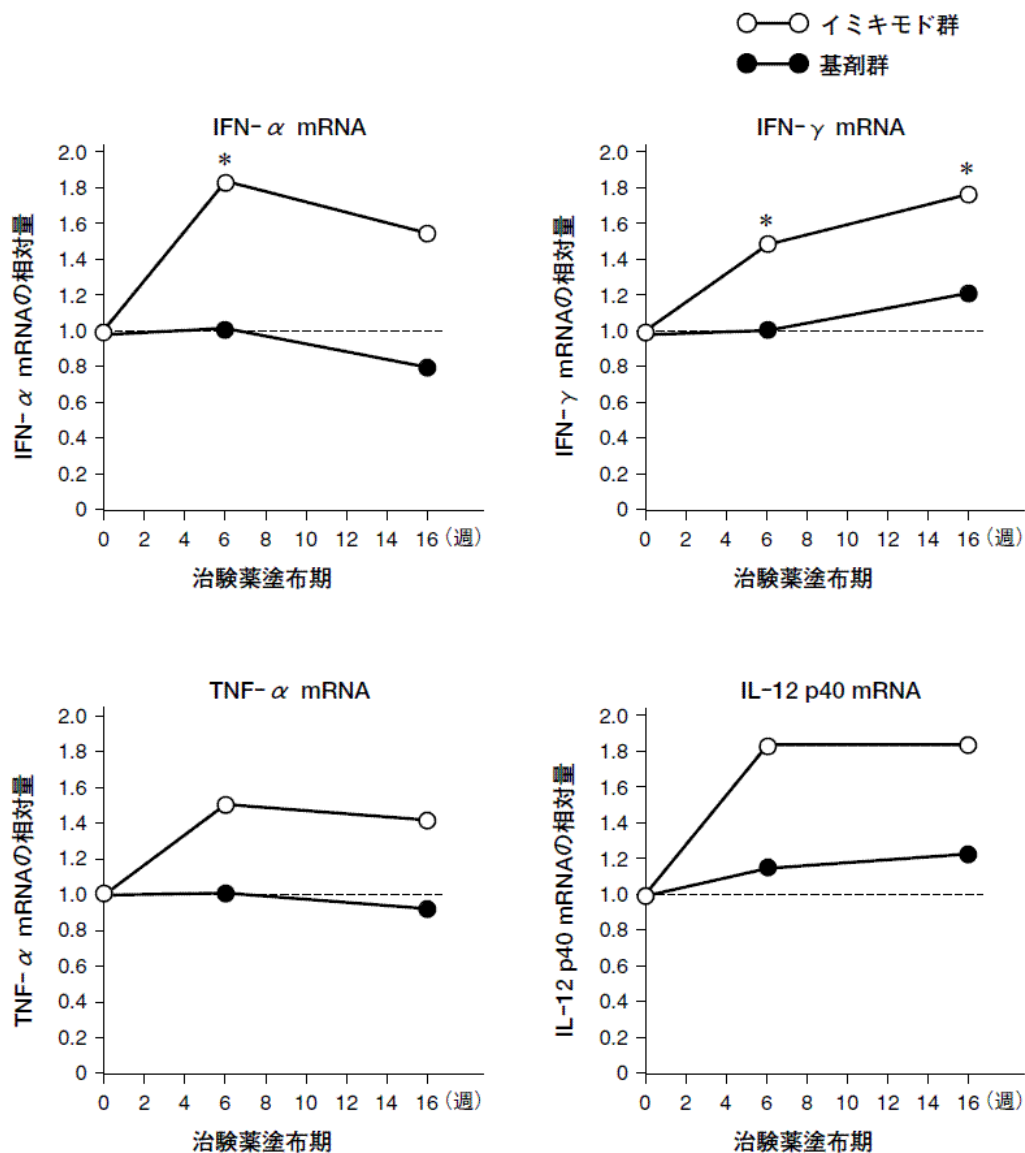
図VI-9 HPV-DNA 量（中央値）の経時変化

各点は塗布開始前の量を 1 とした場合の相対量の中央値。各群の例数はイミキモド群及び基剤群で、塗布開始前及び塗布期 6 週は 16 例及び 3 例、塗布期終了時は 14 例及び 3 例。

* : $p < 0.05$ (基剤群に対する有意差、Wilcoxon の順位和検定)

b) 疣贅部位の IFN- α 、IFN- γ 、TNF- α 及び IL-12 の経時変化

イミキモド5%クリーム塗布6週間において、疣贅部位の IFN- α 及び IFN- γ の各 mRNA 量は基剤群に比し有意に多かった。



図VI-10 疣贅部位の IFN- α 、IFN- γ 、TNF- α 及び IL-12 p40 mRNA 量 (中央値) の経時変化

各点は塗布開始前の量を 1 とした場合の相対量の中央値。各群の例数はイミキモド群及び基剤群で、塗布開始前及び治験薬塗布期 6 週は 15 例及び 3 例、治験薬塗布期終了時は 14 例及び 3 例。

* : $p < 0.05$ (基剤群に対する有意差、Wilcoxon の順位和検定)

●日光角化症

a) 日光角化症病変におけるバイオマーカー発現量（海外データ）³²⁾

イミキモド5%クリームあるいは基剤クリームの適量を、禿頭部、前腕あるいは体幹上半部に日光角化症病変を有する患者18例（男性15例、女性3例）の病変部位に、1日1回、週3回、最大16週間塗布し、病変部位において免疫細胞の浸潤及びアポトーシスの指標となるバイオマーカーの発現量を測定した。

イミキモド5%クリーム塗布2週時において、CD3、CD4、CD8、CD11c、CD86/CD11c、CD68、HLA-DR及びTUNELの発現量が塗布開始前に比し上昇したことから、塗布部位における自然免疫系及び細胞性免疫応答の賦活化、並びにアポトーシス促進が示唆された^{注)}。

表VI-10 日光角化症病変におけるバイオマーカー発現量（中央値）

| バイオマーカー 〔発現している細胞の種類〕 | イミキモド群 (n=12) | | | 基剤群 (n=6) | | |
|--|---------------|-------|-----------------|-----------|-------|-----------------|
| | 塗布開始前 | 塗布2週時 | p値 ^a | 塗布開始前 | 塗布2週時 | p値 ^a |
| CD3 (cells/mm ²) 〔T細胞〕 | 36.0 | 169 | 0.006 | 81.0 | 39.0 | 0.298 |
| CD4 (cells/mm ²) 〔ヘルパーT細胞〕 | 143 | 360 | 0.035 | 188 | 138 | 0.810 |
| CD8 (cells/mm ²) 〔キラーT細胞〕 | 11.0 | 46.5 | 0.003 | 30.5 | 10.0 | 0.230 |
| CD11c (cells/mm ²) 〔単球/マクロファージ/NK細胞 /顆粒球/樹状細胞〕 | 55.0 | 275 | 0.009 | 127 | 77.5 | 0.199 |
| CD86/CD11c ^b 〔活性化樹状細胞〕 | 0.0 | 0.0 | 0.006 | 0.0 | 0.0 | 1.000 |
| CD68 (cells/mm ²) 〔単球/マクロファージ〕 | 135 | 260 | 0.023 | 116 | 165 | 0.575 |
| HLA-DR (cells/mm ²) 〔MHCクラスII陽性細胞〕 | 248 | 590 | 0.001 | 492 | 417 | 0.810 |
| TUNEL (cells/mm ²) 〔アポトーシスを起こした細胞〕 | 229 | 530 | 0.035 | 549 | 1289 | 0.471 |

a : Wilcoxon 2 標本検定

b : CD11c 陽性細胞のうち CD86 を発現している細胞の割合

注) 本剤の【効能・効果】、【用法・用量】（抜粋）

【効能・効果】

- 日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）

【用法・用量】

- 日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）

治療部位に適量を1日1回、週3回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹸を用い、水又は温水で洗い流す。4週間塗布後、4週間休薬し、病変が消失した場合は終了とし、効果不十分の場合はさらに4週間塗布する。

b) 日光角化症病変における遺伝子発現 (海外データ)^{33, 34)}

イミキモド5%クリームあるいは基剤クリームの適量を、禿頭部に日光角化症病変を有する患者 (男性 17 例) の病変部位に、1 日 1 回約 8 時間、週 3 回、4 週間塗布し、病変部位における遺伝子発現の変化を検討した。

イミキモド5%クリーム塗布により、病変部位において過剰に発現していた細胞増殖に関連する遺伝子 (FOSB、WNT5A) の発現が減少し、発現が低下していた腫瘍抑制に関連する遺伝子 (PDGFRL、TGFBR3) の発現が増加した。

また、複数の TLR 遺伝子、IFN 誘導性遺伝子 (IRF7) の発現が増加した。さらに、アポトーシス促進に関連する遺伝子 (CASP1)、T 細胞の活性化に関連する遺伝子 (FYB、SELL)、細胞障害性 T 細胞から産生されアポトーシス促進作用に関連する遺伝子 (GZMA)、T 細胞及び NK 細胞による細胞障害に関連する遺伝子 (TYROBP、MICB)、樹状細胞に発現する CD86、T 細胞並びに NK 細胞に発現する CD2 の発現が増加した。以上のことから、イミキモドは塗布部位において自然免疫系及び細胞性免疫応答の賦活化に加えアポトーシス促進により、日光角化症病変を消退させることが示唆された。

FOSB : FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog B

WNT5A : wingless-type MMTV integration site family, member 5A

PDGFRL : platelet-derived growth factor receptor-like

TGFBR3 : transforming growth factor, beta receptor III

IRF7 : interferon regulatory factor 7

CASP1 : caspase 1

FYB : FYN binding protein

SELL : selectin L

GZMA : granzyme A

TYROBP : TYRO protein tyrosine kinase binding protein

MICB : MHC class I polypeptide-related sequence B

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

国内で実施した臨床試験及び海外で実施した臨床試験における血清中イミキモド濃度は、試料を前処理した後、HPLC/蛍光検出法、HPLC/UV 検出法又は LC-MS/MS 法により測定した。

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

【参考】

1) 海外の尖圭コンジローマ患者における週3回塗布薬物動態試験（外国人データ）⁵⁵⁾

海外の尖圭コンジローマ患者 12 例の疣贅部位に、イミキモド 5% クリームを 1 日 1 回 6~10 時間、週 3 回、最大 16 週間塗布したとき、塗布開始日、治験薬塗布期 4 週及び 16 週の血清中イミキモド濃度の T_{max} の平均値は、8~14 時間であった。

2) 海外の日光角化症患者における週3回塗布薬物動態試験（外国人データ）⁵⁶⁾

海外の日光角化症患者の病変部位に、イミキモド 5% クリームを 1 日 1 回約 8 時間、週 3 回、16 週間塗布したとき、各塗布群における初回塗布時及び最終塗布時の血清中イミキモドの薬物動態パラメータは以下のとおりであった^{注)}。

表 VII-1 海外の日光角化症患者に週3回、16週間塗布したときのイミキモドの血清中薬物動態パラメータ

| 群 | イミキモド 塗布量 (mg/回) | C_{max} (ng/mL) | | T_{max} (hr) | | AUC_{0-t} (ng · hr/mL) | |
|-------|---------------------|-------------------------|------------------------|------------------|-------------------|--------------------------|---------------------|
| | | 初回塗布時 | 最終塗布時 | 初回塗布時 | 最終塗布時 | 初回塗布時 | 最終塗布時 |
| 顔面群 | 12.5 | 0.0907±0.0652 (23 例) | 0.120±0.0629 (21 例) | 18±15 (18 例) | 12±10 (19 例) | 1.99±2.40 (18 例) | 2.06±1.70 (19 例) |
| 禿頭部群 | 25 | 0.139±0.0964 (11 例) | 0.214±0.0968 (7 例) | 15±8.9 (10 例) | 11±5.8 (7 例) | 3.32±4.39 (10 例) | 4.89±4.41 (8 例) |
| 手/前腕群 | 75 | 1.02±1.36 (23 例) | 3.53±6.52 (17 例) | 12±8.5 (23 例) | 9.1±5.8 (17 例) | 23.6±30.7 (23 例) | 55.4±76.0 (17 例) |

結果は平均値±標準偏差で示す。

注) 本剤の【用法・用量】(抜粋)

【用法・用量】

●日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）

治療部位に適量を 1 日 1 回、週 3 回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹸を用い、水又は温水で洗い流す。4 週間塗布後、4 週間休薬し、病変が消失した場合は終了とし、効果不十分の場合はさらに 4 週間塗布する。

