

審議結果報告書

平成 19 年 6 月 12 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 ベセルナクリーム 5%
〔一 般 名〕 イミキモド
〔申 請 者〕 持田製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成 18 年 5 月 31 日

〔審 議 結 果〕

平成 19 年 5 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体は毒薬に該当し、製剤は毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

用法・用量の記載において、投与期間の上限については「原則」等の文言を入れる等、効果が期待できる長期投与を妨げることをのらないよう、わかりやすく記載することとされた。

審査報告書

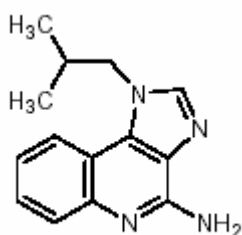
平成 19 年 5 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ベセルナクリーム 5%
[一 般 名]	イミキモド
[申 請 者 名]	持田製薬株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 5 月 31 日
[剤型・含量]	1 包 (250mg) 中にイミキモド 12.5mg を含有するクリーム剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]	



分子式：C₁₄H₁₆N₄

分子量：240.30

化学名：

(日本名) 4-アミノ-1-(2-メチルプロピル)-1*H*-イミダゾ[4,5-*c*]キノリン

(英 名) 4-amino-1-(2-methylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinoline

[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 19 年 5 月 11 日作成

[販 売 名]	ベセルナクリーム 5%
[一 般 名]	イミキモド
[申 請 者 名]	持田製薬株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 5 月 31 日
[審 査 結 果]	・ 提出された資料より、外性器又は肛門周囲に発症した尖圭コンジローマに対する本剤の有効性は確認できたと機構は判断した。 ・ 安全性については、びらんなどの局所反応が認められることから、医療従事者及び患者に対して注意喚起を行い、その発生を最小限に留めるとともに、更なる情報収集を実施することが重要であると考え。 ・ 尖圭コンジローマ治療における本剤の臨床的位置づけが明確ではないことから、既存の治療法である外科的療法と本剤の使い分けなど、製造販売後に情報を集積し、必要に応じ、適宜情報提供していくことが重要であると考え。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]	尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）
[用法・用量]	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。

審査報告(1)

平成 19 年 3 月 6 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ベセルナクリーム 5%
[一 般 名]	イミキモド
[申 請 者]	持田製薬株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 5 月 31 日
[剤型・含量]	1 包 (250mg) 中にイミキモド 12.5mg を含有するクリーム 剤
[申請時効能・効果]	外性器又は肛門周囲の尖圭コンジローマ
[申請時用法・用量]	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。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

イミキモド（以下、本薬）は、米国 3M Company（以下、3M 社）によって見出された imidazoquinoline 誘導体であり、IFN- α をはじめとする各種サイトカインの産生を促進し、免疫応答を賦活化することにより、ウイルス感染に伴う適応症に対して効果を発揮する化合物として開発された。本薬を 5%含有するクリーム剤は、米国で「外性器又は肛門周囲の疣贅/尖圭コンジローマ」を適応症として 1997 年 2 月、欧州で 1998 年 9 月に承認されており、2007 年 2 月現在、米国及び欧州を含め海外 75 カ国で承認されている。また、海外 41 カ国で「光線角化症」、43 カ国で「表在型基底細胞癌」に対しても承認されている。

本邦においては、尖圭コンジローマに対する治療薬は承認されておらず、外科的療法（凍結療法、電気焼灼、レーザー蒸散及び外科的切除）による病変の除去が治療の中心である。近年、尖圭コンジローマの国内患者数が増加していることから、有用な治療薬剤の開発が望まれており、今般当該適応症について開発するに至ったとされている。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 製剤設計について

ベセルナクリーム 5%は、本薬を 5%含有するクリーム剤であり、3M 社により開発が行

われた。開発初期段階（初期に実施された動物試験、海外における第Ⅰ相安全性評価試験）においては、水溶性ゲルを基剤とした懸濁製剤が用いられていたが、本薬の薬効発現を高めるために[]が必要であると考えられたことから、本薬を[]で[]し、更に O/W 型（水中油型）のエマルジョンとすることでクリーム剤へと変更された。その後、安定性の更なる向上を目的とし、[]である[]の添加、[]の変更等がなされ、今般申請の処方（U-2e 処方）製剤（以下、本剤）となった。なお、国内の第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験においては申請処方製剤が用いられている（「4. 臨床に関する資料」の項、参照）。

臨床試験に用いたイミキモド 5%クリーム及び 5%ゲルの処方（単位（%））

臨床試験に用いた成分（セトール5%、ステアリン酸5%、アルコール5%）の処方（単位：%）					
処方		U-2d 処方	U-2e 処方 （申請処方）	U-2h 処方	U-1c 処方 （ゲル処方）
本薬		5.0	5.0	5.0	5.0
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					
キサンタンガム					
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					
精製水					
用途	海外第Ⅰ相臨床試験	○	○	○	○
	海外第Ⅱ相臨床試験	○	○		
	海外第Ⅲ相臨床試験		○	○	
	国内臨床試験		○		

以下、処方記号を以下の通り定義する。

処方記号一覧表

処方系	処方記号	内容
U-2e 系	U-2e	5%本薬含有製剤（申請処方）
	U-2f	申請処方と同一処方系での 1%本薬含有製剤
	U-2g	申請処方と同一処方系での 0.1%本薬含有製剤
U-2h 系	U-2h	申請処方系より[]が増量され、[]の種類が異なる 5%本薬含有製剤
	U-2j	U-2h と同一処方系での 1%本薬含有製剤
U-2d 系	U-2d	申請処方系より[]が少ない 5%本薬含有製剤
	U-2c	U-2d と同一処方系での 1%本薬含有製剤
U-1c		5%本薬含有ゲル製剤

包装形態は、開発当初はアルミニウムチューブが使用されていたが、医家向けのサンプル包装として用いられたサシェ（ ポリエチレンテレフタレート、 ポリエチレン、アルミニウム箔、 及び と の により構成）が、アルミニウムチューブに比べて患者が塗布しやすく、また、単回使用のため微生物汚染の機会を最小限としている点で優れていることから、これが市販用包装形態として採用された。

(2) 原薬

原薬の化学構造は、合成法、元素分析、紫外吸収スペクトル (UV)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$)、質量スペクトル、粉末 X 線回折により確認されている。

物理的・化学的性質として、性状、溶解性、pH-溶解性プロファイル、吸湿性、熱分析、解離定数、分配係数/分配比、結晶多形、旋光性について検討がなされている。本薬は白色から微黄白色の結晶性の粉末で、においはなく、酢酸 (100) にやや溶けやすく、エタノール、メタノール、アセトンに極めて溶けにくく、水 (pH8.4)、トルエン、酢酸エチルにほとんど溶けない。低 pH 側で溶解度が高く、吸湿性は有しない。吸熱ピークは 297.9℃、解離定数 (pKa) は 7.57 (紫外吸光度測定法)、分配係数 (logP) は 2.89 であり、結晶多形は存在せず、旋光性はない。

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状 (外観、溶解性)、確認試験 (紫外可視吸光度測定法 (UV/VIS)、IR)、純度試験 (、重金属、 、類縁物質、残留溶媒 ())、乾燥減量、強熱残分及び定量法 (液体クロマトグラフ法 (HPLC)) が設定されている。

原薬の安定性については、下記の試験が実施された。

①長期保存試験

- ・ 25℃/60%RH/ポリエチレン袋二重＋カートン箱/60 カ月

②加速試験

- ・ 40℃/75%RH/ポリエチレン袋二重＋カートン箱/12 カ月

③苛酷試験

- ・ 熱に対する試験 (100℃/透明気密容器/12 週)
- ・ 湿度に対する試験 (80℃/本薬 5g に水 1.5mL 加えてペースト状としたもの/透明気密容器/12 週)
- ・ 光に対する試験 I (人工太陽光/シャーレ (開封) / 週)
- ・ 光に対する試験 II (太陽光/透明気密容器/ 週)

- ・ 光に対する試験Ⅲ（蛍光灯（ $\blacksquare$ lx）/総照度 $\blacksquare$ 万 lx・hr/透明容器（開封）/ $\blacksquare$ 週）

苛酷試験、加速試験及び長期保存試験、いずれにおいても安定であったことから、原薬をポリエチレン袋二重/カートン箱に入れ室温保存する場合、リテスト期間は $\blacksquare$ カ月とされている。

(3) 製剤

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（UV/VIS、HPLC）、純度試験（HPLC）、粘度、pH、防腐剤（ $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ 及び $\blacksquare$ ）の定量法（HPLC）、及び定量法（HPLC）が設定されている。

製剤の安定性については、下記の試験が実施された。

①長期保存試験

- ・ 4°C/サシェ/36 カ月
- ・ 25°C/60%RH/サシェ/36 カ月

②中間的試験

- ・ 30°C/サシェ/24 カ月

③加速試験

- ・ 40°C/サシェ/12 カ月

③苛酷試験

- ・ 4°C/40°C繰り返しに対する試験（4°C及び 40°Cの間の温度昇降を繰り返し 6 回/サシェ）
- ・ 凍結/融解繰り返しに対する試験（凍結（-20°C～-10°C）及び融解（30°C）の間の温度昇降を繰り返し 6 回/サシェ）
- ・ 光に対する試験（25°C/60%RH/無包装又はサシェ又は市販包装形態（サシェ+紙箱）/総照度として 120 万 lx・hr 以上（総近紫外放射エネルギー200W・hr/m²以上））

苛酷試験の結果、4°C/40°C繰り返し及び凍結/融解繰り返しにおいて安定であった。光に対する試験において、無包装試料では外観が $\blacksquare$ 色から $\blacksquare$ 色に変化し、粘度のわずかな上昇（試験開始時に比べ約 $\blacksquare$ mPa・s）、 $\blacksquare$ 含量のわずかな上昇（試験開始時に比べ、 $\blacksquare$ が $\blacksquare$ %、 $\blacksquare$ が $\blacksquare$ %、 $\blacksquare$ が $\blacksquare$ %) が認められた。サシェのみ及びサシェを紙箱包装した各試料では安定であった。加速試験の結果、12 カ月時点で、性状は $\blacksquare$ 色の $\blacksquare$ なクリームとなり、粘度の低下（試験開始時に比べ最大で約 $\blacksquare$ mPa・s）、pH の低下（試験開始時に比べ最大 $\blacksquare$ ）、 $\blacksquare$ の減少（試験開始時に比べ最大で約 $\blacksquare$ %) が認められた。長期保存試験の結果、4°C条件下では安定であったものの、25°C条件下では、36 カ

月時点で、性状はわずかに[]した[]なクリームとなり、粘度の低下（試験開始時に比べ最大で約[]mPa・s）、pH の低下（試験開始時に比べ最大で[]）、[]の減少（試験開始時に比べ最大で約[]%）が認められた。中間的試験の結果、24 カ月時点で、性状はわずかに[]した[]なクリームとなり、粘度の低下（試験開始時に比べ最大で約[]mPa・s）、pH の低下（試験開始時に比べ最大[]）、[]の減少（試験開始時に比べ最大で約[]%）が認められた。

以上より、本剤をサシェと紙箱包装し、室温（25℃以下）保存した場合、有効期間は2年とされている。

(4) 標準物質

標準物質の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（UV/VIS、IR、¹H-NMR）、純度試験（HPLC）及び定量法（電位差滴定法）が設定されている。

<機構における審査の概略>

機構は、本剤の保管条件は室温（25℃以下）と規定はされているものの、製造販売後において、患者に処方された後、本剤が 30℃を超えた環境下で保管されてしまうケースも想定されることから、①患者自身が劣化品か否かを見分けることが可能か否か、また②劣化品の区別が可能な場合には判別方法及び劣化が予測された際には使用しない旨を、判別不可能な場合には、保存方法に関する情報提供を行う必要がないか、申請者に見解を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。本剤の中間的条件（30℃、18 カ月）、加速条件（40℃、[]カ月）における安定性試験結果から、[]である[]の定量値と粘度が低下することが確認されているものの、品質劣化を外見上で明確に捉えることは困難と考えられる。したがって、患者に処方された後の保管に対しては注意喚起が必要であると考えられることから、「凍結を避け、25℃以下の涼しいところに保管してください。」等の情報提供を行う。

機構は上記の回答を了承した。

機構は、製造販売後において、本剤開封後の残薬が再利用されてしまうケースも想定されることから、開封後の安定性について説明した上で、注意喚起の方策について、申請者に見解を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。製剤の無包装状態での安定性試験の結果、水分の蒸発の影響による[]及びイミキモド含量の上昇が認められたものの、類縁物質の増加等は認められなかった。したがって、開封後に急激に品質劣化することはないものの、開封後の残薬が再利用されてしまうことを避けるために、一次包装には「1 回分入」と表示するとともに、患者に対し「ベセルナクリームが入っていた空（カラ）の包装は、すぐ

に捨ててください。もしクリームが余っても残りは必ず捨ててください。」等の情報提供を行う。

機構は上記回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概要>

薬理試験に関する資料として、効力を裏付ける試験として 61 報告書、副次的薬理試験として 9 報告書（効力を裏付ける試験と重複あり）、安全性薬理試験として 11 報告書が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 抗ウイルス活性 (*in vitro*)

ヒト由来線維芽細胞を宿主として、本薬のヒトサイトメガロウイルス (CMV) の増殖に及ぼす影響がプラーク法により検討された。ヒト CMV 接種 24 時間前より本薬 0.00005~0.5 μ g/mL 存在下で培養した宿主細胞にウイルスを接種し、その後 8 日間培養したところプラーク形成は抑制された。一方、ウイルス接種 1 時間後に本薬を培養液に添加した条件では、プラーク形成抑制は認められなかった（下表参照）。

本薬 (μ g/mL)	プラーク形成抑制率 (%)				
	0.00005	0.0005	0.005	0.05	0.5
接種 24 時間前添加	17	16	37	41	59
接種 1 時間後添加	0	0	0	0	0