3) 国内の健康被験者における単回経口投与薬物動態試験⁵⁷⁾

国内の男性健康被験者（各群 6 例）にイミキモド 50、100、150 及び 200mg を絶食下单回経口投与したときの血清中イミキモド濃度の T_{max} の平均値は、1.4～3 時間であった^{注)}。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人^{7, 8)}

イミキモド 5%クリーム（イミキモドとして約 12mg）を 20 例の健康成人の背部の肩甲骨下の皮膚症状のない領域に 1 日 1 回 20 時間、7 日間反復塗布した結果、5 例で血清中に未変化体が検出された（52～99pg/mL）が、他の 15 例では定量下限未満（<50pg/mL）であった^{注)}。

表Ⅶ-2 国内の健康被験者にイミキモド 5%クリームを
7 日間反復塗布したときの血清中イミキモド濃度 (pg/mL)

| 性別 | 塗布開始後日数 | | | | |
|-----------------|-------------|---------------|--------------|------------|-----------|
| | 塗布期間 (7 日間) | | | 塗布終了後の観察期間 | |
| | 1 日 | 4 日 | 7 日 | 9 日 | 14 日 |
| 男性 | ND (0/10) | ND (0/10) | 65 (1/10) | ND (0/10) | ND (0/10) |
| 女性 ^a | ND (0/10) | 62, 87 (2/10) | 52-99 (4/9) | 58 (1/9) | ND (0/9) |
| 全体 | ND (0/20) | 62, 87 (2/20) | 52-99 (5/19) | 58 (1/19) | ND (0/19) |

ND：定量下限未満（<50pg/mL）

血清中イミキモド濃度：検出された血清中イミキモド濃度あるいは範囲（最小値－最大値）を示した。括弧内に（イミキモドが検出された例数）/（濃度測定した全例数）を示した。

a：10 例中 1 例において、被験者の都合により塗布開始 4 日後に塗布を中止した。なお、当該被験者の塗布開始 14 日後の血清中イミキモド濃度は、定量下限未満（<50pg/mL）であった。

注) 本剤の【用法・用量】、【用法・用量に関連する使用上の注意】（抜粋）

【用法・用量】

●尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）

疣贅部位に適量を 1 日 1 回、週 3 回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹸を用い、水又は温水で洗い流す。

●日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）

治療部位に適量を 1 日 1 回、週 3 回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹸を用い、水又は温水で洗い流す。4 週間塗布後、4 週間休薬し、病変が消失した場合は終了とし、効果不十分の場合はさらに 4 週間塗布する。

（用法・用量に関連する使用上の注意）

本剤の使用にあたっては、重度の炎症反応が局所にあられることがあるので次の点に十分注意すること。

●尖圭コンジローマ

2. 本剤塗布後 6～10 時間を目安に必ず洗い流すこと。（塗布時間の延長により、重度の皮膚障害があらわれやすくなる。）
3. 本剤の連日塗布を避け、例えば月・水・金、あるいは火・木・土の週 3 回塗布とすること。

●日光角化症

1. 本剤塗布後約 8 時間を目安に必ず洗い流すこと。
2. 本剤の連日塗布を避け、例えば月・水・金、あるいは火・木・土の週 3 回塗布とすること。

2) 尖圭コンジローマ患者²²⁾

外性器又は肛門周囲に疣贅を有する尖圭コンジローマ患者 9 例の疣贅部位に、本剤の適量を 1 日 1 回 6～10 時間、週 3 回、最大 16 週間塗布したとき、4 例で血清中に未変化体が検出 (77～344pg/mL) されたが、他の 5 例では定量下限未満 (<50pg/mL) であった。

【参考】

1) 海外の尖圭コンジローマ患者における週 3 回塗布薬物動態試験 (外国人データ)⁵⁵⁾

海外の尖圭コンジローマ患者 12 例の疣贅部位に、イミキモド 5% クリームを 1 日 1 回 6～10 時間、週 3 回、最大 16 週間塗布したとき、血清中イミキモド濃度の C_{max} の試験期間を通じての平均値は 405pg/mL であった。患者間で血清中イミキモド濃度のバラツキは大きかった (C_{max} の範囲: 68～1983pg/mL)。塗布開始日、治験薬塗布期 4 週及び 16 週における血清中イミキモド濃度の $T_{1/2}$ は、7.7～17.8 時間であった。

2) 海外の日光角化症患者における週 3 回塗布薬物動態試験 (外国人データ)⁵⁶⁾

「1. 血中濃度の推移・測定法」の項 (2) 【参考】 2) 参照

3) 国内の健康被験者における単回経口投与薬物動態試験⁵⁷⁾

国内の男性健康被験者 (各群 6 例) にイミキモド 50、100、150 及び 200mg を絶食下单回経口投与したときの血清中イミキモド濃度は、投与後 1.4～3 時間にそれぞれ C_{max} 59、105、244 及び 504ng/mL に達したのち、 $T_{1/2}$ 1.4～2.9 時間で低下した^{注)}。

注) 本剤の【用法・用量】

【用法・用量】

●尖圭コンジローマ (外性器又は肛門周囲に限る)

疣贅部位に適量を 1 日 1 回、週 3 回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹸を用い、水又は温水で洗い流す。

●日光角化症 (顔面又は禿頭部に限る)

治療部位に適量を 1 日 1 回、週 3 回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹸を用い、水又は温水で洗い流す。4 週間塗布後、4 週間休薬し、病変が消失した場合は終了とし、効果不十分の場合はさらに 4 週間塗布する。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

In vitro での [¹⁴C] イミキモドのヒト血漿蛋白結合率は 87.5～92.9%であった。イミキモドは、主に血漿中のアルブミンに結合すると考えられた⁵⁸⁾。

3. 吸収

該当資料なし

【参考：外国人データ】

海外単回塗布薬物動態試験（健康被験者）⁵⁹⁾

海外の健康被験者 6 例に、[¹⁴C] イミキモド 5%クリーム（イミキモドとして約 5mg）を単回（8 時間）塗布したとき、血清中放射能濃度は定量下限未満（<1ng eq./mL）であった。被験者ごとの尿及び糞中への放射能排泄率の合計より、経皮吸収率の平均値は、塗布量の 0.4%（範囲：0.1～0.8%）であると考えられた。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

【参考】

胎盤通過性（ウサギ）⁶⁰⁾

妊娠 6 日目の雌ウサギ（New Zealand White、7 例）にイミキモド 1mg/kg を 1 日 1 回、13 日間反復静脈内投与した。投与 13 日目にイミキモドの代わりに [¹⁴C] イミキモドを投与し、投与 6 時間（n=3）及び 24 時間後（n=4）に組織内放射能を測定した。

投与 6 時間後の子宮、胎盤、羊水及び胎児に放射能が検出されたが、投与 24 時間後では 1 例の胎盤を除いて、いずれも検出下限未満であった。また、妊娠 18 日目の雌ウサギ 1 例に [¹⁴C] イミキモド 0.5mg/kg を単回静脈内投与し、2 時間後の組織内放射能を測定した。放射能は同様に子宮、胎盤、羊水、胎児に検出されたが、母獣の血清中放射能濃度に対する胎児中放射能濃度の比は 0.09 であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

【参考】

1) 単回塗布部位の放射能分布 (マウス)⁶¹⁾

雄及び雌マウス (CD-1 系、各時点 3 例) の背部皮膚に、^[14C] イミキモド 0.3% クリーム 50 μL (イミキモドとして 0.15mg) を単回経皮投与した。48 時間後にクリームを除去し、投与開始 336 時間後までの投与部位の角質及び角質下皮膚内の放射能を測定した。

雄マウスでは、放射能の分布量は角質層、角質下層の組織で時間とともに徐々に低下した。雌マウスにおいても同様であった。

表Ⅶ-3 雌雄マウスに ^[14C] イミキモドを単回経皮投与後の投与部位の角質及び角質下皮膚内放射能

| 投与開始後時間 (時間) | 投与量に対する割合 (%) | | | |
|-----------------|--------------------|--------------------|------|-------|
| | 雄 | | 雌 | |
| | 角質 | 角質下皮膚 | 角質 | 角質下皮膚 |
| 4 | 35.8 | 8.17 | NT | NT |
| 8 | 30.0 | 4.08 | NT | NT |
| 12 | 34.2 | 3.82 | NT | NT |
| 24 | 25.7 | 6.68 | 26.0 | 2.07 |
| 48 (クリーム除去) | 16.4 | 1.70 | 16.6 | 1.82 |
| 72 | 5.33 | 0.88 | 7.61 | 0.49 |
| 336 | 0.19* ¹ | 0.10* ¹ | 0.24 | 0.04 |

3 例の平均値を示した。 NT : 実施しなかった。

*1 : 検出下限未満であった 1 例の値を “0” として平均値を算出した。

2) 単回経口投与後の放射能分布 (ラット) ⁶²⁾

a) 雄アルビノラット

雄アルビノラット (CD 系、各時点 3 例) に [¹⁴C] イミキモド 7.4mg/kg を絶食下に単回経口投与したとき、放射能は投与 1 時間後に全身に分布した。各組織内放射能濃度は、血漿、盲腸及び結腸を除く全ての組織で投与 3 時間以内に最高値に達したのち大部分の組織では投与時間の経過とともに速やかに低下した。肝臓、腎臓及び副腎での低下は緩やかであった。

表Ⅶ-4 雄アルビノラットに [¹⁴C] イミキモドを単回経口投与後の組織内放射能濃度

| 組 織 | 放射能濃度 (ng eq./g tissue) | | | | | |
|-------|-------------------------|--------|-------|-------|-------|-------|
| | 1 時間 | 3 時間 | 6 時間 | 12 時間 | 24 時間 | 72 時間 |
| 血 漿 | 1480 | 1670 | 2030 | 249 | 33 | 12 |
| 赤 血 球 | 912 | 935 | 664 | 111 | 16 | 10 |
| 脳 | 246 | 221 | 159 | 37 | 10 | 4 |
| 眼 球 | 380 | 424 | 363 | 84 | 20 | 9 |
| 脊 髄 | 287 | 387 | 239 | 35 | 7 | 4 |
| 胸 腺 | 1321 | 1961 | 941 | 215 | 22 | 12 |
| 心 臓 | 1763 | 2047 | 1303 | 233 | 20 | 7 |
| 肺 | 3272 | 3714 | 2217 | 447 | 220 | 15 |
| 横 隔 膜 | 1934 | 1820 | 1023 | 135 | 28 | 8 |
| 肝 臓 | 10842 | 10475 | 7076 | 4215 | 2257 | 3143 |
| 腎 臓 | 7818 | 7744 | 3925 | 1623 | 627 | 204 |
| 副 腎 | 8370 | 6671 | 4677 | 2523 | 409 | 174 |
| 脾 臓 | 2709 | 2252 | 1298 | 329 | 48 | 26 |
| 膵 臓 | 4532 | 4791 | 1382 | 203 | 24 | 10 |
| 脂 肪 | 861 | 972 | 378 | 82 | 8 | 4 |
| 皮 膚 | 1587 | 1553 | 1371 | 696 | 209 | 65 |
| リンパ節 | 7626 | 2357 | 1227 | 293 | 31 | 21 |
| 骨 髄 | 5157 | 2300 | 1150 | 120 | 51 | 15 |
| 前立腺 | 4293 | 2463 | 1787 | 975 | 82 | 11 |
| 精 巢 | 332 | 694 | 611 | 182 | 25 | 11 |
| 胃 | 89223 | 45842 | 3348 | 412 | 101 | 17 |
| 小 腸 | 21172 | 21216 | 5651 | 2161 | 107 | 19 |
| 盲 腸 | 2396 | 5404 | 12583 | 5658 | 555 | 35 |
| 結 腸 | 3120 | 3409 | 3370 | 3885 | 453 | 22 |
| 胃内容物 | 375951 | 300502 | 30442 | 1797 | 765 | 10 |
| 腸内容物 | 15718 | 68288 | 50273 | 31522 | 1329 | 45 |
| 膀 胱 | 5786 | 8070 | 2118 | 4334 | 110 | 17 |

2~3 例の平均値を示した。

b) 雄有色ラット

雄有色ラット (Long-Evans 系、各時点 3~4 例) に [¹⁴C] イミキモド 6.7mg/kg を絶食下に単回経口投与したとき、投与 24 時間後及び投与 72 時間後では肝臓、黒色皮膚及び眼球で他の組織と比較して高かった。