モルモット胎児細胞を宿主として、本薬のモルモット CMV の増殖に及ぼす影響がプラーク法により検討された。ウイルス接種 8~72 時間前より本薬 0.005~5 μ g/mL 存在下で培養した宿主細胞にウイルスを接種した場合には、プラーク形成の抑制が認められた。一方、ウイルス接種 1 時間後に本薬を培養液に添加した条件ではプラーク形成への影響は認められなかった (Antimicrob Agents Chemother 32; 678-683, 1988)。

HIV 感染患者由来末梢血単核球 (PBMC) を用いて、本薬の HIV 複製に及ぼす影響が検討された。培養期間中に細胞が HIV 抗原陽性になるまでの平均日数は 7 日であったが、本薬 1 μ g/mL 存在下で培養した場合にはこの期間は 8~10 日間遅延した。なお、本薬 1 μ g/mL の逆転写酵素の阻害活性は僅かに認められる程度であり、細胞傷害性も認められた。

DNA ウイルス及び RNA ウイルスに対する本薬の抗ウイルス活性について、プラーク法又は細胞変性を指標として検討された。宿主細胞へのウイルス接種と同時に本薬を培養液中に添加した条件、又は本薬存在下で培養したウイルスを宿主細胞に接種し

た条件では、単純ヘルペスウイルス-1 (HSV-1)、HSV-2、インフルエンザウイルス、水疱性口内炎ウイルス、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対して本薬の影響はいずれも認められなかった (Antiviral Res 10; 209-224, 1988 等)。

以上の *in vitro* 試験成績から、申請者は、本薬は直接的にはウイルス増殖に影響を及ぼすことはなく、宿主細胞の IFN- α 産生亢進を介してウイルス増殖を抑制すると考察している。

2) 抗ウイルス活性 (*in vivo*)

モルモットに HSV-2 を腔内接種し、接種部位の所見等を指標として本薬の抗ウイルス活性が検討された。用法・用量は接種 12 時間後から本薬 1%懸濁液を 1 日 2 回、5 日間反復腔内投与とされた。対照群の腔内のウイルス力価はウイルス接種翌日から上昇し、接種 10 日後もウイルス力価は検出された。本薬群の腔内ウイルス力価は対照群に比して低値を示し、接種 5 日以降は検出限界未満となった。対照群では接種後から性器病変スコアは上昇したが、本薬群では病変は認められなかった。なお、HSV-2 接種モルモットの血漿中 IFN- α/β 濃度は、本薬の投与 2～3 日目をピークとして上昇した (Antiviral Res 10; 209-224, 1988)。

モルモットに HSV-2 を腔内接種し、接種部位の所見等を指標として本薬の抗ウイルス活性が検討された。用法・用量は初期病変が終息した接種 15 日後から本薬 1%クリームを 1 日 1 回、5 日間又は 3 週間反復腔内投与とされた。性器病変スコアは対照群と 5 日間投与群に差は認められなかったが、3 週間投与群では対照群より低かった。なお、血清中 IFN- α/β 濃度は、5 日投与群では接種後 15、16、17、18 及び 20 日、3 週間投与群では接種 28 及び 35 日にそれぞれ対照群に対して高かった (Antimicrob Agents Chemother 38; 2059-2064, 1994)。

マウス、モルモット及びカニクイザルを用いて、*in vivo* における本薬の抗ウイルス活性が病変所見、死亡率等を指標として検討された (Antimicrob Agents Chemother 33; 1511-1515, 1989、Antiviral Res 20; 45-55, 1993、Antiviral Res 15; 315-322, 1991、Antimicrob Agents Chemother 32; 678-683, 1988、Adv Biosci 68; 51-63, 1988 等)。各試験成績の概略を下表に示す。なお、マウスを用いたウイルス接種後の死亡率を指標とした試験において認められた有効性の違いについて、申請者はウイルスの種類に起因するものではなく、本薬の投与回数 (投与期間)、ウイルス接種からの投与時期の違いが一因となっていると考察している。

ウイルス、動物種	用法・用量	結果の概略
HSV-2 モルモット	接種 15 日後から本薬 5mg/kg を腔内投与、1 日 1 回 5 日間又は 3 週	3 週間投与で、病変スコアが抑制された。本薬群の血清中 IFN- α/β 濃度は対照群に対して、接種後 15、16、

腔内接種	間	17、18 及び 20 日に高かった。
HSV-2 モルモット 腔内接種	接種 36 時間後から本薬 5 mg/kg 相当を腔内投与、1 日 1 回 5 日間	病変スコアが抑制され、腔内ウイルス力価が消失した。後根神経節内及び脊髄内ウイルス量が減少した。本薬群の血漿中 IFN- α / β 濃度はプラセボ群に対して高かった。
HSV-2 モルモット 腔内接種	接種 6 時間後から本薬 0.1、0.3、 1%懸濁液 100 μ L を腔内投与、1 日 2 回 7 日間	病変スコアが抑制され、腔内ウイルス力価が低下した。1%懸濁液の投与では再発病変スコアも抑制された。
HSV-2 モルモット 腔内接種	接種 24、48、72 時間後から本薬 1%懸濁液 100 μ L を腔内投与、1 日 2 回 7 日間	接種後 24、48 時間後からの投与で病変スコアが抑制され、腔内ウイルス力価が低下した。接種後 24、48、72 時間後からの投与で再発病変スコアを抑制した。
HSV-2 モルモット 腔内接種	接種 41 日後から本薬 1%懸濁液 100 μ L を腔内投与、1 日 2 回 21 日間	再発病変スコアを抑制した。
HSV-2 モルモット 腔内接種	接種 1 時間後から本薬 0.1、0.3% 懸濁液 100 μ L を腔内投与、1 日 2 回 5 日間	病変スコアを抑制した。接種 2 日後の腔内ウイルス力価が低下した。0.1%懸濁液の投与で接種 8～9 日後の脊髄内ウイルス力価が低下した。
HSV-2 モルモット 腔内接種	接種 6 時間後から本薬 0.3、1、3% 懸濁液 100 μ L を腔内投与、1 日 2 回 5 日間	病変スコアを抑制した。接種 2 日後の腔内ウイルス力価が低下した。1、3%懸濁液の投与で接種 8～9 日後の脊髄内ウイルス力価が低下した。
HSV-2 モルモット 腔内接種	接種 24 時間後から本薬 1、5%懸 濁液 100 μ L を腔内投与、1 日 2 回 5 日間	病変スコアを抑制した。5%懸濁液の投与で、接種 2 日後の腔内ウイルス力価が低下した。5%懸濁液の投与で接種 8～9 日後の脊髄内ウイルス力価が低下した。
HSV-2 モルモット 腔内接種	接種 48 時間後から本薬 5、10%懸 濁液 100 μ L を腔内投与、1 日 2 回 5 日間	病変スコアを抑制した。10%懸濁液の投与で接種 8～9 日後の脊髄内ウイルス力価が低下した。
HSV-2 モルモット 腔内接種	接種 24 時間後から本薬 1%懸濁 液 100 μ L を腔内投与、1 日 2 回 4 日間	病変スコアが抑制された。
HSV-2 モルモット 腔内接種	接種 48 時間後から本薬 1%懸濁 液 100 μ L を腔内投与、1 日 2 回 3 日間	病変スコアが抑制された。
HSV-2 モルモット 腔内接種	接種 12 時間後から本薬 5mg/kg を腔内投与、1 日 2 回 5 日間	腔内ウイルス力価が低下した。接種 3～5 日後の後根神経節及び脊髄ウイルス力価が低下した。
	接種 36 時間後から本薬 5mg/kg を腔内投与、1 日 1 回 5 日間	病変スコアが抑制され、腔内ウイルス力価が低下した。接種 60 日後の後根神経節及び脊髄ウイルス力価が低下した。
HSV-2 モルモット 腔内接種	初発病変発症後から本薬 1%クリ ーム剤 5mg/kg を腔内投与、1 日 1 回 10 日間	アシクロビル（30mg/kg、1 日 2 回腹腔内投与）との併用で、病変の増悪が抑制された。また、投与開始 3 日後の後根神経節内ウイルス力価が低下した。
HSV-2 モルモット 腔内接種	初発病変終息 8 日後の UV 照射 4 ～6 時間後から本薬クリーム剤 5mg/kg を腔内投与、1 日 1 回 3 日間	UV 照射により増強された再発病変スコアが抑制された。
HSV-2 モルモット 腔内接種	接種 72 時間前～48 時間後、本薬 1、3、5mg/kg を単回経口投与	5mg/kg では、接種 72 時間前～48 時間後の投与で病変スコアが抑制された。3mg/kg では、接種 16 時間前～24 時間後の投与で初発病変スコアが抑制された。1mg/kg では作用は認められなかった。
HSV-2 モルモット 腔内接種	接種 1 時間後から本薬 1mg/kg を 経口投与、1 日 2 回 5 日間	病変スコアが抑制された。
HSV-2 モルモット 腔内接種	接種 24 時間後から本薬 2、3、 10mg/kg を経口投与、1 日 1 回 4 日間	10mg/kg で病変スコアが抑制された。
HSV-2 モルモット 腔内接種	接種 24 時間後から本薬 1、2、3、 6、10mg/kg を経口投与、1 日 2 回 4 日間	2～10mg/kg で病変スコアが抑制された。
HSV-2 モルモット 腔内接種	接種 6 時間後、本薬 1、3mg/kg を腹腔内投与、単回	3mg/kg で病変スコアが抑制された。
HSV-2	接種 1 時間後から本薬 0.3、1、	病変スコアが抑制された。

モルモット 腔内接種	3mg/kg を腹腔内投与、1 日 1 回 5 日間	
HSV-2 モルモット 腔内接種	接種 6 時間後から本薬 3mg/kg を腹腔内投与、1 日 2 回 5 日間	病変スコアが抑制された。
HSV-2 モルモット 腔内接種	接種 6 時間後から本薬 1、3mg/kg を腹腔内投与、1 日 1 回 5 日間	3mg/kg で病変スコアが抑制された。
HSV-2 モルモット 腔内接種	接種 24 時間後から本薬 3、10mg/kg を腹腔内投与、1 日 1 回 4 日間	病変スコアが抑制された。
HSV-2 モルモット 腔内接種	接種 1 時間後から本薬 3mg/kg を皮下投与、1 日 2 回 5 日間	病変スコアが抑制された。
HSV-2 モルモット 腔内接種	接種 1 時間後から本薬 5mg/kg を皮下投与、1 日 1 回 5 日間	病変スコアが抑制された。
HSV-2 モルモット 腔内接種	接種 24 時間後から本薬 3、5mg/kg を皮下投与、1 日 1 回 4 日間	病変スコアが抑制された。
HSV-2 モルモット 腔内接種	接種 6 時間後、本薬 1mg/kg を単回心臓内投与	病変スコアが抑制された。
HSV-2 モルモット 腔内接種	接種 24 時間後、本薬 1、3mg/kg を単回心臓内投与	3mg/kg で病変スコアが抑制された。
HSV-2 モルモット 腔内接種	接種 6 時間後から本薬 1mg/kg を心臓内投与、1 日 1 回 5 日間	病変スコアが抑制された。
HSV-2 モルモット 皮膚接種	接種 24 時間後から本薬 3mg/kg を経口投与、1 日 1 回 4 日間	作用は認められなかった。
	接種 24 時間後、本薬 3mg/kg を単回腹腔内投与	作用は認められなかった。
	接種 24 時間後から本薬 3mg/kg を腹腔内投与、1 日 1 回 4 日間	作用は認められなかった。
HSV-2 マウス 皮膚接種	接種 3 日後から本薬 10、50mg/kg を腹腔内投与、1 日 2 回 6 日間	病変スコアが抑制された。
HSV-1 マウス 皮膚接種	接種 3 日後から本薬 2mg/kg を経皮投与、1 日 2、4 回 6 日間	1 日 2 回投与では作用は認められなかったが、1 日 4 回投与で病変スコアが抑制された。
HSV-1 マウス 皮膚接種	接種 1 日前又は接種日から接種 8 日後まで本薬 100mg/kg 超経口摂取（飲水）	作用は認められなかった。
HSV-1 マウス 皮膚接種	接種 3 日後から本薬 10mg/kg を腹腔内投与、1 日 2 回 6 日間	作用は認められなかった。
HSV-1 マウス 皮膚接種	接種 3 日後から本薬 20mg/kg を腹腔内投与、1 日 1 回 6 日間	作用は認められなかった。
HSV-1 マウス 皮膚接種	接種日から本薬 10mg/kg を腹腔内投与、1 日 2、4 回 9 日間	作用は認められなかった。
HSV-2 マウス 腹腔内接種 (致死モデル)	接種日から本薬 10mg/kg を経口投与、1 日 2 回 5 日間	作用は認められなかった。
HSV-2 マウス 腹腔内接種 (致死モデル)	接種 1 時間後、本薬 100mg/kg を単回腹腔内投与	生存率が改善した。
HSV-2 マウス 腹腔内接種	接種日から本薬 10mg/kg を腹腔内投与、1 日 2 回 5 日間	作用は認められなかった。

(致死モデル)		
HSV-2 マウス 腹腔内接種 (致死モデル)	接種 5 日前から本薬 1mg/kg を腹腔内投与、1 日 2 回 13 日間	生存率が改善した。
HSV-2 マウス 腹腔内接種 (致死モデル)	接種 5 日前から本薬 50mg/kg を腹腔内投与、1 日 2 回 6 日間	作用は認められなかった。
HSV-2 マウス 腹腔内接種 (致死モデル)	接種 2 日前から本薬 1mg/kg を腹腔内投与、1 日 1 回 12 日間	作用は認められなかった。
HSV-2 マウス 腹腔内接種 (致死モデル)	接種 2 日前から本薬 10mg/kg を腹腔内投与、1 日 2 回 6、12 日間	作用は認められなかった。
CMV モルモット	接種 1 日前から本薬 3mg/kg を腹腔内投与、12 日間又は接種 1 日後から本薬 3mg/kg を腹腔内投与、10 日間	接種 1 日前からの投与で、ウイルス血症が抑制された。
	接種 1 日前に本薬 3mg/kg を単回腹腔内投与、接種 1 日前から本薬 3mg/kg を腹腔内投与、1 日 1 回 9 日間、又は接種 1 日後から本薬 3mg/kg を腹腔内投与、1 日 1 回 7 日間	接種 1 日前からの単回投与又は反復投与で、脾臓中のウイルス力価が低下した。
CMV マウス (致死モデル)	接種 1 日前、本薬 3、10、30mg/kg を単回経口投与	生存率が改善した。
	接種 1 日前又は 1 日後、本薬 30mg/kg を単回経口投与	接種 1 日前の投与で生存率が改善した。
	接種 1 日後から本薬 30mg/kg を経口投与、1 日 1 回 4 日間	作用は認められなかった。
CMV モルモット	接種 1 日前に本薬 3mg/kg を単回若しくは 1 日 1 回 9～12 日間腹腔内投与、又は接種 1 日後から本薬 3mg/kg を腹腔内投与、1 日 1 回 7～10 日間	接種 1 日前からの反復投与で、ウイルス血症が抑制された。接種 1 日前からの反復投与で、脾臓中のウイルス力価が低下し、脾臓への組織侵襲が低下した。
CMV シクロホスファミド前処置モルモット (致死モデル)	接種 1 日前から本薬 3mg/kg を腹腔内投与、1 日 1 回 12 日間、又は接種 1 日後から本薬 3mg/kg を腹腔内投与、1 日 1 回 10 日間	接種 1 日前からの投与で、生存率が改善し、ウイルス血症が抑制された。
インフルエンザウイルス マウス (致死モデル)	接種 1 時間前から本薬 1、3、10、30mg/kg を腹腔内投与、1 日 2 回 5 日間	生存率が改善した。
リフトバレー熱ウイルス マウス (致死モデル)	接種 3 日前～2 日後の間に本薬 25mg/kg を単回経口投与	接種日又は接種 1 日後の投与で生存率が改善した。
リフトバレー熱ウイルス マウス (致死モデル)	接種 1、6 日後、本薬 12.5、25mg/kg を計 2 回経口投与、又は接種 1、6、11 日後、本薬 12.5、25mg/kg を計 3 回投与	生存率が改善した。溶媒がオレイン酸の場合は作用が減弱した。
リフトバレー熱ウイルス マウス (致死モデル)	接種 1、3、5、7、9、12 日後、本薬 6mg/kg を計 6 回経口投与、又は接種 1、5、9、12 日後、本薬 12mg/kg を計 4 回経口投与	生存率が改善した。
リフトバレー熱ウイルス マウス (致死モデル)	接種 1、6 日後、本薬 12.5、25mg/kg を計 2 回皮下投与、又は接種 1、6、11 日後、本薬 12.5、25mg/kg を計 3 回皮下投与	生存率が改善した。溶媒がオレイン酸の場合は作用が減弱した。

リフトバレー熱ウイルスマウス (致死モデル)	接種 1、4、10、13 日後、本薬 12.5mg/kg を計 4 回皮下投与	肝 ALT 活性の上昇が抑制された。
リフトバレー熱ウイルスマウス (致死モデル)	リバビリンとの併用	生存率が改善した。
リフトバレー熱ウイルスマウス (致死モデル)	接種 1、3、5、7、9、12 日後、本薬 6mg/kg を計 6 回経口投与、又は接種 1、5、9、12 日後、本薬 12mg/kg を計 4 回経口投与	生存率が改善した。
リフトバレー熱ウイルスマウス (致死モデル)	接種 1、6、11 日後、本薬 12.5、25mg/kg を計 3 回経口投与	生存率が改善した。
リフトバレー熱ウイルスマウス (致死モデル)	接種 1 日前から本薬 12.5、25mg/kg を、2 日毎計 4 回、3 日毎計 3 回、4 日毎計 4 回皮下投与	生存率が改善した。
リフトバレー熱ウイルスマウス (致死モデル)	接種 1、6、11 日後、本薬 12.5、25mg/kg を計 3 回皮下投与	生存率が改善した。
リフトバレー熱ウイルスマウス (致死モデル)	接種 1 日前から本薬 24、96mg/kg を皮下投与、1 日 1 回 5 日間	生存率が改善した。
	接種日から本薬 10、25、50mg/kg を皮下投与、1 日 1 回 5 日間	生存率が改善した。
Pichinde ウイルスモルモット (致死モデル)	リバビリンとの併用	作用は認められなかった。
Rauscher 白血病ウイルスマウス	接種 2 日前から本薬 3、10、30mg/kg を週 2 回経口投与	逆転写酵素活性及び脾臓重量に対する作用は認められなかった。
黄熱病ウイルスカニクイザル (致死モデル)	接種 1 日前、本薬 20mg/kg を経口投与、接種翌日から本薬 10mg/kg を 2 日毎に計 8 回経口投与	生存率が改善し、血中ウイルス力価が消失した。

3) サイトカイン産生に及ぼす影響

① ヒト由来細胞 (*in vitro*)

In vitro において、ヒト PBMC のサイトカイン産生に及ぼす本薬の影響が検討された。ヒト PBMC を本薬存在下で 24 又は 96 時間培養した結果、IL-1 α を除く下記のサイトカイン産生の亢進が認められた。また、代謝物の S-26704 (R-842) 及び S-27700 もヒト PMBC の IFN- α 産生を亢進した。

	対照	本薬 1 μ g/mL	本薬 5 μ g/mL	LPS 1 μ g/mL
IFN- α (U/mL)	2.8 未満	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
IFN- α (U/mL) *	0	790	—	—
IFN- γ (pg/mL) *	67	421	—	—
IL-12 (pg/mL) *	7	74	—	—

*培養時間 96 時間

ヒト PBMC において本薬による IFN- α 又は TNF- α 産生を担う分画が検討され (J Interferon Cytokine Res 15; 537-545, 1995、Cell Immunol 218; 74-86, 2002)、本薬により IFN- α 産生が促進される PBMC 中の主な細胞は単球及び形質細胞様樹状細胞であると申請者は考察している。

ヒト線維芽細胞及びヒト皮膚より単離した角化細胞のサイトカイン産生に対する本薬の影響が検討された。本薬 1 又は 10 μ g/mL は IL-9 産生を亢進したが、IFN- α 、TNF- α 、IL-1 α 及び IL-6 の産生亢進は認められなかった。

ヒト表皮由来細胞 COLO-16 及び角化細胞のサイトカイン mRNA 発現に対する本薬の影響が検討され、IL-6 及び IL-8 mRNA の発現亢進が認められたが、IL-1 α mRNA の変化は認められなかった (Lymphokine Cytokine Res 13; 71-76, 1994)。

ヒト Toll 様受容体 (TLR) -7 又は TLR-8 と NF κ B-ルシフェラーゼベクターを導入したヒト胎児腎由来細胞 HEK293 を本薬存在下で培養し、ルシフェラーゼ活性を指標として本薬の TLR に対するアゴニスト活性が検討された。TLR-7 導入細胞では本薬は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が認められた。一方、TLR-9 導入細胞ではルシフェラーゼ活性への影響は認められなかった (Cell Immunol 218; 74-86, 2002)。

② マウス由来細胞 (*in vitro*)

In vitro において、本薬はマウス脾細胞の IFN- α 及び IL-12 産生を亢進し (Cell Immunol 191; 10-19, 1999)、TNF- α 及び IL-6 産生も亢進した。また、本薬存在下で培養した肺胞マクロファージでは TNF- α 及び IL-6 産生の亢進が認められた。RAW264.7 細胞では、TNF- α 及び一酸化窒素 (NO) 産生が認められた。

本薬存在下で培養したマウス皮膚細胞では、IFN- α 及び TNF- α 産生が亢進する傾向が認められた (J Invest Dermatol 110; 734-739, 1998 等)。

③ 皮膚塗布試験 (*in vivo*)

マウスの側腹部に本薬 1%又は 5%クリーム (U-2e 系処方) を 10 μ L 塗布時の皮膚内 IFN- α 及び TNF- α 濃度が検討された。塗布後 1 及び 2 時間において塗布部位の皮膚中 IFN- α 及び TNF- α 濃度は非塗布部位より高かった (下表参照)。また、本薬 5%クリー

ム 30μL 塗布では血清中 2',5'-オリゴアデニレートシンセターゼ (2',5'-AS) 濃度は基剤塗布群より高かった。

		塗布 1 時間後		塗布 2 時間後	
		IFN- α	TNF- α	IFN- α	TNF- α
試験 1	無処置	3.1 $\pm$ 1	227 $\pm$ 11	98 $\pm$ 54	252 $\pm$ 40
	本薬 5%クリーム	47 $\pm$ 23	550 $\pm$ 136	647 $\pm$ 96	1116 $\pm$ 231
試験 2	基剤クリーム	17 $\pm$ 12	152 $\pm$ 18	34 $\pm$ 19	286 $\pm$ 45
	本薬 5%クリーム	390 $\pm$ 359	305 $\pm$ 56	606 $\pm$ 188	667 $\pm$ 96
試験 3	基剤クリーム	6 $\pm$ 3	145 $\pm$ 18	14 $\pm$ 4	192 $\pm$ 33
	本薬 1%クリーム	6 $\pm$ 3	136 $\pm$ 18	1790 $\pm$ 981	248 $\pm$ 47

平均値 $\pm$ 標準誤差 (IFN- α : U/20mg tissue、TNF- α : pg/20mg tissue)

マウスの背部に本薬 5%クリームを塗布し、塗布部位でのサイトカイン産生への影響が検討された結果、塗布部位の皮膚では IFN- α 及び TNF- α の産生亢進と各 mRNA の発現亢進が認められた (J Invest Dermatol 110; 734-739, 1998 等)。

ラット側腹部に本薬 5%クリーム 100μL を塗布し、皮膚内 TNF- α 濃度が検討された。本薬塗布後 2 及び 4 時間の塗布部位の皮膚における TNF- α 濃度は非塗布部位に比して有意に増加した。一方、血清中 TNF- α 濃度は本薬塗布による明らかな影響は認められなかった (J Invest Dermatol 110; 734-739, 1998)。

④ 経口、腹腔内、腔内、心臓内投与試験 (*in vivo*)

マウス (ヌードマウスを含む)、モルモット及びカニクイザルを用いて経皮投与以外の投与経路について、本薬のサイトカイン産生に及ぼす影響が検討された (J Leukoc Biol 55; 234-240, 1994、Antiviral Res 10; 209-223, 1988、Antimicrob Agents Chemother 38; 2059-2064, 1994 等)。いずれの動物種又は投与経路 (経口、腹腔内、心臓内、腔内) においても、本薬投与により血中 IFN- α 濃度又は 2',5'-AS 濃度の増加が認められた。また、マウス及びサルにおいては、本薬の IFN- α 産生は反復投与により減弱した。

4) 細胞性免疫応答への影響

① T 細胞の活性化

In vitro において、本薬存在下で培養したヒト表皮細胞を、ヒト末梢血白血球から調製した T 細胞と混合培養し、IL-2、IFN- γ 及び IL-4 産生に及ぼす影響が検討された。表皮細胞と混合培養した T 細胞からの IL-2 産生に対して本薬は抑制傾向を示し、IFN- γ 産生は増加した (下表参照)。ヒト表皮細胞より調製したランゲルハンス細胞を本薬存在下で培養した。このランゲルハンス細胞と混合培養した T 細胞の IFN- γ 産生亢進は、抗 IL-12 抗体の添加により抑制された。以上から、本薬はランゲルハンス細胞からの IL-12 産生の亢進を介して、T 細胞の IFN- γ 産生を促進すると考察されている (Clin Immunol 94; 13-23, 2000)。

	IL-2 (pg/mL)	IFN- γ (pg/mL)	IL-4 (pg/mL)
無処置表皮細胞	7.0 未満	3.0 未満	4.1 未満
本薬処置表皮細胞	7.0 未満	3.0 未満	4.1 未満
T 細胞単独培養	7.0 未満	3.0 未満	4.1 未満
無処置表皮細胞+T 細胞	46.8	418.0	4.1 未満
本薬処置表皮細胞+T 細胞	16.2	768.5	4.1 未満
末梢血白血球	—	—	4.1 未満
末梢血白血球+PHA	—	—	9.9

T 細胞の活性化や T 細胞からの IFN- γ 産生を介した細胞性免疫応答の賦活化による反応と考えられている遅延型過敏反応に及ぼす本薬の影響を明らかにする目的で、ジニトロフルオロベンゼンで感作したマウスの耳介に本薬 5%クリーム 18 μ L を 1 日 1 回 3 日間塗布し、遅延型過敏反応の指標として耳介浮腫への影響が検討された。本薬塗布群の耳介は基剤塗布群に比して厚くなり、また本薬塗布部位の IL-6、IL-10、IFN- α 、TNF- α 及び IFN- γ mRNA の発現量は基剤塗布部位より高かった (J Invest Dermatol 114; 135-141, 2000)。

モルモットに HSV-2 を腔内接種し、初期病変が終息した接種 15 日後から、本薬 1%クリームは 1 日 1 回、5 日間又は 3 週間反復腔内投与された。経時的に採血した血液より分離した PBMC を HSV-2 抗原とともに培養し、抗原刺激による PBMC の増殖能及び IL-2 産生能に及ぼす影響が検討された。本薬 5 日間投与群から得た PBMC では、抗原刺激による増殖能及び IL-2 産生能は対照群の PBMC と差は認められなかったが、3 週間投与群では接種 35 日及び 60 日後に得た PBMC の増殖は対照群より亢進し、また IL-2 産生亢進も認められた。以上の結果から、本薬は T 細胞を活性化したと考察されている (Antimicrob Agents Chemother 38; 2059-2064, 1994)。