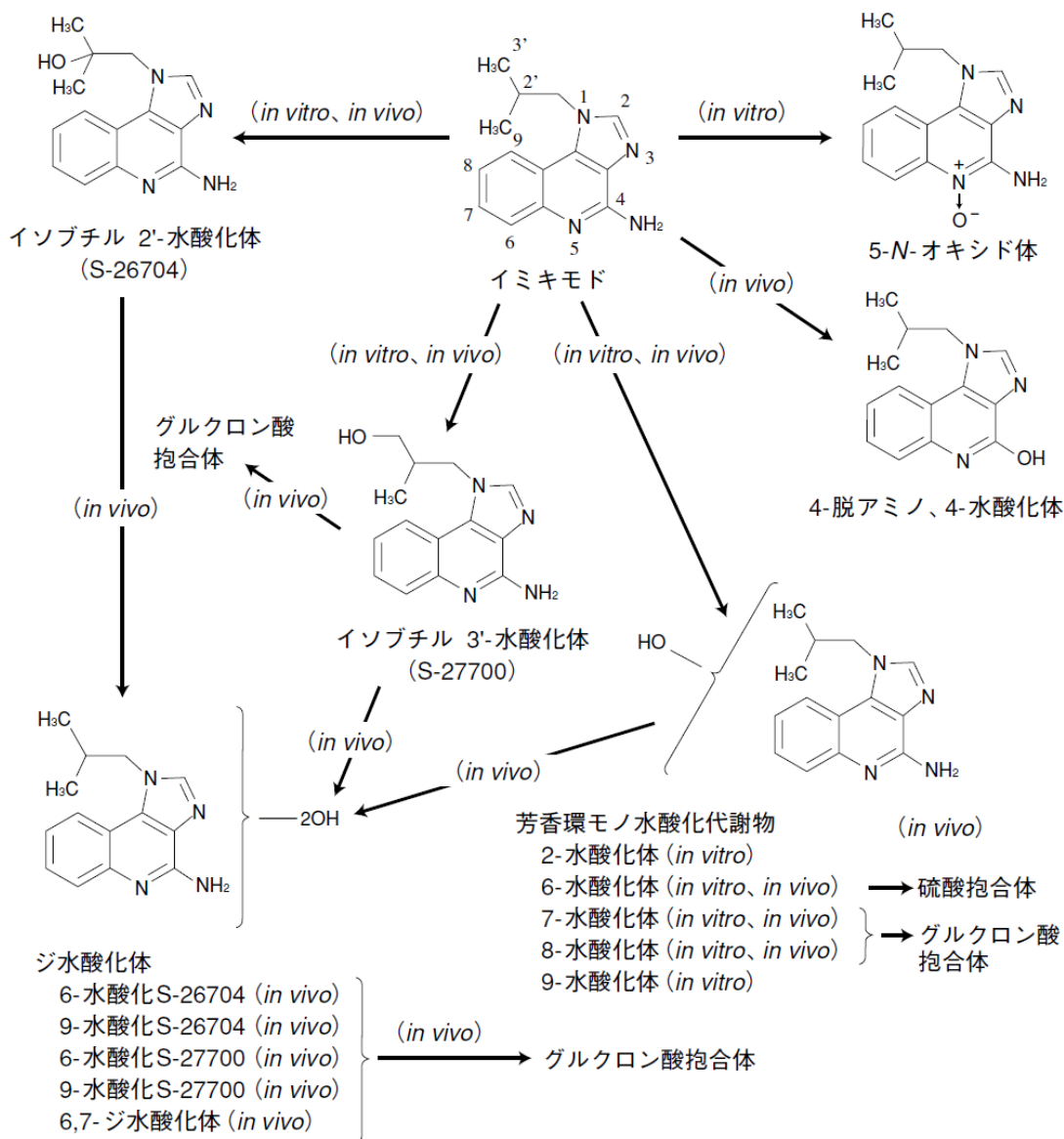
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

【参考：外国人データ】

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験及びイミキモドを経口投与後のヒト尿中の代謝物分析の結果から、ヒトにおいて吸収されたイミキモドは、芳香環のモノ水酸化体、イソブチル側鎖のモノ水酸化体 (S-26704 及び S-27700)、芳香環あるいはイソブチル側鎖のジ水酸化体、5-*N*-オキシド体ならびに 4-脱アミノ、4-水酸化体に代謝され、さらに水酸化代謝物については硫酸あるいはグルクロン酸抱合されると推定された⁶³⁾。



図VII-1 ヒトにおける推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

イミキモドを動物あるいはヒトに投与したときの血中あるいは尿中に検出された主要な活性代謝物 (S-26704、S-27700) の薬理作用を検討した。

健康人由来の PBMC を、イミキモド、S-26704 及び S-27700 を含む培養液中で 24 時間培養後、上清中の IFN- α 濃度を測定した結果、S-26704 及び S-27700 は 0.5~5.0 μ g/mL の範囲で IFN- α の産生を促進し、その効力はイミキモドと同程度であった⁶⁴⁾。

表VII-5 ヒト PBMC における IFN- α 産生促進作用

| 薬物濃度 (μ g/mL) | IFN- α 濃度 (U/mL) | | |
|-----------------------|-------------------------|---------|---------|
| | イミキモド | S-26704 | S-27700 |
| 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.01 | 0 | 0 | 0 |
| 0.05 | 0 | 0 | 0 |
| 0.1 | 0 | 0 | 0 |
| 0.5 | 3788 | 1263 | 1263 |
| 1.0 | 2878 | 4985 | 1263 |
| 5.0 | 107 | 1263 | 421 |

IFN- α 濃度は、生物検定法により測定した。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿及び糞中⁵⁹⁾

(2) 排泄率

1) 健康成人^{7, 8)}

イミキモド5%クリーム（イミキモドとして約12mg）を20例の健康成人の背部の肩甲骨下の皮膚症状がない領域に1日1回20時間、7日間反復塗布した結果、塗布後7日では19例中11例で尿中にイミキモドが検出された。

イミキモド1日塗布量に対する1日の排泄率（7日目）は0.0009～0.0038%であった^{注)}。

表Ⅶ-6 イミキモド7日間反復塗布した時の1日塗布量に対する1日の尿中薬物排泄率(%)

| | | 塗布開始後日数 | | |
|--------------------|-----------------|---------------|----------------------|-----------------------|
| | | 1日 | 4日 | 7日 |
| イミキモド ^a | 男性 | ND (0/10) | 0.0011、0.0032 (2/10) | 0.0009～0.0027 (4/10) |
| | 女性 ^b | 0.0030 (1/10) | 0.0012～0.0051 (5/10) | 0.0011～0.0038 (7/9) |
| | 全体 | 0.0030 (1/20) | 0.0011～0.0051 (7/20) | 0.0009～0.0038 (11/19) |

ND：定量下限未満（<100pg/mL）

括弧内に（イミキモドが検出された例数）/（濃度測定した全例数）を示した。

a：検出された被験者の尿中排泄率あるいはその範囲（最小値～最大値）を示した。

b：10例中1例において、被験者の都合により塗布開始4日後に塗布を中止した。

2) 尖圭コンジローマ患者²²⁾

国内の尖圭コンジローマ患者9例の疣贅部位に、本剤の適量を1日1回6～10時間、週3回、最大16週間塗布したとき、イミキモドは9例中6例の尿中に検出された。

注) 本剤の【用法・用量】、【用法・用量に関連する使用上の注意】（抜粋）

【用法・用量】

●尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）

疣贅部位に適量を1日1回、週3回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹸を用い、水又は温水で洗い流す。

●日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）

治療部位に適量を1日1回、週3回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹸を用い、水又は温水で洗い流す。4週間塗布後、4週間休薬し、病変が消失した場合は終了とし、効果不十分の場合はさらに4週間塗布する。

（用法・用量に関連する使用上の注意）

本剤の使用にあたっては、重度の炎症反応が局所にあられることがあるので次の点に十分注意すること。

●尖圭コンジローマ

2. 本剤塗布後6～10時間を目安に必ず洗い流すこと。（塗布時間の延長により、重度の皮膚障害があらわれやすくなる。）

3. 本剤の連日塗布を避け、例えば月・水・金、あるいは火・木・土の週3回塗布とすること。

●日光角化症

1. 本剤塗布後約8時間を目安に必ず洗い流すこと。

2. 本剤の連日塗布を避け、例えば月・水・金、あるいは火・木・土の週3回塗布とすること。

【参考】

1) 海外の健康成人に単回経皮投与時の尿中及び糞中放射能排泄率（外国人データ）⁵⁹⁾

海外の健康成人 6 例（21～50 歳）の前腕部に [¹⁴C] イミキモド 5%クリーム 0.1mL（イミキモドとして約 5mg）を 8 時間塗布した。

尿中放射能濃度がバックグラウンドレベルまで低下した時点（最大で塗布後 22 日）までの尿及び糞中への放射能排泄率の平均値は、塗布放射能量のそれぞれ 0.3%及び 0.1%であった。被験者毎の尿及び糞中への放射能排泄率の合計より、経皮吸収率の平均値は塗布量の 0.4%（範囲：0.1～0.8%）であると考えられた^{注)}。

表Ⅶ-7 [¹⁴C] イミキモド 5%クリーム単回塗布後 22 日目までの塗布放射能量に対する尿及び糞中放射能排泄率 (%)

| | 尿 | 糞 | 合計排泄率 ^b |
|-----------------------|---------|---------|--------------------|
| 最小値 | 0.1 | 0.0 | 0.1 |
| 最大値 | 0.6 | 0.2 | 0.8 |
| 平均値±標準偏差 ^a | 0.3±0.2 | 0.1±0.1 | 0.4 |

a：6 例の平均値±標準偏差を示した。

b：尿及び糞中排泄率の合算値を示した。

注) 本剤の【用法・用量】

【用法・用量】

●尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）

疣贅部位に適量を 1 日 1 回、週 3 回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹸を用い、水又は温水で洗い流す。

●日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）

治療部位に適量を 1 日 1 回、週 3 回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹸を用い、水又は温水で洗い流す。4 週間塗布後、4 週間休薬し、病変が消失した場合は終了とし、効果不十分の場合はさらに 4 週間塗布する。

2) 国内の健康被験者に単回経口投与後の尿中排泄率⁵⁷⁾

国内の男性健康被験者（各群 6 例）にイミキモド 50、100、150 及び 200mg を絶食下单回経口投与したときの投与後 48 時間までの S-26704 の尿中排泄率は、いずれの投与群においてもイミキモド及び S-27700 に比して高かった。イミキモド、S-26704 及び S-27700 の尿中排泄率の合計は、すべての投与群において投与量の 4%未満であった^{注)}。

3) 海外の日光角化症患者に週 3 回経皮投与時の尿中排泄率（外国人データ）⁵⁶⁾

海外の日光角化症患者の病変部位に、イミキモド 5%クリームを 1 日 1 回約 8 時間、週 3 回、16 週間塗布した。各塗布群における初回塗布及び最終塗布開始から 72 時間までの尿中排泄率は、イミキモド及び代謝物の合計で以下のとおりであった^{注)}。

表 VII-8 海外の日光角化症患者に週 3 回、16 週間塗布したときのイミキモドの尿中排泄率

| 群 | イミキモド塗布量 (mg/回) | 尿中排泄率 (%) | |
|-------|--------------------|---------------------|---------------------|
| | | 初回塗布時 | 最終塗布時 |
| 顔面群 | 12.5 | 0.12±0.08 (23 例) | 0.18±0.13 (21 例) |
| 禿頭部群 | 25 | 0.08±0.05 (11 例) | 0.24±0.17 (8 例) |
| 手/前腕群 | 75 | 0.05±0.05 (23 例) | 0.12±0.11 (17 例) |

イミキモド及び代謝物を合わせた尿中排泄率を平均値±標準偏差で示す。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

注) 本剤の【用法・用量】

【用法・用量】

●尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）

疣贅部位に適量を 1 日 1 回、週 3 回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹸を用い、水又は温水で洗い流す。

●日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）

治療部位に適量を 1 日 1 回、週 3 回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹸を用い、水又は温水で洗い流す。4 週間塗布後、4 週間休薬し、病変が消失した場合は終了とし、効果不十分の場合はさらに 4 週間塗布する。