② 細胞障害性

モルモットに HSV-2 を腔内接種し、接種 36 時間後から本薬 1%懸濁液は 1 日 1 回 5 日間腔内投与された。モルモットから得た PBMC に標的細胞としてサル腎臓由来細胞 MA-104 又は HSV-2 感染ヒト包皮線維芽細胞を加え、標的細胞からの ^{51}Cr 遊離を指標として各々 NK 活性及び CTL 活性が検討された。結果は以下のとおりである。

細胞	群	活性 (標的細胞の 20%を溶解し得る血液 1mL あたりの lytic unit)				
		接種後 0 日	接種後 6 日	接種後 9 日	接種後 15 日	接種後 29 日
サル 腎 臓 由 来 MA104 細胞	対照群	12	32	33.4	19.6	34.0
	本薬群	20	19	66.1	35.8	63.1
HSV-2 感染ヒト包 皮線維芽細胞	対照群	9.4	32	32	25.8	22.1
	本薬群	10.4	17.3	52	42.0	44.1

マウスに本薬 10～300mg/kg を単回又は 10mg/kg 隔日反復経口投与し、最終投与の 2 日後又は 4 日後に摘出した脾細胞に標的細胞として YAC-1 細胞を加え、標的細胞から

の ^{51}Cr 遊離を指標として NK 活性が検討された。その結果、いずれの投与条件でも対照群に対して NK 活性の上昇が認められた。

③ ウイルス由来タンパク抗原に対する免疫応答

マウスにヒトパピローマウイルス-16 (HPV-16) の E7 タンパクを皮下投与し、8 日後に HPV-16 E7 遺伝子を発現した腫瘍細胞 EL-4.C2 又は E7 非発現の EL-4 を皮下移植し、これらの細胞増殖に及ぼす本薬の影響が検討された。用法・用量は本薬 5mg/kg を移植日、移植 4 日後及び 8 日後に計 3 回腹腔内投与とされた。移植 12 日後の腫瘍重量を以下に示す。EL-4 移植マウスにおいては、E7 タンパクの前投与の有無によらず、本薬は腫瘍重量に影響を及ぼさなかった。EL-4.C2 移植マウスにおいては、E7 タンパク未投与の場合には腫瘍重量に対する本薬投与の影響は試験間で一定していなかったが、E7 タンパク前投与では、いずれの試験でも本薬投与による腫瘍重量の低下が認められた。

		E7 タンパク非投与		E7 タンパク前投与	
		対照	本薬	対照	本薬
試験 1	EL-4.C2	0.86±0.06	0.83±0.16	0.75±0.13	0.26±0.24
試験 2	EL-4	0.63±0.15	0.61±0.11	0.78±0.13	0.63±0.11
	EL-4.C2	0.94±0.11	0.60±0.09	0.92±0.14	0.58±0.15

平均値±標準誤差 (g)

モルモット足蹠に HSV-2 糖タンパクを計 2 回投与し、最終投与 14 日後に HSV-2 を腔内接種し、接種部位の所見等を指標として本薬の抗ウイルス活性が検討された。用法・用量は本薬 1%クリームをウイルス接種時又は接種 48 時間後から腔内に 1 日 1 回 5 日間投与とされた。HSV-2 抗原前投与群の病変スコアは HSV-2 抗原非投与と比較して低値を示し、HSV-2 抗原をフロイント完全アジュバントとともに投与した群では、病変スコアはさらに低値を示した。一方、HSV-2 抗原前投与モルモットに本薬を投与した場合、病変スコアは本薬非投与の HSV-2 抗原前投与動物と明確な違いは認められなかった (J Infect Dis 167; 731-735, 1993、Vaccine 13; 72-76, 1995 等)。

④ その他

マウス脾細胞から調製した B 細胞の増殖、マクロファージの細胞傷害性等に及ぼす本薬の影響が検討された。

脾細胞及び B 細胞に及ぼす影響	
用法・用量	試験結果の概略
本薬 30mg/kg を 1 日 1 回 5 日間経口投与	脾臓重量増加、脾臓 B 細胞割合の増加。
本薬 0.001~1µg/mL (<i>in vitro</i>)	0.1 及び 1µg/mL で脾細胞の増殖を促進
本薬 0.01~10µg/mL (<i>in vitro</i>)	0.1 及び 1µg/mL で脾細胞の増殖を促進
本薬 1µg/mL (<i>in vitro</i>)	脾細胞及びリンパ節細胞の増殖を促進。胸腺細胞の増殖には作用なし。

本薬 0.01～1μg/mL (in vitro)	0.1 及び 1μg/mL で脾細胞から分離した B 細胞の増殖を促進。 B 細胞表面上の MHC クラス II 及び CD86 発現を増強。
---------------------------	--

マクロファージに及ぼす影響	
用法・用量	試験結果の概略
本薬 0.2～50μg/mL (in vitro)	細胞障害活性に対する作用なし。
本薬 0.04～5μg/mL (in vitro)	O ₂ 及び H ₂ O ₂ 産生に対する作用なし。
本薬 3、10、30mg/kg を単回経口投与	腹腔マクロファージからの O ₂ 及び H ₂ O ₂ 産生に影響は認められなかった。
本薬 1、10、100μg を単回腹腔内投与	腹腔マクロファージの細胞障害活性に影響は認められなかった。100μg 投与で腹腔マクロファージからの O ₂ 産生を若干促進したが、H ₂ O ₂ 産生には影響は認められなかった。
本薬 10mg/kg を 1 日 1 回 2 日間経口又は腹腔内投与	ヒツジ赤血球に対するマクロファージの細胞障害活性に影響は認められなかった。
マクロファージ採取 8、6 又は 4 日前、本薬 10mg/kg を単回経口投与	マウス白血病 P388 細胞に対する腹腔マクロファージの細胞障害活性に影響は認められなかった。
マクロファージ採取 6 及び 4 日前、本薬 10mg/kg を計 2 回経口投与	マウス白血病 P388 細胞に対する腹腔マクロファージの細胞障害活性に影響は認められなかった。
マクロファージ採取 8、6 及び 4 日前、本薬 10mg/kg を計 3 回経口投与	マウス白血病 P388 細胞に対する腹腔マクロファージの細胞障害活性に影響は認められなかった。

⑤ 本薬の抗ウイルス活性に関する申請者の考察

本薬はウイルスに対して直接的な影響は及ぼさず、TLR-7 に対するアゴニスト活性を介して宿主細胞からの抗ウイルス活性を有する IFN-α の産生を亢進し、DNA ウィルス及び RNA ウィルスの増殖を抑制すると考えられる。加えて、本薬は T 細胞からの IFN-γ 産生を促進し、またウイルス抗原刺激による PBMC の増殖の亢進や NK 及び CTL 活性亢進も認められていることから、本薬は細胞性免疫応答を賦活化してウイルス感染細胞に対する傷害性も示すと考えられる。

本薬の皮膚塗布試験では、塗布部位において IFN-γ mRNA 発現亢進や IFN-α 産生亢進が認められており、塗布局所においてウイルス増殖を抑制すると考えられる。

(2) 副次的薬理試験

1) 酵素活性に及ぼす影響

DNA ポリメラーゼ等の酵素活性に及ぼす本薬の影響が検討された。DNA ポリメラーゼ (HSV-1 感染 Vero 細胞由来)、アデノシンデアミナーゼ (ウシ粘膜由来)、チミジンキナーゼ (HSV-1 感染 Vero 細胞由来)、チミジンキナーゼ (HSV-2 感染 Vero 細胞由来)、S-アデノシル-L-ホモシステインヒドロラーゼ (モルモット肝臓由来) に対する本薬 100μmol/L (約 24μg/mL) の活性抑制率は、各々 9%、7% (試験 1) 又は 11% (試験 2)、3% (試験 1) 又は 5% (試験 2)、7% 及びなしであった。HIV 逆転写酵素 (HIV 感染患者 PBMC 由来) 活性は本薬 1μg/mL により 27% 抑制された。

2) DNA、RNA 及びタンパク合成に及ぼす影響

ヒト胎児肺由来正常二倍体線維芽細胞の細胞内高分子分画への本薬の取込みと本薬の DNA 合成、RNA 合成及びタンパク合成に及ぼす影響が検討された。本薬 1μg/mL で

は、細胞内高分子分画への取込みは認められず、また HSV-1 の感染の有無に関わらず DNA 合成、RNA 合成及びタンパク合成には影響を及ぼさなかった。10 μ g/mL では、細胞内高分子分画への取込みは増加したが、時間に依存した変化ではなく、DNA 合成は増加傾向が認められた。

3) 代謝物の薬理作用

In vitro において、本薬の代謝物である S-26704 (R-842) 及び S-27700 もヒト PMBC からの IFN- α 産生を亢進した (「サイトカイン産生に及ぼす影響」の項、参照)。

In vivo においては、以下のように本薬とほぼ同様の薬効が S-26704 投与で認められている。

動物	用法・用量	試験結果の概略
モルモット	S-26704 又は本薬 5mg/kg を単回腹腔内投与	投与 6~17 時間後に血清中 IFN- α 濃度が上昇した (本薬でも同様の成績)。
モルモット	S-26704 又は本薬 5mg/kg を単回経口投与	投与 24 及び 48 時間後に PBMC の 2',5'-AS 活性を増強した (本薬でも同様の成績)。
HSV-2 モルモット 腔内接種	接種 24 時間後から S-26704 1%懸濁液を 1 日 2 回 4 日間腔内投与	初発病変を 59%抑制した (本薬は 29%)。
	接種 48 時間後から S-26704 1%懸濁液を 1 日 2 回 4 日間腔内投与	初発病変の抑制は認められなかった。
HSV-2 モルモット 腔内接種	接種 24 時間後から S-26704 1~10mg/kg を 1 日 2 回 4 日間経口投与	1mg/kg では作用は認められなかった。3mg/kg で初発病変を 67%、10mg/kg では完全に抑制した (本薬も同様に 1mg/kg では作用なし。3mg/kg での初発病変抑制率は 96%)。

S-26704 (R-842) 100 μ mol/L (約 24 μ g/mL) はチミジンキナーゼを抑制しなかったが、S-アデノシル-L-ホモシステインヒドロラーゼ活性を 20%抑制した。ヒト胎児肺由来正常二倍体線維芽細胞の DNA 合成は S-26704 10 及び 30 μ g/mL で増加傾向を示した。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系

ラットにおいて、本薬 0.1~2mg/kg 単回皮下投与により自発運動増加 (0.6mg/kg 以上)、流涎 (0.2mg/kg 以上)、不穏 (0.2mg/kg 以上) 及び身づくろい行動増加 (0.2mg/kg 以上) が認められた。

2) 呼吸・循環器系

カニクイザルにおいて、本薬 0.1~1mg/kg 単回皮下投与では血圧 (収縮期、拡張期、平均)、心拍数、PR 間隔、QT/QTc 間隔に影響は認められなかった。QRS 幅は本薬 0.3 及び 1mg/kg 群で対照群より低値を示す時点が認められたが、本薬投与前と同程度であったことから、本薬による影響ではないと考察されている。

In vitro において、本薬 10⁻⁸ 及び 10⁻⁷ mol/L は hERG 電流に影響は認められなかった

が、 10^{-6} mol/L では 32.7%抑制された。

ラットにおいて、本薬 0.1～2mg/kg 単回皮下投与では 1 回換気量に影響は認められなかった。呼吸数及び 1 分換気量は 2mg/kg 投与で投与 30 分後に増加したが、その後、呼吸数について、1 時間以降は対照群との差は認められず、1 分換気量の増加は 4 時間後のみで認められた。

3) その他

非 GLP 試験として一般薬理試験が実施された。

マウスにおいて、反復経口投与では 20 及び 40mg/kg で横臥、体重増加抑制、また反復腹腔内投与では 10mg/kg 以上の投与量から自発運動抑制、振戦、間代性痙攣、強直性伸展、体重増加抑制等が認められた。50mg/kg 反復経口投与ではヘキシバルビタール誘発睡眠の延長、100mg/kg 単回腹腔内投与で直腸温低下が認められた。耳介経皮塗布により塗布部位の紅斑と体重増加抑制が認められた。本薬の 0.05mL 筋肉内投与では、0.125%で後肢運動失調、0.25%で後肢運動失調及び筋緊張低下、0.5%で痙攣、振戦及び後肢運動失調、攣縮、1%で流涎を伴う痙攣と後肢麻痺、強直性伸展発現が認められた。

麻酔イヌの静脈内投与試験では、0.5 及び 1mg/kg では呼吸運動増加、2.5 及び 5mg/kg では血圧上昇、頻脈、呼吸運動刺激、脈圧上昇、エピネフリン及びフェニルアラニンによる血圧反応亢進、アセチルコリン、ヒスタミン、ノルエピネフリン、イソプロテレノールによる血圧反応抑制、末梢迷走神経刺激及び両側頸動脈閉塞による血圧反応抑制が認められた。

モルモット摘出心房では、0.5～5.0 μ g/mL で陽性変力作用、10～80 μ g/mL では陽性変力作用に引続き陰性変力作用が認められた。

ラット 50mg/kg 単回経口投与では、尿量減少が認められ、またカラゲニン誘発足浮腫の抑制が認められた。本薬 30mg/kg 単回経口投与では、Sephadex 静脈内投与による好酸球浸潤及び 5-HT に対する反応性亢進がそれぞれ抑制された。

感作モルモットにおいては、本薬 10 及び 20mg/kg は用量依存的に抗原誘発気道収縮を抑制した。モルモット摘出気管支平滑筋では、本薬 0.25～25 μ g/mL はヒスタミン、ロイコトリエン D₄、アセチルコリン及び塩化バリウム収縮を抑制した。

本薬 15mg/kg 静脈内投与による死亡はジアゼパム投与により抑制された。

In vitro において、アデノシン、ムスカリン性アセチルコリン、ベンゾジアゼピン、イノシトール 3 リン酸、トロンボキサン A₂ 受容体に対する本薬のリガンド結合阻害能が検討された。本薬は、0.1 μ mol/L (約 0.024 μ g/mL) では各リガンドの受容体結合に阻害を示さず、10 μ mol/L (約 2.4 μ g/mL) では、アデノシン A₂ 受容体及びムスカリン M₁ 受容体に対するリガンド結合をそれぞれ 57%及び 48%抑制した。

4) 安全性薬理試験成績に関する申請者の考察

安全性薬理試験及び一般薬理試験で本薬の作用が認められた投与量での $C_{\max}$ や *in vitro* 試験での濃度は、本薬クリーム剤の臨床使用時の $C_{\max}$ より高濃度と推定され、クリーム剤の使用において安全性薬理試験及び一般薬理試験で認められた薬理作用に起因する副作用が発現する可能性は低いと考えられる。

5) 薬力学的相互作用に関する試験

薬力学的相互作用に関する試験成績は提出されていない。なお、効力を裏付ける試験において、アシクロビル、リバビリン、シクロホスファミド、ビンブラスチン、ヒドロコルチゾン、インドメタシンとの併用に関する検討が行われ、ヒドロコルチゾンとの併用において、本薬単回経口投与後の血中 IFN 濃度上昇が減弱することが認められている。

<機構における審査の概略>

機構は、以下の検討を行った結果、提出された薬理試験から尖圭コンジローマの病因ウイルスであるヒトパピローマウイルス（HPV）に対する本薬の抗ウイルス効果は期待されると判断したが、抗ウイルス効果の強度は不明であることから、非臨床の薬効評価系が確立された段階では本薬の HPV に対する有効性を検討していく必要があると考える。また、本薬の作用機序の一つと考えられている IFN 産生亢進作用は反復投与により減弱することから、本薬による治療の継続の可否の判断を医師が早期に行い、漫然と長期投与しないよう注意喚起する必要があると考える。

安全性薬理試験及び一般薬理試験においては、効力を裏付ける試験成績とは異なる薬理作用が観察されているが、本薬の臨床使用時とは投与経路が異なること、経皮吸収では当該副作用が発現した曝露量には満たないことから、臨床使用においてこれらの事象が発現する可能性は低いとする申請者の考察は受け入れられると考える。ただし、マウスでは DMSO で溶解した本薬の耳介塗布により、機序は不明であるものの、塗布部位で紅斑が認められており、本薬クリーム剤の臨床使用においても塗布部位の皮膚症状について注意深く観察する必要があると考える。

1) HPV に対する抗ウイルス効果について

機構は、本薬の HPV に対する薬理試験の検討を省略した理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

HPV はヒト以外の動物には感染しないために HPV 感染モデルは確立されておらず、また HPV のウイルス後期遺伝子の発現やウイルス粒子の産生は、細胞増殖能を失った皮膚の顆粒層や角質層でのみ認められるため培養系も確立されていない（Virus Res 89; 249-261, 2002、Antivir Ther 5: 229-242, 2000、ウイルス実験プロトコール メジカルビュー社; 132-144, 1995）。本薬は、特定のウイルスに直接作用して増殖抑制やウイルス感染

による病変発症抑制を示す薬剤ではなく、抗ウイルス活性を有する IFN- α 産生の亢進や抗原特異的 T 細胞の活性化及び T 細胞からの IFN- γ 産生亢進を介する細胞性免疫応答の賦活化により、広範な種類のウイルスに対して抗ウイルス作用を示すと考えられる。

機構は、HPV に対する薬効評価系が確立されていない現時点では、申請者の回答は概ね受け入れられるものとする。しかしながら、C 型慢性肝疾患ではウイルス量や genotype の違いが IFN- α の治療効果に影響することを踏まえると、現時点では本薬の HPV に対する抗ウイルス効果の強度が他のウイルスと同様か否かは明確ではなく、HPV に関する薬効評価系が確立された場合には、本薬の HPV に対する効果を確認する必要があると考える。

2) IFN 産生亢進に及ぼす影響

機構は、HSV-2 接種モルモットにおける本薬投与後の血中 IFN 濃度は正常動物に本薬を投与した場合よりも低いことから、ウイルス接種に伴い本薬に対する血中 IFN 濃度の反応性が変化する理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

HSV-2 接種モルモットでは、ウイルス接種により接種 3 日目から血中 IFN 濃度が上昇し、6 日目付近にピークに達し、その後は減少が認められた。一方、本薬 1% 懸濁液 (5mg/kg 相当量) の 1 日 2 回 5 日間膈内投与によりウイルス接種の有無にかかわらず接種 2~3 日後に血中 IFN 濃度の上昇のピークが認められた (下表参照)。本薬は TLR-7 を介して IFN 産生を亢進すると考えられるが、HSV-2 はその二本鎖 DNA により TLR-9 を活性化し IFN 産生を促進することが知られている (Herpes. 13; 37-41, 2006、ウイルス. 54; 145-152, 2004)。TLR-9 は TLR-7 と共通の細胞内シグナル伝達経路により IFN 産生を促進することから、HSV-2 接種により TLR-9 を介する細胞内シグナル伝達経路が持続的に活性化されることにより TLR-7 を介するシグナルが減弱し、本薬による IFN 産生が減弱した可能性が考えられる。なお、本薬群では HSV-2 接種による病変スコアは観察期間中においては HSV-2 接種後の溶媒投与群より低値で推移し、病変スコアが抑制されている。

ウイルス接種 後の日数	溶媒投与		本薬投与	
	ウイルス非接種	ウイルス接種	ウイルス非接種	ウイルス接種
1	5.3 $\pm$ 1.4	24.2 $\pm$ 1.9	675.2 $\pm$ 4.9	274.2 $\pm$ 3.8
2	8.0 $\pm$ 1.6	15.9 $\pm$ 2.2	888.9 $\pm$ 4.5	550.0 $\pm$ 8.1
3	13.5 $\pm$ 1.7	84.4 $\pm$ 2.5	1541.0 $\pm$ 9.9	550.0 $\pm$ 3.8
4	27.9 $\pm$ 1.7	254.6 $\pm$ 7.9	387.6 $\pm$ 4.7	293.8 $\pm$ 10.4
6	32.1 $\pm$ 1.6	330.3 $\pm$ 10.4	192.5 $\pm$ 5.6	111.4 $\pm$ 3.4
7	32.1 $\pm$ 1.9	298.9 $\pm$ 9.1	168.8 $\pm$ 5.3	57.5 $\pm$ 2.2
8	10.0 $\pm$ 1.4	254.7 $\pm$ 16.1	63.9 $\pm$ 6.4	53.5 $\pm$ 4.5
10	9.1 $\pm$ 1.7	63.4 $\pm$ 1.7	42.5 $\pm$ 1.4	48.4 $\pm$ 5.4
20	8.3 $\pm$ 1.4	13.8 $\pm$ 1.7	20.0 $\pm$ 1.8	15.9 $\pm$ 2.0

平均値 $\pm$ 標準誤差 (U/mL)

機構は、本薬の IFN 産生亢進作用がウイルス感染に伴い変化する機序については、今後も公表論文を含めて情報収集する必要があると考える。

次に機構は、本薬の反復投与により血中 IFN 濃度上昇の程度が減弱する機序と臨床使用における長期投与の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

臨床適用経路である反復経皮投与後において皮膚内又は血中 IFN 濃度を検討した成績はないが、ラット、マウス及びカニクイザル反復経口投与試験、モルモット反復膺内投与試験においては、初回投与時と比較して 2 回目投与以降は血中 IFN 濃度上昇の程度が減弱した。ラット及びサルを用いた反復経口投与時の薬物動態の検討では、反復投与による血中未変化体及び活性代謝物濃度の低下は認められていない。一方、本薬は TLR-7 を介して、また LPS 及び Poly I:C は各々 TLR-4 及び TLR-3 を介して IFN 産生を促進するが、いずれも動物に反復投与することにより、IFN 産生促進作用が減弱する。したがって、本薬の反復投与に伴う血中 IFN 濃度の反応性変化は、受容体の持続的な活性化による可能性が考えられる。しかしながら、本薬クリーム剤の臨床試験では、疣贅部位皮膚内の IFN mRNA 発現量は、塗布 6 週時及び塗布 16 週時のいずれにおいても基剤群と比較して著明に増加しており、薬理作用の明らかな減弱は認められていない。このときの疣贅部位のウイルス量（HPV-DNA、E7 mRNA 及び L1 mRNA 量）減少の程度は、塗布期間の延長により減弱することではなく、塗布 6 週時と比較して塗布 16 週時において減少の程度が増大している。海外において市販後に実施された、1 日 1 回 6～10 時間、週 3 回、最大 32 週間塗布の試験（試験番号 1233-IMI、1243-IMI）において、疣贅完全消失率は 32 週まで漸増し、再発後の再塗布においても疣贅の完全消失が認められ、また、継続塗布及び再塗布による有害事象、塗布部位反応及び紅斑の増加は認められなかった。以上のことから、動物においては、高用量のイミキモドを全身性に、かつ、頻回に反復投与することにより IFN 濃度上昇は減少するものの、ヒトに申請用量・用法を用いた場合には、反復投与しても抗ウイルス効果が減弱することはないと考える。

機構は、臨床適用経路である反復経皮投与後において皮膚内又は血中 IFN 濃度を検討した成績はなく、本薬の作用機序の一つと考えられている IFN 産生亢進作用の反復投与による減弱が経皮投与でも発現する可能性があること、申請用法は週 3 回塗布と設定されていることから、連日投与が行われないよう注意喚起するとともに、本薬による治療の継続の可否の判断は医師が早期に行い、漫然と長期間使用しないよう注意喚起する必要があると考える。

また、本薬の IFN 産生亢進作用はステロイドにより減弱することが薬理試験で認められており、ステロイド剤等の免疫抑制作用を有する薬剤を使用中の患者における使用については添付文書等で注意喚起する必要があると機構は考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

非臨床薬物動態試験では、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、アカゲザル及びカンクイザルを用い、本薬の ^{14}C 標識体又は非標識体を単回又は反復投与時の薬物動態が検討された。試料中の本薬及び代謝物 (S-26704 及び S-27700：本薬とほぼ同等の IFN- α 産生促進活性を有する代謝物) は、逆相カラムを用いた HPLC/UV 法又は HPLC/蛍光検出法により分離定量された。 ^{14}C 標識した本薬の放射能は、液体シンチレーションカウンタ (LSC) を用いて測定された。なお、一部の組織の放射能は組織を試料燃焼装置で処理した後、LSC により測定された。

(1) 吸収

1) 経皮投与

マウスに ^{14}C 標識した本薬 0.15mg (0.3%クリーム) を 48 時間単回経皮投与時、吸収率は雄 73.8%及び雌 76.4%であり、性差は認められなかった。一方、雌性モルモットに ^{14}C 標識した本薬 21mg/kg (1%及び 5%クリーム (U-2d 系)) を 6 時間単回経皮投与時吸収率は、各々 8.68%及び 23.04%であり、本薬の経皮吸収率には種差があると考えられている。

雌雄ラットに非標識体の本薬 1mg/kg 又は 5mg/kg (1%及び 5%クリーム (U-2e 系)) を週 3 回 4 週間反復経皮投与時、初回投与後の血清中の本薬、本薬の主要な活性代謝物である S-26704 (イソブチル 2'-水酸化体) 及び S-27700 (イソブチル 3'-水酸化体) (3. 非臨床に関する資料、(i) (1) 3) サイトカイン産生に及ぼす影響の項、参照) の濃度はいずれも定量下限 (5ng/mL) 未満であった。血清中の本薬及び S-27700 濃度は最終回投与後も定量下限未満であったが、S-26704 濃度は最終回投与 12 時間後に 5%クリーム投与群の 3/4 例で検出され、反復投与による増加が認められた。

2) その他の投与経路

ラット、ウサギ及びカンクイザルに ^{14}C 標識した本薬 (ラット：6.5～7.4mg/kg、ウサギ：50、100 及び 200mg/kg、カンクイザル：2mg/kg) を絶食下单回経口投与時の血漿中放射能濃度は、ラットでは投与 3～6 時間後、ウサギでは投与 1～1.5 時間後、サルでは投与 2 時間後に $C_{\max}$ に達した後、ラット及びサルにおいてはいずれも速やかに減少した ($t_{1/2}$ はラット 2.4～3.8 時間、サル 1.2 時間)。ラットにおける本薬の血漿中濃度は定量下限未満であり、サル及びウサギにおける本薬の血漿中濃度の $C_{\max}$ は、各々放射能濃度の $C_{\max}$ の 4%以下及び 0.3%以下であった。カンクイザルにおける本薬の絶食下单回経口投与試験 (1～200mg/kg) では、本薬の血漿中濃度は 1～20mg/kg の範囲で用量依存的に増加した。ラット及びカンクイザルにおける本薬の反復経口投与時の血漿中濃度は、3mg/kg 以下の用量では初回投与時と同程度であったものの、高用量 (ラッ

ト：40mg/kg、サル：10mg/kg 及び 20mg/kg）では初回投与時の 2～4 倍高値を示した。ウサギ及びカニクイザルにおける ^{14}C 標識体の静脈内投与時では、血清中放射能及び本薬濃度はいずれも速やかに減少し、血清中本薬の $\text{C}_{5\text{min}}$ 及び C_{max} は、各々放射能濃度の 62%（サル）及び 18%（ウサギ）であった。カニクイザルに本薬を単回皮下投与時にも本薬及び S-26704 の血漿中濃度はいずれも速やかに減少し、投与 24 時間後には定量下限（2ng/mL）未満であった。