9. その他

(1) 薬物動態学的薬物相互作用

1) ヒト血漿蛋白結合率に及ぼす他剤の影響 (*in vitro*)⁶⁵⁾

ヒト血漿を用いた *in vitro* 試験において [¹⁴C] イミキモドの蛋白結合率に及ぼす各種薬剤の影響を限外ろ過法により検討したところ、イミキモドの蛋白結合率は各種薬剤の添加によってもほとんど変化しなかった。

(検討に用いた薬物)

アセトアミノフェン、アモキシシリン、イブプロフェン、エリスロマイシン、クロルプロマジン、セファレキシン、ジアゼパム、シメチジン、テオフィリン、フェニトイン、フレカイニド、プレドニゾロン、モルヒネ、ワルファリン

2) チトクローム P450 活性に対する影響 (*in vitro*)⁶⁵⁾

ヒト肝ミクロソームを用いて、5 種類の CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2C8/9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4) に対するイミキモド (添加濃度 1~100nmol/L) の阻害作用を、分子種特異的代謝反応を指標として検討した。

イミキモド (1~100nmol/L) は、これら 5 種類の CYP 分子種の代謝活性を阻害しなかった。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者及び部位には使用しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 尿道、膣内、子宮頸部、直腸及び肛門内（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

【解説】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者においては、本剤の再使用により過敏症をきたす可能性が高いと考えられる。
2. 尿道、膣内、子宮頸部、直腸及び肛門内の疣贅の治療における本剤の安全性は確立していないことから、これらの部位の疣贅への使用は推奨できない。また、海外の市販後において、膣内、肛門等に本剤を塗布した場合に重篤な皮膚障害が認められている。これらの部位への誤用を防ぐため、疣贅の発生部位の確認が難しい場合には手鏡等を用いて、外性器又は肛門周囲の疣贅のみに塗布するように指導すること。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 塗布部位及びその周辺に重度の紅斑、びらん、潰瘍、表皮剥離等があらわれることがあるので、本剤を過量に塗布しないこと。また、塗布部位を絆創膏やテープ等で密封しないこと。

【解説】

国内外の臨床試験において塗布部位に重度の紅斑、びらん、潰瘍、表皮剥離等が認められていることから過量の塗布は避けること。また、本剤の塗布部位を密封すると、重度の皮膚障害が発現する可能性がある。

- (2) 局所における重度の炎症反応に先行あるいは並行し、悪寒、発熱、筋肉痛等を呈するインフルエンザ様症状があらわれることがある。このようなインフルエンザ様症状があらわれた場合には使用の中止を考慮すること。

【解説】

海外の市販後において、全身性の副作用であるインフルエンザ様症状が発現した症例の中には塗布部位の潰瘍、紅斑等を伴う重篤な事例も認められている。したがって、インフルエンザ様症状があらわれた場合は、皮膚障害に注意し、本剤の中止も考慮すること。

- (3) 慢性移植片対宿主病（慢性 GVHD）あるいは自己免疫疾患患者等の皮膚の炎症を悪化させることがある。症状の悪化が認められた場合には使用の中止を考慮すること。

【解説】

海外の市販後において、GVHD 患者で皮膚症状が悪化した症例が報告されている。本剤は細胞性免疫応答の賦活作用を有していることから、これらの患者に使用する場合は注意が必要である。

- (4) 本剤以外の薬剤治療後あるいは外科的治療後等、炎症所見がある際は、完全に回復するまで本剤は使用しないこと。（炎症を悪化させるおそれがある。）

【解説】

既に炎症反応が生じている場合には、本剤の作用機序によりさらに炎症を悪化させるおそれがある。

(5) 免疫抑制患者に使用した場合の有効性は確立していないので、免疫抑制患者に使用した場合、期待する効果が得られないおそれがある。

[解説]

HIV 陽性の尖圭コンジローマ患者を対象とした海外の臨床試験において、期待する有効性は認められなかった。

(6) 日光角化症患者において、本剤使用中に、塗布前に認められなかった潜在性の日光角化症病変が治療部位で顕在化することがある。

[解説]

国内外の臨床試験において、塗布開始時に認められなかった病変が、塗布開始後に塗布対象部位で顕在化することが報告されている。

(7) 本剤の使用にあたっては、事前に患者に対して次の点を指導すること。

- 1) 塗布部位及びその周辺に重度の紅斑、びらん、潰瘍、表皮剥離等があらわれやすくなるため、定められた「用法・用量」を守ること。
- 2) 治療の過程で塗布部位及びその周辺に紅斑、びらん、表皮剥離及び浮腫等が高頻度にあらわれる。重度の紅斑、びらん、潰瘍、表皮剥離等があらわれた場合には石鹼を用い、水又は温水で洗い流して本剤を除去し、直ちに医師等に相談すること。
- 3) 局所における重度の炎症反応に先行あるいは並行し、悪寒、発熱、筋肉痛等を呈するインフルエンザ様症状があらわれることがある。このようなインフルエンザ様症状があらわれた場合には医師等に相談すること。
- 4) 塗布部位及びその周辺に色素沈着あるいは色素脱失があらわれることがあり、これらの変化が永続する場合があること。
- 5) 本剤塗布（付着）部位が光線に曝露されると光線過敏性反応が生じることがある。本剤の使用後に、手指に残った薬剤又は誤って治療部位以外に付着した薬剤は石鹼を用い、水又は温水で洗い流すこと。

●尖圭コンジローマ

- 6) 女性患者において、本剤を膣口及び尿道口付近に塗布した場合、尿道口及びその周辺に疼痛や浮腫を生じ、排尿困難となることがあるため、膣口及び尿道口付近に塗布する際は、疣贅部位にのみ塗布するよう注意すること。
- 7) 仮性包茎等の男性患者の包皮内の疣贅を治療する場合、紅斑、びらん、表皮剥離及び浮腫等があらわれやすくなるため、毎日、包皮を反転させた上で包皮内を清潔に保つこと。
- 8) セックスパートナーへの本剤の付着により、皮膚障害等が生じる可能性があるため、本剤を塗布した状態での性行為は避けること。

●日光角化症

- 9) 本剤による治療期間中は、休薬期間及び経過観察期間を含め、日焼けに対する感受性が増加している可能性があるため、塗布部位の光線への曝露を避けること。
- 10) 日焼けした場合には、日焼けに伴う炎症等が消失するまで本剤を使用しないこと。
- 11) 日光角化症は再発あるいは真皮内浸潤性の有棘細胞癌へ進展する可能性がある疾患であるため、本剤による治療終了後も、医師の診察を受けること。

[解説]

- 1) 「V. 2. 用法及び用量」の項参照
- 2) 本剤を適切に使用した場合であっても、重度の塗布部位及びその周辺のびらん、表皮剥離、紅斑等の皮膚障害が認められた。重度の皮膚障害が発現した場合は、使用を中止するとともに本剤を十分に洗い流すことが必要である。
- 3) 「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項 (2) 参照
- 4) 海外の市販後において、少数ではあるが皮膚色素変化が永続した症例が報告されている。
- 5) 海外の市販後において、日光角化症患者及び基底細胞癌患者の各 1 例で、塗布部位である顔面又は頸部に重篤な光線過敏性反応が認められている。

光線曝露により光線過敏性反応が生じる可能性は否定できないことから、以下の場合には特に注意が必要である。

- ・ 本剤を顔面や禿頭部等の日光曝露を受けやすい部分に使用した場合
- ・ 手指に薬剤が残っている場合
- ・ 治療部位以外に付着した場合

本剤使用後の手指に残った薬剤又は誤って治療部位以外に付着した薬剤の洗浄についての十分な指導が必要である。

●尖圭コンジローマ

- 6) 海外の市販後において、本剤を膣口、尿道口付近に塗布した女性患者に重篤な排尿困難が認められている（「8. 副作用」の項 (2) 2) 参照）。いずれも塗布部位の炎症、浮腫、潰瘍、灼熱感、疼痛等の皮膚障害を伴っていた。
- 7) 仮性包茎等で包皮内に疣贅を有する男性患者では、疣贅部位が湿潤性、閉塞性であることから皮膚障害が増悪する可能性が考えられる。なお、海外の臨床試験及び市販後において、少数ではあるが男性患者で重篤な皮膚障害による包皮狭窄が認められた症例が報告されている。
- 8) 塗布した状態で性の行為により、セックスパートナーに本剤が付着し、皮膚障害等を生じる可能性がある。

また、本剤は油脂性成分を基剤とするため本剤との接触によりコンドーム等の避妊用ラテックスゴム製品の品質を劣化・破損する可能性があることから本剤使用時のコンドーム等の使用は避けさせる必要がある（「14. 適用上の注意」の項 (5) 参照）。

●日光角化症

- 9) 海外の市販後において、日光角化症患者及び基底細胞癌患者の各 1 例で、塗布部位である顔面又は頸部に重篤な光線過敏性反応が認められている。光線曝露により光線過敏性反応が生じる可能性は否定できないことから（「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項 (7) 5) 参照）、本剤による治療期間中は、休薬期間及び経過観察期間を含め、塗布部位の光線曝露を避けるよう、指導が必要である。
例) 帽子、日傘等
- 10) 日焼けに伴う炎症が生じている場合には、本剤の作用機序によりさらに炎症を悪化させるおそれがある。
- 11) 日光角化症は治療後の経過観察及び患者管理が必要な疾患であるため、本剤による治療終了後も、医師の診察を受けるよう、指導が必要である。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

●尖圭コンジローマ

国内臨床試験において本剤を使用した 64 例中、53 例 (82.8%) に副作用が認められている。その主なものは紅斑 (54.7%)、びらん (34.4%)、表皮剥離 (32.8%)、浮腫 (17.2%) 等の塗布部位の皮膚障害及び疼痛 (28.1%) 等の塗布部位反応であった。(承認時)

製造販売後調査において、3,149 例中 706 例 (22.4%) に副作用が認められている。その主なものは紅斑 (9.3%)、びらん (8.7%)、表皮剥離 (0.6%) 等の塗布部位の皮膚障害及び疼痛 (1.9%)、刺激感 (1.3%)、癢痒感 (1.2%) 等の塗布部位反応であった。(再審査終了時)

海外臨床試験 (273 例) における主な副作用は、紅斑 (60.7%)、びらん (30.4%)、表皮剥離 (22.6%)、浮腫 (14.4%) 等の塗布部位の皮膚障害及び疼痛、癢痒感等の塗布部位反応 (43.6%) 等であった。

●日光角化症

国内臨床試験において週 3 回本剤を使用した 63 例中、57 例 (90.5%) に副作用が認められている。その主なものは紅斑 (68.3%)、痂皮 (57.1%)、浮腫 (46.0%)、落屑/乾燥 (44.4%)、びらん/潰瘍 (44.4%)、湿潤/滲出 (39.7%) 等の塗布部位の皮膚障害及び癢痒感 (27.0%) 等の塗布部位反応であった。(承認時)

製造販売後調査において、768 例中 216 例 (28.1%) に副作用が認められている。その主なものは紅斑 (17.4%)、びらん (8.1%)、痂皮 (6.0%)、湿潤/滲出 (4.3%) 等の塗布部位の皮膚障害及び疼痛 (1.6%)、癢痒感 (1.6%) 等の塗布部位反応であった。(再審査終了時)

[解説]

国内で実施された臨床試験並びに製造販売後の使用成績調査において認められた副作用については、「8. 副作用」の項 (4) 1) 参照。

(2) 重大な副作用と初期症状

1) 重篤な潰瘍、びらん、紅斑、浮腫、表皮剥離等の皮膚障害（頻度不明^{注1)}）
 塗布部位及びその周辺に重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。
 注 1) 自発報告又は海外での報告のため頻度不明。

[解説]