(2) 分布

マウスに ^{14}C 標識した本薬 0.15mg（0.3%クリーム）を単回経皮投与時、放射能は角質内及び角質下皮膚内に検出されたが、その分布量は時間の経過に伴い徐々に減少し、投与開始 336 時間後には塗布部位皮膚での残留は認められなかった。アルビノラットでは ^{14}C 標識した本薬の単回経口投与後に、肝臓、腎臓及び副腎に他の組織と比較し高濃度の放射能が検出された。有色ラットでは ^{14}C 標識した本薬の単回経口投与後に、肝臓、黒色皮膚及び眼球で他の組織に比べて高濃度の放射能が検出された。なお、眼球では投与後 8 週間においても投与後 3 時間の約 1/6 の放射能が検出された（大部分の組織では検出されない又は投与 3 時間後の 1/50 以下）。雌雄サルに ^{14}C 標識した本薬 2mg/kg を単回経口投与後 72 時間の放射能濃度が測定された結果、放射能の分布について、明らかな性差は認められず、肝臓、腎臓、眼球、皮膚、胆嚢及び胆汁では他の組織よりも放射能濃度が高く、雌では卵巣にも放射能が検出された。妊娠 6 日目及び 18 日目のウサギでは本薬の胎盤通過性が認められたが（検出組織：子宮、胎盤、羊水、胎児）、胎児中の放射能濃度は母動物の血中濃度より低かった。

(3) 代謝

モルモットに ^{14}C 標識した本薬 21mg/kg（1%及び 5%クリーム（U-2d 系））を単回経皮投与時、尿中には複数の代謝物が認められ、未変化体は尿中放射能の 0～9.6%、イソブチル 2'-水酸化体（S-26704）は 25.6～36.4%であった。また、モルモットに ^{14}C 標識した本薬 1mg/kg を単回静脈内投与時、未変化体及び S-26704 の放射能は、それぞれ尿中放射能の 0～3.2%及び 34.4～41.5%であり、経皮投与時とほぼ同様であった。

^{14}C 標識した本薬をラットに単回経口投与時（雄及び雌でそれぞれ 7.4mg/kg 及び 6.5mg/kg）及びウサギに単回静脈内投与時（1mg/kg）、尿中にはグルクロン酸抱合体を含む複数の代謝物が認められた。未変化体は尿中放射能の 0～7%であり、S-26704 又はそのグルクロン酸抱合体が、ラットでは尿中放射能の 30～42%、ウサギでは 49～74%検出された。

アカゲザルに ^{14}C 標識した本薬を単回経口投与時（2 及び 10mg/kg）及び単回静脈内投与時（2mg/kg）した場合、血清、尿及び胆汁中にはグルクロン酸抱合体を含む複数の代謝物が認められた。血清中には未変化体（経口投与：5～8%、静脈内投与：35%）の他

に、S-26704 が血清中放射能の 3～8%の割合で認められたが、尿中の本薬の放射能は投与放射能の 3%未満であり、S-26704 は投与放射能の 7%未満であった。胆汁中の本薬の放射能は投与放射能の 0.24%以下であった。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、5 種類の芳香環水酸化体、2 種類のイソブチル基の水酸化体 (S-26704 及び S-27700) 及び 5-*N*-オキシド体の計 8 種類の代謝物が検出された。主な代謝物は 8-水酸化体及び 5-*N*-オキシド体であり、それぞれ全代謝物の約 45%及び約 25%であり、S-26704 及び S-27700 は少量であった (S-26704:約 5%、S-27700:0.5%)。

(4) 排泄

マウスに ^{14}C 標識した本薬 0.15mg (0.3%クリーム) を 48 時間単回経皮投与時、尿及び糞中には投与後 336 時間までに、雄で投与放射能の 35.6%及び 28.6%が、雌で 23.4%及び 45.3%が排泄され、総排泄率は、雄及び雌でそれぞれ投与量の 73.8%及び 76.4%であった。モルモットに ^{14}C 標識した本薬 21mg/kg (1%及び 5%クリーム (U-2d 系)) を 6 時間単回経皮投与時、投与 8 日目までに尿中にそれぞれ投与放射能の 5.12%及び 13.59%が排泄された。アルビノラット、ウサギ及びカニクイザルに ^{14}C 標識した本薬を経口又は静脈内投与時、いずれの動物種及び投与経路でも放射能は尿中及び糞中の両経路で排泄され、ラットでは尿及び糞中排泄がほぼ同程度、ウサギ及びサルでは主として尿中排泄であった。アカゲザルでは ^{14}C 標識した本薬を単回経口及び単回静脈内投与時、投与後 24 時間までに、各々投与放射能の 13～21%及び 20%が胆汁中に排泄された。

(5) たん白結合

^{14}C 標識した本薬又は ^{14}C 標識した S-26704 のヒト血漿たん白結合率は、各々 87.5～92.9%及び 61.8～64.1%であり、検討した濃度範囲においてほとんど変化は認められなかった。ヒトアルブミン溶液 (45mg/mL)、 α 1-酸性糖たん白質溶液 (0.6mg/mL)、高比重リポたん白質溶液 (0.7mg/mL)、又は低比重リポたん白質溶液 (1.8mg/mL) を用いた *in vitro* 試験において、 ^{14}C 標識した本薬と S-26704 結合率は、アルブミンが最も高く、本薬及び S-26704 の血漿中の主な結合たん白質成分はアルブミンと推定されている。

(6) 薬物動態学的相互作用

^{14}C 標識した本薬の *in vitro* ヒト血漿たん白結合率は、アセトアミノフェン、アモキシシリン、セファレキシン、クロルプロマジン、シメチジン、ジアゼパム、エリスロマイシン、フレカイニド、イブプロフェン、モルヒネ、フェニトイン、プレドニゾロン、テオフィリン又はワルファリンを、各治療域濃度の約 3 倍 (ワルファリンは 50 倍) の濃度で添加した場合においても、ほとんど変化は認められず、88.8%～93.1%であった。 ^{14}C 標識した S-26704 についても、*in vitro* ヒト血漿たん白結合率は、上記薬物の添加による

影響は認められなかった。また、ヒト肝ミクロソームにおける 5 種類の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C8/9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4）の代謝活性は、本薬による阻害を受けなかった。

<機構における審査の概略>

機構は、 ^{14}C 標識した本薬 0.3%クリームを単回経皮投与した場合の角質内及び角質下皮膚内の薬物濃度について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

マウスに ^{14}C 標識した本薬 0.3%クリームを 48 時間単回塗布した試験では、塗布部位の角質及び角質下皮膚内の放射エネルギーを測定したが、組織中放射能濃度については検討していないため、当該試験における平均塗布量（イミキモドとして雄 139 μg 、雌 138 μg ）と塗布部位角質及び角質下皮膚の推定容積（塗布面積（2.7 $\times$ 1.1cm） $\times$ 角質又は角質下皮膚の厚さの推定値）より放射能濃度を推定した。その結果、塗布期間中（塗付開始 48 時間後まで）の角質内放射能濃度の推定最低値は 8.6mg eq./cm³、推定最高値は塗布 4 時間後の 43.7mg eq./cm³であり、角質下皮膚内放射能濃度の推定最低値は 6.4 μg eq./cm³、推定最高値は塗布 4 時間後の 92.3 μg eq./cm³であった。なお、この塗布期間中の角質内及び角質下皮膚内の放射能濃度は、マウス皮膚由来細胞及びヒト PBMC を用いた *in vitro* 試験において IFN- α 産生を促進した最低濃度（0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）のそれぞれ 10,000～100,000 倍及び 10～200 倍であった。

機構は、本薬の承認の可否の判断には影響するものではないが、作用局所における薬物濃度の検討は経皮投与した本薬の有効性を理解する上では重要な情報であり、当該薬物動態試験において放射能を測定した試料の湿重量は確認しておくべきであったと考える。

次に機構は、アルビノラット又は有色ラットにおいて単回経口投与時にメラニン含有組織（レンズ以外の眼球及び黒色皮膚）、肝臓及び腎臓への放射能分布が他の組織より高いことから、ヒトにおける週 3 回投与時の安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット及びサルにおいても、肝臓、腎臓及びメラニン含有組織に放射能が高濃度に分布したことを踏まえると、ヒトにおいても血中へ移行した本薬又はその代謝物はこれらの組織に高濃度分布する可能性がある。しかしながら、ラット及びサルの肝臓及び腎臓に認められた所見は休薬により回復又は回復傾向を示しており、また当該試験の無毒性量における曝露量は、本剤を尖圭コンジローマ患者に週 3 回塗布時の曝露量と比較して、数倍～数百倍高値であった。国内第Ⅱ相週 3 回塗布試験（試験番号 MTD39-32EGW21、MTD39-32EGW22 の併合成績）、海外第Ⅲ相週 3 回塗布試験（試験番号 1004-IMI Q 、1109-IMI Q 、1110-IMI Q の併合成績）、及び海外の製造販売後の成績から、皮膚、眼、肝臓及び腎臓に関連した副作用を確認した結果、塗布部位皮膚の色素変化については、その発現時期が塗布開始後 15～317 日と遅く、本薬又はその代謝物が皮膚に蓄積することにより発現する可能性が示唆された。眼障害については、

サルを用いた本薬の反復経口投与毒性試験において関連した事象が認められなかったことから、偶発的な曝露により生じたものと考えられた。肝臓及び腎臓に関連した有害事象については、海外製造販売後の定期的安全性最新報告（PSUR）において、重篤な有害事象が認められたが、情報量が少なく、本薬又はその代謝物との関連については不明であった。しかしながら、臨床検査値の要約統計量について、塗布期間の延長に伴う明確な増加傾向は認められなかったことから、本薬又はその代謝物の蓄積性との関連は低いものと考えられた。なお、本薬を尖圭コンジローマ患者に週 3 回塗布時の曝露量は、健康被験者に対する本薬の単回経口投与試験（試験番号 R-837-JP-001）で臨床的に問題となる臨床検査値の変動が認められなかった投与量（200mg）における曝露量に比べ、227～1244 倍低値であった。以上より、皮膚から吸収されて循環血中へ移行した本薬又は代謝物が肝臓、腎臓、メラニン含有組織に蓄積する可能性は否定できないものの、塗布部位皮膚の色素変化を除いて、これらの臓器で安全性上の問題を生じる可能性は低いと考える。

機構は、本薬を尖圭コンジローマ患者に週 3 回塗布時の曝露量は、経口投与時と比較して明らかに低いものの、海外製造販売後に認められた肝臓及び腎臓に関連した重篤な有害事象と、本薬又はその代謝物の関連性について判断できるだけの情報が現時点では不足していると考えており、本薬又は代謝物が高濃度に分布する可能性のある臓器の安全性については十分注意する必要があると考える。また、本薬のメラニン含有組織への結合親和性を考慮すると、本薬が疣贅部位以外の部位（眼球等）に直接塗布された場合の安全性について懸念があり、注意喚起として、添付文書への記載等、安全対策に関する事前の検討が必要と考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 単回投与毒性試験

ウサギ経皮投与試験（低用量試験）では、2,000mg/kg（原薬）が 24 時間密閉塗布された。死亡は認められなかったが、雌雄とも塗布部位に一過性の紅斑（雄 3/5 例、雌 2/5 例）が認められた。LD₅₀ 値は 2,000mg/kg を超えるものと推定された。

ウサギ経皮投与試験（高用量試験）では、5,000mg/kg（原薬）が 24 時間密閉塗布された。死亡は認められなかったが、雄では 5 例中 1 例に体重減少が認められた。LD₅₀ 値は 5,000mg/kg を超えるものと推定された。

マウス経口投与試験では、50、200、500、700mg/kg が投与された。200mg/kg 以上の投与により雌雄で自発運動の低下がみられ、投与後 30 分から 2 日までに死亡（200mg/kg 群：雄 1/5 例、500mg/kg 群：雄 2/5 例・雌 3/5 例、700mg/kg 群：雌雄各 5/5 例）が認められた。LD₅₀ 値は 403mg/kg と推定された。

マウス腹腔内投与試験では、50、200、500、700、1,000mg/kg が投与された。200mg/kg

以上の投与により雌雄で自発運動の低下、500mg/kg 以上の投与により投与後 30 分から 1 日に死亡（500mg/kg 群：雌雄各 1/5 例、700mg/kg 群：雄 3/5 例、1000mg/kg 群：雌雄各 3/5 例）が認められた。LD₅₀ 値は 879mg/kg と推定された。

ラット経口投与試験では、1,000、2,000、3,000mg/kg が投与された。1,000mg/kg 以上の投与により雌雄で自発運動の低下がみられ、投与後 12 日までに死亡（1,000mg/kg 群：雌 1/5 例、2,000mg/kg 群：雌雄各 4/5 例、3,000mg/kg 群：雄 5/5 例・雌 3/5 例）が認められた。LD₅₀ 値は 1665mg/kg と推定された。

ラット腹腔内投与試験では、300、900、1,500mg/kg が投与された。300mg/kg 以上の投与により投与後 2 日から 5 日に死亡（300mg/kg：雌 1/5 例、900mg/kg：雌雄各 6/10 例、1,500mg/kg：雌雄各 4/5 例）が認められた。LD₅₀ 値は 763mg/kg と推定された。

ラット皮下投与試験では、5、10、20、30、100mg/kg が投与された。20mg/kg 以上の投与により痙攣、20 及び 30mg/kg 投与により虚脱（雌）が認められ、投与後 5 日までに死亡（20mg/kg 群：雌 1/5 例、30mg/kg 群：雄 1/5 例・雌 4/5 例、100mg/kg 群：雌雄各 5/5 例）が認められた。最小致死量は 20mg/kg と推定された。

サル経口投与試験（漸増法）では、1、2、4、6、8、20、60、100、200mg/kg が、2 日又は 3 日間隔（最終投与時のみ 10 日間隔）で投与量を増加させる漸増法により投与された。死亡は認められなかった。最小致死量は 200mg/kg を超えるものと推定された。

サル静脈内持続投与試験（漸増法）では、2、4、8mg/kg（1.5mL/分、1.5mg/mL）が、72 時間間隔で投与量を増加させる漸増法により投与された。雌雄ともに 8mg/kg 投与中に動物の一般状態が悪化したため、屠殺した。最小致死量は 8mg/kg と推定された。

サル静脈内急速投与試験（漸増法）では、1.5、2.25、3、4、5、6mg/kg（20mL/分）が、5 日又は 6 日間隔で投与量を増加させる漸増法により投与された。死亡例は認められなかった。最小致死量は 6mg/kg を超えるものと推定された。

(2) 反復投与毒性試験

マウス 4 カ月間反復経皮投与試験では、0.4、0.8、1.5、2.5mg/kg/day（0.1 又は 1%クリーム（U-2e 系））が、除毛した背部皮膚に週 3 回開放塗布された。投与部位皮膚の紅斑等が対照（基剤）群を含む全群で認められた。また、皮膚刺激性（紅斑及び浮腫）を Draize 法の評価基準を基にスコア化した結果、1.5mg/kg/day 以上の投与により皮膚刺激性スコアの増加が認められたが、投与 13 週以降、投与期間に依存した皮膚刺激性の増悪は認められなかった。病理組織学的検査では、対照群を含む全群で投与部位皮膚の過角化及び不全角化が認められた。過角化、不全角化及び炎症の程度をスコア化（組織学的刺激性スコア）した結果、0.4mg/kg/day 投与による組織学的刺激性スコアは対照群と同程度であったが、0.8mg/kg/day 以上（雌は 1.5mg/kg/day 以上）の投与により組織学的刺激性スコアの軽度な増加が認められた。以上の成績より、本試験の無毒性量は 0.4mg/kg/day と推定された。

ラット 4 カ月間反復経皮投与試験では、0.5、1、2.5mg/kg/day (1 又は 5% クリーム (U-2e 系)) が、除毛した背部皮膚に週 3 回開放塗布された。すべての薬物投与群で投与部位皮膚の強度の紅斑、軽度から中等度の浮腫等が認められた。これらの変化のうち、投与部位皮膚の紅斑 (軽度) 及び表皮剥離は対照 (基剤) 群においても認められた。すべての薬物投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。血液学及び血液生化学的検査では、すべての薬物投与群の雌雄で血糖値の低下、雄ではすべての薬物投与群で分葉核好中球比率の増加等が認められた。また、雌では 1mg/kg/day 以上の群で分葉核好中球比率の増加等が認められた。器官重量ではすべての薬物投与群の雄で脾臓比重量の増加が認められた。また、剖検ではすべての薬物投与群の雌雄で投与部位皮膚の異常 (痂皮等) に加え、上腕リンパ節の肥大が認められた。病理組織学的検査では、すべての薬物投与群で投与部位皮膚における表皮の潰瘍等が認められた。上記の所見以外では、すべての薬物投与群で上腕リンパ節等のリンパ球増生が認められた。以上の成績より、本試験の無毒性量は 0.5mg/kg/day 未満と推定された。

ラット 28 日間反復経口投与試験では、0.2、1、40mg/kg/day が投与された。40mg/kg/day 群の雄に本薬による死亡が認められた。40mg/kg/day 投与により雌雄で流涎等が、雄で体重増加抑制等、雌で白血球数の増加等が認められた。以上の成績より、本試験の無毒性量は 1mg/kg/day と推定された。

ラット 26 週間反復経口投与試験では、1、3、10、30mg/kg/day が投与された。30mg/kg/day 群について、死亡又は瀕死期屠殺動物が多く認められたため、雄は 14 週、雌は 18 週で投与が終了され、解剖された。3mg/kg/day 以上の投与により、雌雄で死亡又は瀕死期屠殺例が認められた。また、流涎等が認められた。病理組織学的検査においてリンパ節におけるリンパ球の増生等が認められた。加えて、雄で白血球数の増加等、雌で A/G 比の減少が認められた。10mg/kg/day 以上の投与により、雌雄で摂餌量の減少等が認められた。また、病理組織学的検査において、肝臓等におけるリンパ球浸潤等が認められた。加えて、雄で体重増加抑制等が認められた。30mg/kg/day の投与により、甲状腺・卵巣の単核細胞浸潤等が認められた。上記以外にも諸器官における免疫系細胞の増生等の全身性の変化が認められた。投与期間中に認められた変化は 4 週間の休薬により、回復又は回復傾向を示した。以上の成績より、本試験の無毒性量は 1mg/kg/day と推定された。

サル 28 日間反復経口投与試験では、3、10、30、100mg/kg/day が投与された。30mg/kg/day 以上の投与により、雌に死亡又は瀕死期屠殺例が認められた。100mg/kg/day 投与群の生存例についても、一般状態悪化のため、投与 21 日に屠殺した。その他、30mg/kg/day 以上の投与により、雌雄で嘔吐等が認められた。以上の成績より、本試験における無毒性量は 10mg/kg/day と推定された。

サル 26 週間反復経口投与試験では、0.5、3、10、20mg/kg/day が投与された。10mg/kg/day 以上の投与により、雌雄に死亡又は瀕死期屠殺例等が認められた。20mg/kg/day 投与に

より、雌雄で腋窩リンパ節の腫脹等、雌で骨髓中の赤芽球系細胞の成熟異常が認められた。上記の所見に加えて、諸器官における免疫系細胞の増生等の全身性変化が認められた。投与期間中に認められた変化は8週間の休薬により、回復又は回復傾向を示した。以上の成績より、本試験の無毒性量は3mg/kg/dayと推定された。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、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、げっ歯類の骨髓細胞を用いる染色体異常試験及びマウス優性致死試験が実施され、いずれの結果も陰性と考えられた。

(4) がん原性試験

マウス 24 カ月間反復経皮投与試験では、0.45、1.14、4.5mg/kg/day (0.03、0.075、0.3% クリーム (U-2h 系)) が、週 3 回、除毛した背部皮膚に開放塗布された。病理組織学的検査の結果、腫瘍性病変として、雄の高用量群での肝細胞腺腫及び肝細胞腺癌の発現頻度は自然発生の変動範囲内であったが、肝細胞腺腫の増加、肝細胞腺癌の増加傾向及び両者を併せた肝臓腫瘍 (肝細胞腺腫 + 肝細胞腺癌) の増加が認められた。なお、本薬の経皮吸収について本試験の中で別途検討した結果、密閉塗布では投与後 24 時間で投与量の約 25% が体内に吸収されたのに対し、開放塗布では約 80% が吸収されており、開放塗布では本薬の経口摂取の可能性も考えられた。

ラット 24 カ月間反復経口投与試験では、雄では 1、2、4mg/kg/day、雌では 2、4、8mg/kg/day が週 2 回投与された。また、雌雄それぞれに 4mg/kg/day を連日投与する群が設定された。肝臓等の腫瘍性病変について詳細な検討が行われた結果、本薬は催腫瘍性を示さないものと考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験

ラット経口投与による胚・胎児発生に関する試験では、1、5、20mg/kg/day が投与された。母獣 (F₀) への影響として、5mg/kg/day 以上の投与により体重増加抑制等が認められた。胎児 (F₁) への影響として、20mg/kg/day 投与により胎児体重の減少傾向及び吸収胚数の増加傾向が認められた。骨格検査の結果、20mg/kg/day 投与により、中手骨等の骨化遅延等が増加した。母獣への影響により胎児の骨化遅延を引き起こすことが知られているが、本試験でも母獣 (F₀) で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められており、これらの変化は母獣 (F₀) への影響を反映したものであると推察された。以上の成績より、親世代動物に対する一般毒性学的無毒性量は 1mg/kg/day、親世代動物の生殖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。

ウサギ静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験では、0.5、1、2mg/kg/day が投与された。母獣（F₀）観察の結果、2mg/kg/day 投与により振戦等が認められ、攣縮が増加した。その他、本薬によると思われる影響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無毒性量は 1mg/kg/day、親世代動物の生殖、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では、1.5、3、6mg/kg/day が投与された。雄親動物（F₀）では 6mg/kg/day 投与により死亡又は瀕死期屠殺例が認められた。また、3mg/kg/day 以上の投与により体重増加抑制等が認められた。剖検では 3mg/kg/day 以上の投与により縦隔リンパ節の肥大等が認められた。病理組織学的検査において、3mg/kg/day 以上の投与により腸間膜リンパ節のリンパ濾胞の肥大等が認められた。雌親動物（F₀）では 3mg/kg/day 以上の投与により体重増加抑制等が認められた。帝王切開母獣（F₀）では、6mg/kg/day 投与により胎児体重の減少傾向が認められた。剖検の結果、3mg/kg/day 以上の投与により頸部リンパ節肥大等が認められた。胎児（F₁）では、骨格検査の結果、6mg/kg/day 投与により舌骨の未骨化等の増加傾向がみられた。その他、本薬によると思われる影響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無毒性量は 1.5mg/kg/day、親世代動物の生殖に関する無毒性量は 6mg/kg/day、次世代動物の発生に関する無毒性量は 3mg/kg/day、次々世代動物の発生に関する無毒性量は 6mg/kg/day と推定された。

(6) 局所刺激性試験

ウサギ皮膚一次刺激性試験では、5%クリーム（U-2d 系）及び基剤クリームともに極く軽度の皮膚一次刺激性を有するものと推察された。

ウサギ皮膚 10 日間累積刺激性試験（U-2e 系及び U-2h 系の比較試験）では、両製剤は軽度から中等度の皮膚刺激性を有するものと推察され、その程度は投与 8 日以降、増強されることなく、また両製剤間の違いはないものと考えられた。

ウサギ皮膚 10 日間累積刺激性試験（製造後 1 カ月及び 41 カ月の U-2e 系の比較試験）では、皮膚刺激性に違いはないものと推察された。

ラット腔粘膜刺激性試験では、1 及び 5%クリーム（U-2h 系）群で腔上皮下の単核細胞浸潤が認められた。加えて、5%クリーム群で脾臓重量の増加及び脾臓のリンパ球増生が認められ、腔粘膜吸収に基づく全身への影響が示唆された。腔上皮下の単核細胞浸潤、脾臓の重量増加及びリンパ球増生については、本薬の薬理作用を反映したものと推察された。以上の成績より、1 及び 5%クリーム群で腔組織局所における本薬の薬理作用が認められたが、腔上皮下の単核細胞浸潤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では、1 及び 5%クリーム（U-2h 系）群で極く軽度から軽度の腔粘膜刺激性がみられ、基剤クリーム群で極く軽度の刺激性が認められた。以上の成

績より、1 及び 5%クリーム群は軽度の腔粘膜刺激性を有するものと推察された。

ウサギ及びサル眼粘膜刺激性試験では、5%クリーム（U-2h 系及び U-2e 系）は軽度で一過性の眼粘膜刺激性を有するものと推察された。

モルモット皮膚光一次刺激性試験では、1、3、5%クリーム（U-2e 系）及び基剤クリームに皮膚光一次刺激性はないものと推察された。

（7）その他の毒性試験

モルモット皮膚光感作性試験では、1 及び 5%クリーム（U-2e 系）に皮膚光感作性はないと推察された。

モルモット皮膚感作性試験では、原薬及び 5%クリーム（U-2d 系）に皮膚感作性はないと推察された。

＜機構における審査の概略＞

機構は、マウス、ラットの経皮反復投与試験の投与期間は 4 カ月であり、本薬の臨床使用における最大投与期間（16 週間）を考慮すると、より長期の投与期間での評価が必要となることから、投与期間を 4 カ月とした妥当性、非げっ歯類で経皮反復投与試験を実施していないこと、及びウサギの局所刺激性試験では、皮膚累積投与は 10 日間であり、臨床使用よりもはるかに短期間であることを踏まえ、局所刺激性の総合的な評価についての説明を申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。マウス、ラットの反復経皮投与試験の投与期間の妥当性について、本剤の臨床投与経路である経皮投与による反復投与試験は、本薬の臨床投与期間（最大 16 週間）を充足する 4 カ月を投与期間と設定して実施した。その結果、マウス 4 カ月間経皮投与試験では、投与部位皮膚の紅斑、浮腫、表皮剥離及び痂皮が認められ、皮膚刺激性スコア（紅斑）が用量に依存して上昇した。一方、これらの変化は、投与 13 週以降増悪することはなく、試験終了時まで同程度の変化で推移した。また、マウス 18 カ月間及び 24 カ月間経皮投与がん原性試験における本薬投与群の皮膚所見としては、紅斑の発現例数の増加が認められたのみであった。これらのことから、マウスでは、本薬の反復経皮投与による皮膚の変化は、投与 13 週までに定常状態に達していたと考えられた。また、ラット 4 カ月間反復経皮投与試験では、強度の紅斑、軽度～中等度の浮腫、表皮剥離、亀裂、痂皮などが本薬投与群のほとんどの動物にみられ、ラットでは、本薬投与による著しい皮膚の損傷が確認された。以上から、本薬のげっ歯類を用いた反復経皮投与試験の投与期間は 4 カ月であったが、マウスでは皮膚の変化が定常状態に達するまで、ラットでは著しい皮膚損傷が発現するまで投与されたことから、投与期間を延長した反復経皮投与試験を新たに実施しなくても、本薬の皮膚毒性の評価はできたと判断した。特にラット 4 カ月間投与試験では、投与部位に著しい皮膚の損傷が観察されたことから、本薬をヒトに適用するにあたっては本薬の皮膚刺激性には十分な注意

を払う必要があることが判明した。したがって、非げっ歯類を用いた反復経皮投与試験を実施しても新たな毒性情報が得られる可能性は低いと考え、当該試験を実施しなかった。なお、サル 28 日間及び 26 週間経口投与試験を実施し、非げっ歯類における本薬の全身毒性を評価した。また、げっ歯類における全身毒性は、ラット 28 日間及び 26 週間経口投与試験により評価した。

さらに、マウス及びラット 4 カ月間投与試験に加えて、皮膚刺激性試験に多用されているウサギを用いた皮膚 10 日間累積刺激性試験を 2 試験実施した結果、紅斑及び浮腫及び痂皮、表皮剥離又は表皮弛緩が認められたことから、ウサギにおける皮膚刺激性は評価できたと判断した。さらに、マウスでは皮膚の変化が定常状態に達するまで、ラットでは著しい皮膚毒性が発現するまで本薬が投与されたことから、より長期の投与による本薬の皮膚刺激性については、げっ歯類を用いた反復経皮投与試験により評価できたものと判断した。以上、本薬の局所刺激性については、ウサギを用いた 10 日間皮膚累積刺激性試験、及びげっ歯類を用いた 4 カ月間反復経皮投与試験を実施することで総合的に評価可能であったものと考えられた。