1) 海外の市販後において重篤な潰瘍、びらん、紅斑、浮腫、表皮剥離等の皮膚障害が認められている。

代表的な症例の詳細

| 性別 年齢 | 使用理由 | 使用方法 | 発現日 | 経過 | 転帰 | |
|------------|---------------|------|------|------------------------|---|----|
| 女性 30歳代 | 外性器疣贅 肛門疣贅 | 3回/週 | 22日目 | 塗布22日目 4週後 | 紅斑性皮疹、びらん、疼痛 重度の紅斑性皮疹・小さいびらん、中等度の疼痛が外陰部に発現。海塩湯による清浄を行い、ポビドンヨード、抗生物質、鎮痛剤投与。 症状は軽快。 | 軽快 |
| 女性 20歳代 | 性器疣贅 | 3回/週 | 2日目 | 塗布2日目 5日目 中止1日後 | 灼熱感、浮腫、疼痛、そう痒感、外陰部陰炎 投与部位の灼熱感・浮腫・疼痛・そう痒感、重度の外陰部陰炎発現。 本剤中止。デクспанテノールクリーム、オキサセブロールクリーム、リドカインによる対症療法施行。 排尿できないため入院。尿管ゾンデを取り付け退院。 排尿は正常となる。 | 不明 |
| 男性 20歳代 | 性器疣贅 | 3回/週 | 15日目 | 塗布15日目 20日目 時期不明 | 発赤、炎症、潰瘍、浮腫、表皮剥離、疼痛 陰茎疣贅の治療のために本剤塗布。 陰茎及び陰嚢に発赤・炎症、陰茎に潰瘍、陰嚢に浮腫・表皮剥離・疼痛発現（陰茎裏面に塗布した本剤が一晩中陰嚢部に付着したために発現したと医師は考えている）。救急治療室を受診し、鎮痛剤及び抗生物質投与。 本剤中止。 潰瘍は消失。他の症状の転帰は不明。 | 不明 |

2) 排尿困難（頻度不明^{注1)}）

女性において膣口及び尿道口付近に塗布した場合、尿道口及びその周辺の疼痛及び浮腫等により排尿困難となることがあるので、このような症状があらわれた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。

注1) 自発報告又は海外での報告のため頻度不明。

[解説]

2) 海外の市販後において重篤な排尿困難が認められている。

代表的な症例の詳細

| 性別 年齢 | 使用理由 | 使用方法 | 発現日 | 経過 | 転帰 | |
|------------|------------|-----------|-----------|---------------------|---|-----|
| 女性 20歳代 | 外性器疣贅 | 3日間 塗布 | 中止 3日後 | 中止1日後 3日後 4日後 | 排尿異常 小陰唇の投与部位とその周辺に腫脹と灰色っぽい滲出液を伴った潰瘍発現。症状悪化。 排尿困難となり、カテーテル留置施行。 カテーテルなしで排尿できるようになった。 | 軽快 |
| 女性 20歳代 | 肛門性器 疣贅 | 3回/週 | 9日目 | 塗布1日目 9日目 | 排尿躊躇 陰唇小帯後部周囲に本剤処方。 灼熱痛、尿閉、紅斑、浮腫発現。灼熱痛はともひどく歩けなかった（2日間欠勤）。尿が患部（陰唇小帯後部）に接すると疼痛が激しくなることを恐れるあまり、排尿を恐れた。本剤中止。 尿による刺激から患部を保護するためシリコン保護クリームを使用。 | 未回復 |

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| | 5%以上 | 5%未満 | 頻度不明 ^{注1)} |
|--------------------|--------|---|---|
| 過敏症 ^{注2)} | | 湿疹 | |
| 皮膚 (塗布部位) | 紅斑、びらん | 表皮剥離、落屑、乾燥、小水疱、亀裂、出血、硬結、丘疹、毛包炎、炎症、浮腫、湿潤、滲出、潰瘍、痂皮、異常感覚、不快感、疼痛、刺激感、瘙癢感、感染、瘢痕、腫脹、色素沈着、色素脱失 | 灼熱感、圧痛、刺痛、過敏、発疹、ピリピリ感、痒瘡、股部白癬、疣贅の淡色化、擦過傷、つっぱり感、温感 |
| その他 | | 単純ヘルペス、頭痛、痔核の悪化、排便痛、アトピー性皮膚炎の悪化、リンパ節症、リンパ節炎、倦怠感、筋肉痛、悪心、下痢、発熱、めまい、食欲不振 | 関節痛、疲労、無力症、悪寒 |

発現頻度は、承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果を合わせて算出した。

注1) 自発報告又は海外での報告のため頻度不明。

注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 国内臨床試験

ベセルナクリーム 5% 副作用発現状況（承認時までの臨床試験＋使用成績調査）

| 時 期 | 尖圭コンジローマ | | | 日光角化症 | | | 計 |
|------------|----------|--------|--------|---------|--------|--------|--------|
| | 承認時迄の調査 | 使用成績調査 | 計 | 承認時迄の調査 | 使用成績調査 | 計 | |
| 調査症例数 | 64 | 3149 | 3213 | 63 | 768 | 831 | 4044 |
| 副作用等の発現症例数 | 53 | 706 | 759 | 57 | 216 | 273 | 1032 |
| 副作用等の発現件数 | 194 | 809 | 1003 | 230 | 334 | 564 | 1567 |
| 副作用等の発現症例率 | 82.81% | 22.42% | 23.62% | 90.48% | 28.13% | 32.85% | 25.52% |

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例（件数）率（％） | | | | | | |
|---------------|----------------------|----------|-----------|----------|----------|----------|-----------|
| | 承認時迄の調査 | 使用成績調査 | 計 | 承認時迄の調査 | 使用成績調査 | 計 | 計 |
| 感染症および寄生虫症 | 15 (23.44) | 9 (0.29) | 24 (0.75) | 1 (1.59) | | 1 (0.12) | 25 (0.62) |
| 気管支炎 | 1 (11.56) | | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) |
| 陰部ヘルペス | 1 (1.56) | 6 (0.19) | 7 (0.22) | | | | 7 (0.17) |
| 単純ヘルペス | 1 (1.56) | 1 (0.03) | 2 (0.06) | | | | 2 (0.05) |
| 鼻咽頭炎 | 13 (20.31) | | 13 (0.40) | | | | 13 (0.32) |
| 外陰部腔カンジダ症 | 1 (1.56) | | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) |
| 適用部位毛包炎 | | | | 1 (1.59) | | 1 (0.12) | 1 (0.02) |
| 細菌感染 | | 2 (0.06) | 2 (0.06) | | | | 2 (0.05) |
| 細菌性膿炎 | 1 (1.56) | | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (1.56) | | 1 (0.03) | 2 (3.17) | | 2 (0.24) | 3 (0.07) |
| リンパ節炎 | 1 (1.56) | | 1 (0.03) | 1 (1.59) | | 1 (0.12) | 2 (0.05) |
| リンパ節症 | | | | 1 (1.59) | | 1 (0.12) | 1 (0.02) |
| 免疫系障害 | 1 (1.56) | | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) |
| 季節性アレルギー | 1 (1.56) | | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) |
| 代謝および栄養障害 | 1 (1.56) | | 1 (0.03) | | 1 (0.13) | 1 (0.12) | 2 (0.05) |
| 痛風 | 1 (1.56) | | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) |
| 食欲減退 | | | | | 1 (0.13) | 1 (0.12) | 1 (0.02) |
| 神経系障害 | 2 (3.13) | | 2 (0.06) | | 2 (0.26) | 2 (0.24) | 4 (0.10) |
| 浮動性めまい | | | | | 1 (0.13) | 1 (0.12) | 1 (0.02) |
| 頭痛 | 2 (3.13) | | 2 (0.06) | | 1 (0.13) | 1 (0.12) | 3 (0.07) |
| 眼障害 | | | | 1 (1.59) | | 1 (0.12) | 1 (0.02) |
| トロサ・ハント症候群 | | | | 1 (1.59) | | 1 (0.12) | 1 (0.02) |
| 胃腸障害 | 4 (6.25) | 3 (0.10) | 7 (0.22) | | | | 7 (0.17) |
| 上腹部痛 | 1 (1.56) | | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) |
| 便秘 | 1 (1.56) | | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) |
| 下痢 | | 1 (0.03) | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) |
| 腸炎 | | 1 (0.03) | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) |
| 痔核 | 2 (3.13) | 1 (0.03) | 3 (0.09) | | | | 3 (0.07) |
| 悪心 | | 1 (0.03) | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) |
| 排便痛 | 2 (3.13) | | 2 (0.06) | | | | 2 (0.05) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | 1 (0.13) | 1 (0.12) | 1 (0.02) |
| 鼻漏 | | | | | 1 (0.13) | 1 (0.12) | 1 (0.02) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 5 (7.81) | 9 (0.29) | 14 (0.44) | | 3 (0.39) | 3 (0.36) | 17 (0.42) |
| アトピー性皮膚炎 | 1 (1.56) | | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) |
| 接触性皮膚炎 | | 8 (0.25) | 8 (0.25) | | | | 8 (0.20) |
| 湿疹 | 2 (3.13) | | 2 (0.06) | | | | 2 (0.05) |
| 紅斑 | | | | | 2 (0.26) | 2 (0.24) | 2 (0.05) |
| 脂漏性皮膚炎 | 1 (1.56) | | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) |
| 皮膚色素脱失 | | | | | 1 (0.13) | 1 (0.12) | 1 (0.02) |
| 皮膚亀裂 | 1 (1.56) | | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) |
| 蕁麻疹 | | 1 (0.03) | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | 2 (0.06) | 2 (0.06) | | | | 2 (0.05) |
| 背部痛 | | 1 (0.03) | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) |
| 筋肉痛 | | 1 (0.03) | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) |
| 腎および尿路障害 | 1 (1.56) | | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) |
| 排尿困難 | 1 (1.56) | | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) |

ベセルナクリーム 5% 副作用発現状況（承認時までの臨床試験＋使用成績調査）（続き）

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例（件数）率（％） | | | | | | | 計 |
|-----------------------|----------------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|--------------|----------|
| | 尖圭コンジローマ | | | 日光角化症 | | | | |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (1.56) | | 1 (0.03) | | | | | 1 (0.02) |
| 月経困難症 | 1 (1.56) | | 1 (0.03) | | | | | 1 (0.02) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 47 (73.44) | 691 (21.94) | 738 (22.97) | 57 (90.48) | 212 (27.60) | 269 (32.37) | 1007 (24.90) | |
| 適用部位紅斑 | 35 (54.69) | 293 (9.30) | 328 (10.21) | 43 (68.25) | 134 (17.45) | 177 (21.30) | 505 (12.49) | |
| 適用部位刺激感 | 6 (9.38) | 41 (1.30) | 47 (1.46) | 5 (7.94) | 7 (0.91) | 12 (1.44) | 59 (1.46) | |
| 適用部位浮腫 | 11 (17.19) | 16 (0.51) | 27 (0.84) | 29 (46.03) | 1 (0.13) | 30 (3.61) | 57 (1.41) | |
| 適用部位疼痛 | 18 (28.13) | 61 (1.94) | 79 (2.46) | 4 (6.35) | 12 (1.56) | 16 (1.93) | 95 (2.35) | |
| 適用部位そう痒感 | 9 (14.06) | 38 (1.21) | 47 (1.46) | 17 (26.98) | 12 (1.56) | 29 (3.49) | 76 (1.88) | |
| 適用部位潰瘍 | 6 (9.38) | 17 (0.54) | 23 (0.72) | 28 (44.44) | 7 (0.91) | 35 (4.21) | 58 (1.43) | |
| インフルエンザ様疾患 | | 4 (0.13) | 4 (0.12) | | | | 4 (0.10) | |
| 倦怠感 | 1 (1.56) | 5 (0.16) | 6 (0.19) | 1 (1.59) | | 1 (0.12) | 7 (0.17) | |
| 発熱 | | 3 (0.10) | 3 (0.09) | | | | 3 (0.07) | |
| 適用部位小水疱 | 3 (4.69) | | 3 (0.09) | 3 (4.76) | | 3 (0.36) | 6 (0.15) | |
| 適用部位乾燥 | | | | | 2 (0.26) | 2 (0.24) | 2 (0.05) | |
| 適用部位炎症 | | 3 (0.10) | 3 (0.09) | | 1 (0.13) | 1 (0.12) | 4 (0.10) | |
| 適用部位丘疹 | | | | 2 (3.17) | | 2 (0.24) | 2 (0.05) | |
| 適用部位湿疹 | | 2 (0.06) | 2 (0.06) | | | | 2 (0.05) | |
| 適用部位異常感覚 | | | | 1 (1.59) | | 1 (0.12) | 1 (0.02) | |
| 適用部位分泌物 | | | | 25 (39.68) | 33 (4.30) | 58 (6.98) | 58 (1.43) | |
| 適用部位腫脹 | | 2 (0.06) | 2 (0.06) | | | | 2 (0.05) | |
| 適用部位変色 | | | | | 2 (0.26) | 2 (0.24) | 2 (0.05) | |
| 適用部位癬痕 | | 3 (0.10) | 3 (0.09) | | | | 3 (0.07) | |
| 適用部位不快感 | 1 (1.56) | | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) | |
| 適用部位硬結 | 1 (1.56) | | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) | |
| 適用部位皮膚剥脱 | 21 (32.81) | 20 (0.64) | 41 (1.28) | 28 (44.44) | 8 (1.04) | 36 (4.33) | 77 (1.90) | |
| 適用部位びらん | 22 (34.38) | 274 (8.70) | 296 (9.21) | | 62 (8.07) | 62 (7.46) | 358 (8.85) | |
| 適用部位痂皮 | 8 (12.50) | 2 (0.06) | 10 (0.31) | 36 (57.14) | 46 (5.99) | 82 (9.87) | 92 (2.27) | |
| 適用部位出血 | 1 (1.56) | | 1 (0.03) | 1 (1.59) | | 1 (0.12) | 2 (0.05) | |
| 臨床検査 | 11 (17.19) | 1 (0.03) | 12 (0.37) | 1 (1.59) | | 1 (0.12) | 13 (0.32) | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (4.69) | | 3 (0.09) | | | | 3 (0.07) | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (1.56) | | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) | |
| 子宮頸部生検異常 | 1 (1.56) | | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) | |
| 血中コレステロール増加 | 1 (1.56) | | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) | |
| 血中尿素増加 | 1 (1.56) | | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) | |
| ヘマトクリット増加 | | | | 1 (1.59) | | 1 (0.12) | 1 (0.02) | |
| 尿中血陽性 | 1 (1.56) | | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) | |
| ヘモグロビン増加 | | | | 1 (1.59) | | 1 (0.12) | 1 (0.02) | |
| 子宮頸部スミア異常 | 3 (4.69) | | 3 (0.09) | | | | 3 (0.07) | |
| 白血球数減少 | 1 (1.56) | | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) | |
| 白血球数増加 | 3 (4.69) | | 3 (0.09) | | | | 3 (0.07) | |
| 肝酵素上昇 | | 1 (0.03) | 1 (0.03) | | | | 1 (0.02) | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | | 1 (1.59) | | 1 (0.12) | 1 (0.02) | |
| 引っかき傷 | | | | 1 (1.59) | | 1 (0.12) | 1 (0.02) | |