以上、機構は申請者の回答を了承し、毒性に関する申請者の考察は妥当なものであると判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学的試験成績の概要

<提出された資料の概要>

今回の申請に際し、該当する試験は実施されていないが、海外臨床試験で用いられた 5%クリーム複数の処方（U-2d、U-2e 及び U-2h 処方）の生物学的同等性について、品質、非臨床及び臨床試験成績から検討した結果が提出された。

1) 品質及び非臨床試験結果

臨床試験で用いられた処方（「2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料（1）製剤設計について」の項、参照）に含まれるすべての成分は国内において添加物として医薬品や化粧品に汎用されている成分である。

U-2d と U-2e 処方の差異は皮膚刺激性のない████████とされているキサンタンガムの有無のみである。また、U-2e と U-2h での処方の差異は、████████の含量（キサンタンガム）、████████の含量（イソステアリン酸）、及び████████の種類であり、イソステアリン酸は軽度の刺激性を有するが両処方における含量（███%及び███%）の差は小さいため U-2e 処方と U-2h 処方の刺激性に違いはないと考察されている。

また、放出試験、サイトカイン産生促進試験、10 日間皮膚累積刺激性試験の結果を U-2e 及び U-2h 処方ではけると同程度であった。

2) 臨床試験成績

U-2d 処方と U-2e 処方、同一の用法・用量で実施された比較可能な臨床試験は実施されていないため、U-2e 処方と U-2h 処方について、個々の臨床試験成績に基づき比較考察が行われている。

健康被験者を対象とした臨床試験（試験番号 1213-IMIQ、1160-IMIQ、1212-IMIQ、1161-IMIQ、1214-IMIQ、1102-IMIQ）において、U-2e 処方と U-2h 処方での皮膚刺激性及び ^{14}C 標識した本薬の皮膚吸収性に差は認められなかった。尖圭コンジローマ患者を対象とした臨床試験（試験番号 1004-IMIQ (U-2e 処方)、1109-IMIQ (U-2h 処方)、1110-IMIQ (U-2h 処方)) において、疣贅完全消失率、疣贅再発率、疣贅完全消失までの時間を比較したところ、U-2h 処方の試験での疣贅完全消失率は低かったものの（U-2e 処方：男性 33%、女性 72%、U-2h 処方：男性 15%、女性 49%）、両処方間で疣贅再発率（U-2e 処方：男性 6%、女性 19%、U-2h 処方：男性 15%、女性 10%）、疣贅完全消失までの時間（U-2e 処方：男性 12 週、女性 8 週、U-2h 処方：男性 12 週、女性 10 週）については、処方による大きな差は認められなかった。疣贅完全消失率における処方間での差については、患者の罹患期間及び疣贅面積あたりの薬剤塗布量の違い等、処方以外の要因が考えられた。また、局所皮膚反応及び塗布部位反応の発現率には、処方間でばらつきが認められたが、処方の違いに起因するような一定の傾向は認められなかった。

以上より、処方間で皮膚刺激性に差はなく、また有効性及び安全性に及ぼす影響は、ほとんどないと考察されている。

<機構における審査の概略>

機構は、疣贅完全消失率など処方間で相違が認められており、上記の比較成績を以て、処方の相違が有効性及び安全性に及ぼす影響がほとんどないと結論することは困難と考える。しかしながら、今般申請された U-2e 処方は、①国内臨床試験に使用された製剤であること、②海外において市販後の使用成績が集積されていることから、U-2e 処方を本邦における申請処方として選択することに大きな問題はないと考える。

また、以下の記載においては、本稿では 5%クリーム製剤（U-2d 処方、U-2e 処方及び U-2h 処方）を 5%製剤、1%クリーム製剤（U-2c 処方及び U-2f 処方）を 1%製剤と記す。（各臨床試験において使用された処方については、「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項の臨床試験一覧の表、参照。）

(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された資料の概要>

本薬並びに代謝物である S-26704 及び S-27700 の薬物動態を明らかにする目的で、ヒト血漿たん白結合試験、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験、薬物相互作用試験、並びに健康被験者及び尖圭コンジローマ患者を対象とした臨床薬物動態試験が実施された。また、尖圭コンジローマ患者を対象とした臨床薬理試験が実施され、作用機序に関する検討がなされた。

国内で実施された臨床薬物動態試験は、健康被験者を対象とした 7 日間反復塗布安全性試験 (MTD39-32MAN14) 及び尖圭コンジローマ患者を対象としたパイロット試験 (MTD39-32EGW21) の成績が評価資料として提出された。なお、これらの臨床試験では、海外の承認処方である U-2e 処方が採用された。

海外で実施された臨床試験は、尖圭コンジローマ患者を対象とした本剤の経皮吸収性試験 (1253-IMI Q)、健康被験者を対象とした ¹⁴C 標識した 5% 製剤 (U-2e 及び U-2h 処方) の経皮吸収性試験 (1214-IMI Q 及び 1102-IMI Q)、尿中の代謝物探索試験 (R-837-DM-62) の成績が参考資料として提出された。

経皮投与以外の投与経路による試験として、国内で健康成人男性を対象とした本薬経口投与時の薬物動態試験 (R-837-JP-001)、海外で健康成人男性を対象とした本薬経口投与時の相対的生物学的利用率の評価試験 (R-837-018-01) の成績が参考資料として提出された。また、申請処方と異なる処方を用いた経皮投与試験として、海外で健康被験者を対象とした 1% 製剤 (U-2c 処方) 及び 5% 製剤 (U-2d 処方) の 7 日間反復塗布安全性検討試験 (R-837T-003-01 及び R-837T-008-01)、海外で尖圭コンジローマ患者を対象とした 5% 製剤 (U-2h 処方) の経皮吸収性試験 (1103-IMI Q) 及び本薬 5% ゲル (U-1c 処方) の抗ウイルス検討評価試験 (R-837T-001-01) の成績が参考資料として提出された。

(1) 国内試験

1) 健康成人被験者における薬物動態試験(試験番号 MTD39-32MAN14、評価資料<2001 年■月～■月実施>、U-2e 処方使用)

健康成人 20 例 (24～34 歳男性 10 例、23～33 歳女性 10 例) を対象に、5% 製剤 0.25mL (本薬として約 12mg) を背部に 1 回 20 時間、7 日間反復塗布時の薬物動態及び安全性が検討された。血清中本薬濃度は、塗布後 4、7 及び 9 日目の測定において、試験期間を通じて 20 例中 5 例に検出されたが (範囲 52～99pg/mL)、15 例ではすべての測定時点で定量下限 (50pg/mL) 未満であった。S-26704 及び S-27700 の血清中濃度はいずれの被験者においてもすべての時点で定量下限 (50pg/mL) 未満であった。なお、尿中に排泄された本薬、S-26704 及び S-27700 の本薬 1 日塗布量に対する 1 日の排泄率の最高値は、それぞれ 0.0051%、0.0096% 及び 0.0017% であった。

2) 尖圭コンジローマ患者における薬物動態試験(試験番号 MTD39-32EGW21、評価資料<20■年■月～20■年■月実施>、U-2e 処方使用)

日本人成人尖圭コンジローマ患者 9 例（30～47 歳男性 5 例、26～29 歳女性 4 例）を対象に、5%製剤を疣贅面積に応じて 1 日 1 回 6～10 時間、週 3 回、最大 16 週間塗布時の薬物動態及び安全性が検討された。血清中本薬濃度は 9 例中 4 例で検出されたが（範囲 77～344pg/mL）、5 例ではすべての測定時点で定量下限未満であった。S-26704 及び S-27700 の血清中濃度は全被験者で定量下限未満であった。5%製剤塗布期の尿中本薬は 9 例中 6 例（範囲 123～50173pg/mL）、S-26704 は 9 例中 7 例（範囲 227～6921pg/mL）、及び S-27700 は 9 例中 5 例（範囲 146～1350pg/mL）で検出されたが、経過観察期における本薬、S-26704 及び S-27700 濃度は、いずれも尿中及び血清中で定量下限（尿中：100pg/mL、血清中：50pg/mL）未満であった。なお、治療期間中の本薬の尿中及び血清中濃度は患者間のばらつきが大きく、性差は認められなかった。

3) 健康成人男性における経口投与試験（試験番号 R-837-JP-001、参考資料＜19■■年■■月～19■■年■■月実施＞）

日本人健康成人男性（20～30 歳）を対象に、本薬 50、100、150 及び 200mg を各群 6 例に絶食下で、カプセルにて単回経口投与時の薬物動態及び安全性が検討された。血清中本薬濃度は個体差が大きく、その C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ には 150mg 以上の用量で投与量比以上の増加が見られたものの、100mg までは投与量にほぼ比例した増加を示した。S-26704 及び S-27700 の血清中濃度は本薬濃度に比較して低く、その C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加に伴い増大した。また、各投与量の S-26704 の尿中排泄率は、本薬及び S-27700 と比較して高値を示したが、これら 3 成分の尿中排泄率の合計は、投与量の 4% 未満であった。

(2) 海外試験

1) 健康被験者における薬物動態試験（試験番号 1214-IMIQ、参考資料＜19■■年■■月～■■月実施＞、U-2e 処方使用）

健康成人男女各 3 例（21～50 歳）の前腕部に ^{14}C 標識した 5%製剤 0.1mL（本薬として約 5mg）を 8 時間塗布時の薬物動態及び安全性が検討された。塗布開始後 1～48 時間の 12 時点における血清中放射能濃度は、すべて定量下限（1ng eq./mL）未満であった。尿中放射能濃度がバックグラウンドレベルに低下した時点（最大で塗布後 22 日）までの尿及び糞中放射能排泄率の平均値は、塗布放射エネルギーのそれぞれ 0.3%及び 0.1%であったことより、経皮吸収率の平均値は塗布量の 0.4%であった。なお、放射能回収率は 91.5%であった。

2) 尖圭コンジローマ患者における薬物動態試験（試験番号 1253-IMIQ、参考資料＜19■■年■■月～19■■年■■月実施＞、U-2e 処方使用）

男女患者各 6 例（18～59 歳）を対象に、5%製剤を疣贅面積に応じて 1 日 1 回 6～10

時間、週 3 回、最大 16 時間塗布時の薬物動態及び安全性が検討された。血清中本薬濃度の $C_{\max}$ の平均値は投与期間を通じてほぼ一定であったが、患者間で大きなばらつきが認められた（範囲 68～1983pg/mL）。 $t_{1/2}$ の平均値は、塗布開始日、塗布期 4 週及び 16 週において、それぞれ 7.7、15.6 及び 17.8 時間であった。皮下投与時との比較により算出された本薬塗布時の相対的生物学的利用率の平均値は約 9%であった。血清中本薬濃度の薬物動態パラメータの詳細を以下に示す。なお、試験期間中の本薬、S-26704 及び S-27700 の各塗布量に対する尿中排泄率の合計は、男性 0.11%、女性 2.41%であり、女性は男性に比べて、尿中排泄率の合計が高かったが、個体間のばらつきが大きかった。

	測定時期	t _{1/2} (h) ^a		t _{max} (h) ^a		C _{max} (pg/mL) ^a			AUC _{0-t} ^a (pg·h/mL)		相対的生物学的 利用率 ^{a,b}		
						平均値 ^{a)}	最小値	最大値					
男性	開始日	10.6	(1)	17±11.1	(5)	200±160.6	(5)	76	453	3342±2969.7	(5)	0.047	(1)
	4 週	17±7.8	(4)	13±11.3	(6)	587±655.7	(6)	185	1903	6393±2444.0	(6)	0.090±0.0	(4)
	16 週	18	(2)	12± 8.8	(4)	247±160.7	(4)	79	419	5153±5043.1	(4)	0.156	(2)
女性	開始日	6.2	(2)	9± 2.4	(4)	714±863.2	(4)	149	1983	8072±8433.0	(4)	0.099	(2)
	4 週	8	(1)	10± 2.3	(6)	286±321.2	(6)	70	918	4255±3822.5	(6)	0.112	(1)
	16 週	17	(2)	5± 3.0	(4)	416±497.7	(4)	68	1141	6528±8127.5	(4)	0.010	(2)
全症例	開始日	7.7±3.36	(3)	14± 9.1	(9)	428±604.5	(9)	76	1983	5444±6106.9	(9)	0.082±0.030	(3)
	4 週	15.6±8.0	(5)	11± 8.0	(12)	437±516.7	(12)	70	1903	5324±3256.4	(12)	0.094±0.0	(5)
	16 週	17.8±13.74	(4)	8± 6.9	(8)	331±354.2	(8)	68	1141	5840±6304.8	(8)	0.083±0.1	(4)

a：算出可能なパラメータの平均値又は平均値±標準偏差 被験者数：(n)

b：30mg 皮下投与時（参考資料 試験番号 R-837-018-01）に対する塗布時の相対的生物学的利用率：

相対的生物学的利用率＝（塗布時の被験者毎の $AUC_{0-\infty}$ ／本薬塗布量）／（皮下投与時の $AUC_{0-\infty}$ の平均値／本薬皮下投与量）

3) 健康被験者における薬物動態試験（試験番号 1102-IMI-Q、参考資料＜19■■年■■月～19■■年■■月実施＞）

18～42 歳の健康被験者（男性 4 例、女性 3 例）の前腕部に ^{14}C 標識した 5%製剤 0.1mL（本薬として約 5mg）を 8 時間塗布時の薬物動態及び安全性が検討された。塗布開始後 1～48 時間の血清中放射能濃度は、すべての時点で検出されなかった。尿中放射能濃度がバックグラウンドレベルに低下した時点（最大で塗布後 10 日）までの尿及び糞中放射能排泄率