MedDRA/J version (18.0)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。

[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット）において 20mg/kg/day の経口投与により、母獣の摂餌量減少及び体重増加抑制による二次的な変化と考えられる胎児体重減少傾向及び骨化遅延が認められている。なお、動物実験（ラット、ウサギ）において催奇形作用は認められていない。]

[解説]

ラット（経口）⁶⁶ 及びウサギ（静脈内）を用いた胚・胎児の発生への影響を検討する試験⁶⁷ 及びラット（経口）を用いた妊娠前、妊娠期、授乳期投与試験⁶⁸ において本剤の有効成分に催奇形作用は認められなかった。

ラットにおいて 20mg/kg/day の経口投与（AUC で換算した臨床曝露量との比較でヒト女性の経皮投与の 136 倍に相当）により、母獣への影響に伴う胎児の体重減少傾向及び骨化遅延が認められた⁶⁶。

また、本剤の妊婦等における使用経験はなく、妊婦に対する安全性は確立していない。

なお、国内外の臨床試験の結果より、本剤を塗布したときのイミキモドの血中への移行は少なく、血中濃度は低値だった。また、薬物動態試験の結果より、放射性同位元素で標識したイミキモドを母獣（ウサギ）に静脈内投与した際、胎盤移行性が認められたが、母獣の血中濃度に比し胎児中の濃度は低値だった⁶⁰。これらのことから、本剤を尖圭コンジローマ患者に塗布した時、イミキモドの血中への移行は少なく、胎児への移行はさらに少ないと考えられた。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

[解説]

臨床試験では、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験がないため、安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

尖圭コンジローマ患者に対する海外の臨床試験において、塗布頻度の増加（連日塗布）により塗布部位の皮膚障害、塗布部位反応の頻度及び重症度が高くなり、また、塗布時間の延長（22～26時間塗布）により皮膚障害の重症度が高くなった。

手腕（国内未承認）の日光角化症患者に対する海外の臨床試験において、総曝露量の増加（1回2～6包で週5、週7回塗布）により、塗布部位の皮膚障害の頻度及び重症度が高くなった。

（参考：経口投与）

海外の経口投与での臨床試験において、イミキモド 200mg（本剤 16包に相当）投与後に発熱と嘔吐を伴う低血圧が認められたが、静脈輸液による水分補給によって回復した。

【解説】

●尖圭コンジローマ

海外の臨床試験において、塗布部位の皮膚障害及び重度の皮膚障害の発現率が週3回塗布した試験¹²⁾に比べ連日塗布した試験¹⁴⁾で高いことから、塗布頻度の増加により、塗布部位の皮膚障害及び重度の皮膚障害の発現頻度が高まると考えられる。

また、海外の臨床試験において、塗布部位及びその周辺部位の重度の紅斑の発現率が6～10時間塗布した試験¹²⁾に比べ22～26時間塗布した試験¹³⁾で高いことから、塗布時間の延長により、重度の皮膚障害の発現頻度が高まると考えられる（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）。

●日光角化症

手腕（国内未承認）の日光角化症患者に対する海外の臨床試験において、塗布部位の皮膚障害及び重度の皮膚障害の発現率が、1回1包、週3回塗布した試験に比べ、1回2～6包、週5又は週7回塗布した試験で高いことから、総曝露量の増加により、塗布部位の皮膚障害及び重度の皮膚障害の発現頻度が高まると考えられる（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）。

【参考】

本剤は経口剤ではないが、海外で実施された無症候性 HIV 陽性患者の経口投与による臨床試験⁶⁹⁾の結果、200mg 投与で発熱と嘔吐を伴う低血圧による入院が2例に認められており、参考として記載した。なお、これらの症例はいずれも点滴による水分補給により回復した。

14. 適用上の注意

(1) 使用部位

- 1) 外性器又は肛門周囲以外の尖圭コンジローマに使用しないこと。
- 2) 顔面又は禿頭部以外の日光角化症に使用しないこと。
- 3) 眼、口唇及び鼻孔には付着させないこと。
- 4) 創傷面には使用しないこと。

(2) 使用時

使用直前に本剤を開封すること。なお、開封後の残薬は再使用せず廃棄すること。

(3) 使用後

本剤を治療部位に塗布した後、治療部位以外への付着を避けるため、石鹼を用い水又は温水でよく手指を洗うこと。

(4) 薬剤交付時

誤用（内服等）防止のため、薬剤の保管に十分注意させること。特に、小児の手の届かないところに保管させること。

(5) その他

本剤の基剤として使用されている油脂性成分は、コンドーム等の避妊用ラテックスゴム製品の品質を劣化・破損する可能性があるため、これらとの接触を避けさせること。

[解説]

- (1) 1) 「V. 1. 効能又は効果」の項及び「V. 2. 用法及び用量」の項参照
 - 2) 「V. 1. 効能又は効果」の項参照
 - 3) 眼、口唇、鼻孔への塗布は適応外であり、これらの部位に本剤が付着した場合、重篤な副作用が発現するおそれがあることから、注意が必要である。これらの部位への付着を避けるために、本剤使用後の手指の洗浄について、石鹼を用い、水又は温水による十分な洗浄の指導が必要である（「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項（7）参照）。
 - 4) 創傷面への使用は避けること。
- (2) (3) 本剤の使用時の注意事項として記載した。
 - (4) 外用剤の一般的注意として記載した。なお、本剤を誤って内服した場合については、「13. 過量投与」の項参照。
 - (5) 1998年（平成10年）11月24日付け厚生省事務連絡に基づき、本剤においても油脂性成分を基剤とするため、本剤との接触により、避妊用ラテックスゴム製品の品質が劣化する可能性があることから記載した。

15. その他の注意

- (1) 海外で実施された小児（2～12歳）の広範囲（体表面積の10%以上）に及ぶ伝染性軟属腫（国内未承認）を対象とした臨床試験において、白血球数減少及び好中球数減少が報告されている。
- (2) 経皮投与によるマウス24ヵ月がん原性試験において、雄マウスに高用量を投与したとき、いずれも自然発生頻度の範囲内ではあったものの、肝細胞腺腫の増加及び肝細胞腺癌の増加傾向が認められた。

[解説]

- (1) 体表面積の少なくとも10%以上の広範囲に及ぶ伝染性軟属腫を有する小児（2～12歳）を対象として実施された海外の薬物動態試験（週3回、4週間塗布）において、塗布前に対する塗布4週間後の白血球数及び好中球数の変化量の中央値は各々 $-1400/\text{mm}^3$ 、 $-1420/\text{mm}^3$ であり、いずれも減少した。
- (2) マウスを用いた24ヵ月間の経皮投与によるがん原性試験⁷⁰⁾において、高用量（0.15mg/animal、4.5mg/kgに相当）群の雄で肝細胞腺腫の増加、肝細胞腺癌の増加傾向が認められたが、雌ではこれら肝臓腫瘍の増加が認められなかった。当該試験に用いたCD-1マウスは雄で肝臓腫瘍の自然発生率が高く（雄：肝細胞腺腫2.86～28.00% 肝細胞腺癌1.54～16.00%、雌：肝細胞腺腫0.85～7.84% 肝細胞腺癌1.43～4.29%）、また、その変動幅も大きいことが報告されているが⁷¹⁾、今回、雄でみられた肝臓腫瘍の発生頻度（肝細胞腺腫26.5%（18/68例）、肝細胞腺癌14.7%（10/68例））は、いずれも自然発生率の変動幅の範囲内だった。なお、マウス18ヵ月間経皮投与がん原性試験⁷⁰⁾及びラット24ヵ月経口投与がん原性試験⁷²⁾では、肝臓腫瘍の増加は認められていない。

16. その他

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

表IX-1 コアバッテリー試験^{a 73)}

| 項目 | 使用動物 | 例数 | 投与経路 | 結果 | |
|----------------------------|-----------------|-----------|------|---|--|
| 一般症状及び行動 | ラット雄 | 6 | 皮下 | 0.1mg/kgでは影響は認められなかった。0.2mg/kg以上で、身づくろいの増加、不穏及び流涎が観察された動物数の増加、0.6mg/kg以上で自発運動の増加を示した。 | |
| 及心 ぼ血 す管 影系 響に | hERG 電流 | HEK293 細胞 | 5 | <i>in vitro</i> | 10 ⁻⁸ 及び 10 ⁻⁷ mol/L では影響は認められなかった。10 ⁻⁶ mol/L で 32.7%抑制した。 |
| | 血圧・心拍数 及び心電図 | カニクイザル雄 | 4 | 皮下 | 0.1~1mg/kg で影響なし |
| 呼吸系に及ぼす影響 | ラット雄 | 8 | 皮下 | 0.1~0.6mg/kg で影響なし。2mg/kg で呼吸数及び1分間あたりの換気量を増加させた。 | |

a : 生命維持に重要な影響を及ぼす器官系における被験物質の作用を検討することを目的とする安全性薬理試験

表区-2 一般薬理試験⁷³⁾

| 項目 | 使用動物 | 例数 | 投与方法 | 結果 | |
|------------------------------------|----------|------|-----------------|---|------------------------|
| 一般症状及び行動 | マウス雌 | 4 | 経皮 | 一般症状及び行動に影響なし 塗布部位に軽微～中等度の紅斑 | |
| 及中 ぼ枢 す神 影 響 系 に | 自発運動量 | マウス雄 | 5 | 経口 | 100mg/kg で軽微な運動量減少 |
| | 睡眠延長作用 | マウス雄 | 10 | 経口 | 50mg/kg×5 日間で軽微な睡眠時間延長 |
| | 鎮痛作用 | マウス雄 | 10 | 経口 | 影響なし |
| | 体温 | マウス雄 | 6 | 経口 | 影響なし |
| 呼吸・血圧 | イヌ雌雄 | 1～3 | 静脈内 | 0.5 及び 1.0mg/kg で呼吸運動増加 2.5 及び 5.0mg/kg で血圧上昇、頻脈、脈圧上昇 | |
| 摘出左心房 | モルモット雌 | — | <i>in vitro</i> | 0.5～5.0 μg/mL で陽性変力作用 10～80 μg/mL で陽性変力作用に引き続き陰性変力作用 | |
| 尿量 | ラット雌 | 6 | 経口 | 50mg/kg で減少 (33%) | |
| 胸腺、脾臓、副腎重量 | ラット雄 | 10 | 経口 | 10 及び 30mg/kg で胸腺重量減少、脾臓重量増加、 副腎重量には影響なし | |
| PCA*反応 | ラット雄 | 6 | 腹腔内 | 50mg/kg で影響なし | |
| 局所麻酔作用 | マウス雄 | 3 | 筋肉内 | 0.125%で軽微な後肢運動失調 | |
| 気道収縮反応 | 感作モルモット雄 | 4 | 経口 | 10～20mg/kg で用量依存的に抗原誘発気道収縮 を抑制 | |
| 摘出気管支平滑筋 | モルモット雌 | 1 | <i>in vitro</i> | 0.25～25 μg/mL でヒスタミン、ロイコトリエン D ₄ 、アセチルコリン収縮を抑制 (軽微～中程度) | |

*PCA (受身皮膚アナフィラキシー)

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験（ウサギ、マウス、ラット、サル）⁷⁴⁾

表Ⅸ-3 LD₅₀ (mg/kg)

| 使用動物 | 性 | 経皮 | 経口 | 腹腔内 | 皮下 | 静脈内 |
|------|----|--------|-------------------|-----|-----------------|---|
| ウサギ | ♂♀ | >5,000 | — | — | — | — |
| マウス | ♂♀ | — | 403 | 879 | — | — |
| ラット | ♂♀ | — | 1,665 | 763 | 20 ^a | — |
| サル | ♂♀ | — | >200 ^a | — | — | 8 ^a (持続投与) >6 ^a (急速投与) |

a : 最小致死量 (mg/kg) — : 実施せず

ウサギ経皮投与毒性試験では 2000mg/kg 投与により塗布部位での一過性の紅斑及び 5000mg/kg 投与により体重減少がみられたが、5000mg/kg 投与によっても死亡例は認められず、経皮投与時の LD₅₀ 値は 5000mg/kg を超えるものであった。

経口投与による LD₅₀ 値はマウスで 403mg/kg、ラットで 1665mg/kg、腹腔内投与による LD₅₀ 値はマウスで 879mg/kg、ラットで 763mg/kg、皮下投与による最小致死量はラットで 20mg/kg であった。また、サルでの最小致死量は経口投与で 200mg/kg 超、静脈内持続投与で 8mg/kg、静脈内急速投与で 6mg/kg 超であった。なお、イミキモド投与に起因した主な全身所見は、マウス、ラット及びサルに共通して自発運動の低下、痙攣及び呼吸困難であった。

(2) 反復投与毒性試験（マウス、ラット）

マウスの反復投与毒性試験⁷⁵⁾ (投与量: 0、0.4、0.8、1.5、2.5mg/kg、3回/週×4ヵ月間経皮投与) で、投与部位の皮膚の紅斑、表皮剥離及び痂皮が基剤クリーム群を含む全群で認められた。また、1.5mg/kg 以上の投与により、皮膚刺激性スコア (紅斑、浮腫の程度) の上昇が認められた。0.8mg/kg 以上 (雌は 1.5mg/kg 以上) の投与により、組織学的刺激性スコア (過角化・不全角化・炎症の程度をスコア化) の軽度の増加が認められた。以上より、無毒性量は 0.4mg/kg と推定された。

ラットの反復投与毒性試験⁷⁶⁾ (投与量: 0、0.5、1、2.5mg/kg、3回/週×4ヵ月間経皮投与) で、全ての薬物投与群において投与部位皮膚の強度の紅斑、軽度から中等度の浮腫、表皮剥離、亀裂、痂皮、滲出液の漏出、落屑及び白色化が認められた。また、全身性の変化として、分葉核好中球比率、Glob、GOT、BUN の増加、TP、Alb、A/G 比、Ca、Cho、TG、Glu の減少、脾臓比重量の増加、リンパ節のリンパ球増生がみられ、さらに雄では体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。

以上より、無毒性量は 0.5mg/kg 未満と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）

ラットにおける胚・胎児発生に関する試験⁶⁶⁾（投与量：0、1、5、20mg/kg、妊娠6～15日に経口投与）において、1mg/kgでは母獣及び胎児に影響は認められなかった。5mg/kg以上の母獣で流産、体重増加抑制、摂餌量の減少が認められた。20mg/kg群の母獣で血涙、腹部被毛の汚れ及び吸収胚数の増加傾向が、また、胎児で母獣の摂餌量減少及び体重増加抑制による二次的变化と考えられる体重減少傾向及び骨化遅延が認められたが、催奇形作用は認められなかった。以上の成績より、親世代動物に対する一般毒性学的影響に関する無毒性量は1mg/kg/day、親世代動物の生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は20mg/kg/day、次世代動物の発生に関する無毒性量は5mg/kg/dayと推定された。

ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験⁶⁷⁾（投与量：0、0.5、1、2mg/kg、妊娠6～18日に静脈内投与）において、1mg/kgまでの投与では母獣及び胎児に影響は認められなかった。2mg/kg群の母獣で攣縮、振戦、痙攣及び咬みつきがみられたものの、妊娠状態に異常はなく、催奇形作用も認められなかった。以上の成績より、親世代動物に対する一般毒性学的影響に関する無毒性量は1mg/kg/day、親世代動物の生殖に及ぼす影響及び次世代動物の発生に関する無毒性量は2mg/kg/dayと推定された。

ラット経口投与による妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験⁶⁸⁾（投与量：0、1.5、3、6mg/kg、投与期間：雄；交配前70日～交配終了日、雌；交配前14日～授乳終了日）において、1.5mg/kg投与では、親世代動物（F₀）への影響は認められなかった。3mg/kg以上の投与により、雌雄で流産、体重増加抑制、雄で後肢腫脹、眼周囲の暗色物質付着、雌で鼻周囲の暗色物質付着が認められた。6mg/kgの投与により、雌雄で頸部腫脹、口周囲の暗色物質付着及び尿による汚れ、雄で死亡または瀕死期屠殺例、浅速呼吸、鼻周囲の暗色物質付着、前肢・腹部腫脹、削瘦、四肢の蒼白化及び摂餌量減少がみられたが、性周期、交尾率、受胎率及び妊娠率に異常は認められなかった。帝王切開群で胎児（F₁）への影響として、6mg/kg投与により肋骨弯曲及び四肢骨弯曲の増加傾向、頸肋骨、舌骨の未骨化、胸骨核の未骨化、頭蓋骨・椎弓・全身骨格の骨化遅延傾向がみられ、舌骨の未骨化胎児を有する母獣の増加が認められた。なお、生存胎児数及び着床後死亡胚数に異常はみられず、催奇形作用も認められなかった。また、自然分娩群の母獣（F₀）では妊娠期間、営巣行動、出生児数及び死産児数に異常はみられず、出生児（F₁）の一般状態、生後4日生存率、離乳率、出生時及び離乳時体重、発育分化、行動、学習能及び生殖能ならびに出生児（F₂）の生育にもイミキモド投与による影響は認められなかった。以上の成績より、親世代動物（F₀）に対する一般毒性学的影響に関する無毒性量は1.5mg/kg/day、親世代動物（F₀）の生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は6mg/kg/day、次世代動物（F₁）の発生に関する無毒性量は3mg/kg/day、次々世代動物（F₂）の発生に関する無毒性量は6mg/kg/dayと推定された。

(4) その他の特殊毒性

1) 皮膚一次刺激性試験及び累積刺激性試験（ウサギ）¹⁾

「IV. 15. 刺激性」の項 (1) 参照

2) 皮膚光一次刺激性試験（モルモット）²⁾

「IV. 15. 刺激性」の項 (2) 参照

3) 眼粘膜刺激性試験（ウサギ、サル）³⁾

「IV. 15. 刺激性」の項 (3) 参照

4) 腔粘膜刺激性試験（ラット、ウサギ）⁴⁾

「IV. 15. 刺激性」の項 (4) 参照

5) 皮膚感作性試験（モルモット）⁷⁾

モルモット皮膚感作性試験（投与量：一次感作；5%イミキモドクリーム の 5%希釈溶液 0.1mL/site 皮内投与、二次感作；5%イミキモドクリーム 0.1mL/site 経皮投与、惹起；5%イミキモドクリーム経皮投与）の結果は陰性であり、イミキモドクリームに皮膚感作性はないものと推察された。

6) 皮膚光感作性試験（モルモット）⁷⁸⁾

モルモット皮膚光感作性試験（投与量：1 または 5%イミキモドクリーム 0.3mL/patch、2 時間、惹起；UVA 光線）の結果は陰性であり、イミキモドクリームに皮膚光感作性はないものと推察された。

7) 遺伝毒性試験⁷⁹⁾

細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験、哺乳類の培養細胞を用いる形質転換試験、げっ歯類の骨髄細胞を用いる染色体異常試験及びマウス優性致死試験を実施したが、いずれの試験においてもイミキモドに遺伝毒性は認められなかった。

8) がん原性試験（マウス、ラット）

マウス 24 ヶ月間経皮投与がん原性試験⁷⁰⁾（投与量：0、0.015、0.0375、0.15mg/animal、3 回/週×104 週間）の結果、肝細胞腺腫（良性）及び腺癌（悪性）のそれぞれの発現頻度はともに自然発生の変動範囲内であったが、雄マウスの高用量群で肝細胞腺腫の増加、肝細胞腺癌の増加傾向及び肝臓腫瘍（肝細胞腺腫＋肝細胞腺癌）の増加が認められた。なお、対照群を含む雌雄の全群で皮膚乳頭腫（良性）が認められたが、投与群における発現頻度は、いずれも対照群に比して低く、イミキモドとは関連のない変化と判断された。

マウス 18 ヶ月間経皮投与がん原性試験⁷⁰⁾（投与量：0、0.0375、0.15mg/animal、3 回/週×78 週間）及びラット 24 ヶ月間経口投与がん原性試験⁷²⁾（投与量：雄；0、1、2、4mg/kg、2 回/週、雌；0、2、4、8→6mg/kg、2 回/週、雌雄；4→3mg/kg/day、連日）では、イミキモド投与に起因した腫瘍性病変の発生は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ベセルナクリーム 5% 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：イミキモド 毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：2年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

貯法：凍結を避け、25℃以下で保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

開封後の残薬は再使用せず廃棄すること。

使用後の薬は、紙や袋に包んで捨てること。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照

患者向け医薬品サイト：有り

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

12包

7. 容器の材質

アルミニウムラミネート包材（PET：ポリエチレンテレフタレート、PE：ポリエチレン、金属）

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：フルオロウラシル（日光角化症〔老人性角化腫〕）

〔 〕内の表記は添付文書での記載

9. 国際誕生年月日

1997年2月（米国）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2007年7月31日

承 認 番 号：21900AMX01087000

11. 薬価基準収載年月日

2007年9月21日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2011年11月25日 日光角化症適応追加

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

尖圭コンジローマ

再 審 査 結 果：2017年3月30日

再審査結果の内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハ（承認拒否事由）までのいずれにも該当しない。

日光角化症

再 審 査 結 果：2017年6月29日

再審査結果の内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハ（承認拒否事由）までのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

8年（2007年7月31日～2015年7月30日） 尖圭コンジローマ

4年（2011年11月25日～2015年11月24日） 日光角化症

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

| 販売名 | HOT (9桁) 番号 | 厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード | レセプト電算コード |
|-------------|-------------|-----------------------|-----------|
| ベセルナクリーム 5% | 118187601 | 6290701N1028 | 620005834 |

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 持田製薬社内資料 (イミキモドの毒性試験－皮膚一次刺激性試験および累積刺激性試験－)
- 2) 持田製薬社内資料 (イミキモドの毒性試験－皮膚光一次刺激性試験－)
- 3) 持田製薬社内資料 (イミキモドの毒性試験－眼粘膜刺激性試験－)
- 4) 持田製薬社内資料 (イミキモドの毒性試験－腔粘膜刺激性試験－)
- 5) 川島 眞 他：臨床医薬 23(5), 357 (2007)
- 6) 持田製薬社内資料 (単回貼付試験：MTD39-32MAN11)
- 7) 川島 眞 他：臨床医薬 23(5), 363 (2007)
- 8) 持田製薬社内資料 (反復塗布試験：MTD39-32MAN14)
- 9) 持田製薬社内資料 (海外第 I 相皮膚累積刺激性試験：1270-IMIQ)
- 10) Kaidbey, K. et al.: *Toxicology* 178(2), 175 (2002)
- 11) 持田製薬社内資料 (海外第 I 相光毒性試験：1519-IMIQ)
- 12) 持田製薬社内資料 (海外第 III 相週 3 回塗布試験併合成績：1004-IMIQ,1109-IMIQ,1110-IMIQ)
- 13) 持田製薬社内資料 (海外第 II 相週 3 回 22～26 時間塗布試験：R-837T-017)
- 14) Beutner, K.R. et al.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 42(4), 789 (1998)
- 15) 持田製薬社内資料 (海外 32 週間塗布試験：1233-IMIQ)
- 16) 持田製薬社内資料 (海外 32 週間塗布試験：1243-IMIQ)
- 17) Buck, H.W. et al.: *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 77(3), 231 (2002)
- 18) 斎田俊明： *Skin Cancer* 25(2), 214 (2010)
- 19) 中川秀己： *日本性感染症学会誌* 18(1), 134 (2007)
- 20) 持田製薬社内資料 (国内後期第 II 相試験：MTD39-32EGW22)
- 21) 持田製薬社内資料 (日光角化症患者を対象とした国内 MTD-39 二重盲検比較試験：MTD3932A21)
- 22) 持田製薬社内資料 (尖圭コンジローマ患者を対象とした国内 MTD-39 パイロット試験：MTD39-32EGW21)
- 23) 持田製薬社内資料 (海外第 III 相用量反応試験：1004-IMIQ)
- 24) Edwards, L. et al.: *Arch. Dermatol.* 134(1), 25 (1998)
- 25) Sauder, D.N. et al. : *Sexually Transmitted Diseases* 30(2), 124 (2003)
- 26) 持田製薬社内資料 (海外における外科的療法との疣贅再発率比較試験：1426-IMIQ)
- 27) Schöfer, H. et al.: *Eur. J. Dermatol.* 16(6), 642 (2006)
- 28) 持田製薬社内資料 (海外第 III 相週 3 回、4 週間または 8 週間塗布試験：1487-IMIQ)
- 29) 足立勇博 他： *Therapeutic Research* 39(3), 259 (2018)
- 30) 足立勇博 他： *Therapeutic Research* 39(5), 441 (2018)
- 31) 持田製薬社内資料 (イミキモドの薬理試験－抗ウイルス作用－)
- 32) 持田製薬社内資料 (海外第 I 相作用機序検討試験：1428-IMIQ)
- 33) Torres, A. et al.: *Br. J. Dermatol.* 157(6), 1132 (2007)
- 34) Torres, A. et al.: *J. Transl. Med.* 5, 7 article number (2007)
- 35) 前田文彦 他： *岩手医学雑誌* 62(3), 167 (2010)
- 36) Gibson, S.J. et al.: *Cell. Immunol.* 218(1-2), 74 (2002)
- 37) 持田製薬社内資料 (イミキモドの薬理試験－サイトカインの産生促進－)
- 38) Wagner, T.L. et al.: *Cell. Immunol.* 191(1), 10 (1999)
- 39) Weeks, C.E. et al.: *J. Interferon Res.* 14(2), 81 (1994)
- 40) Gibson, S.J. et al.: *J. Interferon Cytokine Res.* 15, 537 (1995)

- 41) Imbertson, L.M. et al.: J. Invest. Dermatol. 110(5), 734 (1998)
- 42) Burns, R.P. Jr. et al.: Clin. Immunol. 94(1), 13 (2000)
- 43) Suzuki, H. et al.: J. Invest. Dermatol. 114(1), 135 (2000)
- 44) 持田製薬社内資料 (イミキモドの薬理試験－細胞性免疫応答の賦活化－)
- 45) Harrison, C.J. et al.: Antiviral Res. 10(4-5), 209 (1988)
- 46) Chen, M. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 32(5), 678 (1988)
- 47) Harrison, C.J. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 38(9), 2059 (1994)
- 48) Bernstein, D.I. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 33(9), 1511 (1989)
- 49) Bernstein, D.I. et al.: Antiviral Res. 20(1), 45 (1993)
- 50) Harrison, C.J. et al.: Antiviral Res. 15(4), 315 (1991)
- 51) Kende, M. et al.: Adv. Biosci. 68, 51 (1988)
- 52) 持田製薬社内資料 (イミキモドの薬理試験－マウス日光角化症モデルにおける有効性－)
- 53) Tyring, S.K. et al.: J. Infect. Dis. 178(2), 551 (1998)
- 54) 持田製薬社内資料 (海外臨床薬理試験：1199-IMIQ)
- 55) 持田製薬社内資料 (海外臨床薬物動態試験：1253-IMIQ)
- 56) 持田製薬社内資料 (日光角化症患者を対象とした海外第 I 相薬物動態検討試験：1402-IMIQ)
- 57) 持田製薬社内資料 (国内経口投与試験：R-837-JP-001)
- 58) 持田製薬社内資料 (イミキモドの薬物動態試験－ヒト血漿たん白結合－)
- 59) 持田製薬社内資料 (海外標識体単回塗布試験：1214-IMIQ)
- 60) 持田製薬社内資料 (イミキモドの薬物動態試験－胎児への移行性－)
- 61) 持田製薬社内資料 (イミキモドの薬物動態試験－塗布部位分布 (マウス) －)
- 62) 持田製薬社内資料 (イミキモドの薬物動態試験－組織分布試験－)
- 63) 持田製薬社内資料 (イミキモドの薬物動態試験－ヒトにおける推定代謝経路－)
- 64) 持田製薬社内資料 (イミキモドの薬理試験－代謝物の IFN- α 産生に及ぼす影響－)
- 65) 持田製薬社内資料 (イミキモドの薬物動態試験－薬物動態学的薬物相互作用－)
- 66) 持田製薬社内資料 (イミキモドの毒性試験－ラット経口投与による胚・胎児発生に関する試験－)
- 67) 持田製薬社内資料 (イミキモドの毒性試験－ウサギ静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験－)
- 68) 持田製薬社内資料 (イミキモドの毒性試験－ラット経口投与による妊娠前、妊娠期および授乳期投与試験－)
- 69) Goldstein, D. et al.: J. Infect. Dis. 178(3), 858 (1998)
- 70) 持田製薬社内資料 (イミキモドの毒性試験－マウスがん原性試験－)
- 71) Giknis, M.L.A. et al.: Spontaneous neoplastic lesions in the CrI: CD-1 (ICR) mouse in control groups from 18 month to 2 year studies (CHARLES RIVER LABORATORIES), (2005)
- 72) 持田製薬社内資料 (イミキモドの毒性試験－ラットがん原性試験－)
- 73) 持田製薬社内資料 (イミキモドの安全性薬理試験)
- 74) 持田製薬社内資料 (イミキモドの毒性試験－単回投与毒性試験－)
- 75) 持田製薬社内資料 (イミキモドの毒性試験－マウス 4 ヶ月間経皮投与毒性試験－)
- 76) 持田製薬社内資料 (イミキモドの毒性試験－ラット 4 ヶ月間経皮投与毒性試験－)
- 77) 持田製薬社内資料 (イミキモドの毒性試験－皮膚感作性試験－)
- 78) 持田製薬社内資料 (イミキモドの毒性試験－皮膚光感作性試験－)
- 79) 持田製薬社内資料 (イミキモドの毒性試験－遺伝毒性試験－)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ベセルナクリーム 5%は、海外では、Aldara™ という統一販売名で発売されている。Aldara™ は、2011 年 9 月現在、尖圭コンジローマ、日光角化症及び表在型基底細胞癌の適応症でそれぞれ 76、48 及び 47 の国と地域で承認され、発売されている。

なお、本邦における効能又は効果及び用法及び用量は下記の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能又は効果】

- 尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）
- 日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）

【用法及び用量】

- 尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）

疣贅部位に適量を 1 日 1 回、週 3 回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹸を用い、水又は温水で洗い流す。

- 日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）

治療部位に適量を 1 日 1 回、週 3 回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹸を用い、水又は温水で洗い流す。4 週間塗布後、4 週間休薬し、病変が消失した場合は終了とし、効果不十分の場合はさらに 4 週間塗布する。

| | |
|---------------|--|
| 国名 | 米国 |
| 販売会社名 | Graceway Pharmaceuticals |
| 販売名 | Aldara™ |
| 剤形・規格 | 5%クリーム |
| 発売年 | 1997年 |
| 効能・効果 （要約） | <ol style="list-style-type: none"> 1. 12歳以上の患者の外性器及び肛門周囲疣贅/尖圭コンジローマ：1997年承認 2. 免疫機能に問題のない成人における体幹部（肛門性器部の皮膚を除く）、頸部、四肢（手・足を除く）に位置し、最大直径 2.0cm 以下で、生検にて確定した原発性の表在型基底細胞癌（sBCC）（手術が医学的に適切ではなく患者の経過観察が十分に確保できる場合に限られる）：2004年承認 3. 免疫機能に問題のない成人における顔面又は頭皮にある臨床的に典型的で、過角化のない非肥厚性の日光角化症：2004年承認 |
| 用法・用量 （要約） | <ol style="list-style-type: none"> 1. 外性器疣贅 1日1回、週3回、疣贅が完全に消失するまで、通常就寝時間前に、外性器又は肛門周囲疣贅に対して塗布し、6～10時間経過後に刺激の少ない石鹸と水で洗い流す。ただし、治療期間は最大16週間とする。 2. 表在型基底細胞癌 1日1回、週5回、6週間、通常就寝時間前に、生検により診断が確定した表在型基底細胞癌の周囲1cmの皮膚を含む治療部位に対して塗布し、約8時間経過後に刺激の少ない石鹸と水で洗い流す。治療期間は最大6週間とする。 3. 日光角化症 1日1回、週2回、16週間、通常就寝時間前に、顔面又は頭皮（同時は不可）の治療部位（顔面又は頭皮の約25cm²の近接する領域）に対して塗布し、約8時間経過後に刺激の少ない石鹸と水で洗い流す。治療期間は最大16週間とする。 |

| | |
|---------------|--|
| 国名 | 欧州連合 |
| 販売会社名 | Meda |
| 販売名 | Aldara™ |
| 剤形・規格 | 5%クリーム |
| 発売年 | 1998年 |
| 効能・効果 (要約) | <ol style="list-style-type: none"> 1. 成人における外性器又は肛門周囲疣贅（尖圭コンジローマ）：1998年承認 2. 成人における小型の表在型基底細胞癌（sBCCs）：2004年承認 3. 免疫機能に問題のない成人における顔面又は頭皮にある臨床的に典型的で、過角化のない非肥厚性の日光角化症（AKs）（凍結療法及びその他の局所治療法では、病変の面積、数から有効性及び/又は忍容性に限界があり、これらの治療法は禁忌、あるいは適切性が劣ると認められた場合）：2006年承認 |
| 用法・用量 (要約) | <ol style="list-style-type: none"> 1. 成人における外性器疣贅 1日1回、週3回、疣贅が消失するまで、通常就寝時間前に、外性器又は肛門周囲疣贅に対して塗布し、6～10時間そのままの状態を保つ。その後、刺激の少ない石鹸と水で必ず洗い流す。ただし、治療期間は最大16週間とする。 2. 成人における表在型基底細胞癌 1日1回、週5回、6週間、通常就寝時間前に、腫瘍の周囲1cmの皮膚を含む治療部位に対して塗布し、約8時間そのままの状態を保つ。その後、刺激の少ない石鹸と水で必ず洗い流す。治療終了から12週間後に、治療した腫瘍のクリームに対する反応性を評価し、反応が不完全な場合には、他の治療法を使用する。 3. 成人における日光角化症 1日1回、週3回、4週間、通常就寝時間前に、治療部位に対して塗布し、約8時間そのままの状態を保つ。その後、刺激の少ない石鹸と水で必ず洗い流す。無塗布4週後にAKsの消失を評価し、病変が持続した場合はさらに4週間治療を繰り返す。治療期間は最大8週間とする。 |

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。

[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット）において 20mg/kg/day の経口投与により、母獣の摂餌量減少及び体重増加抑制による二次的な変化と考えられる胎児体重減少傾向及び骨化遅延が認められている。なお、動物実験（ラット、ウサギ）において催奇形作用は認められていない。]

| | 分類 |
|--|--------------|
| オーストラリア分類 (An Australian categorisation of drug use in pregnancy) | B1 (2018年3月) |

<参考：分類の概要>

オーストラリア分類：B1

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし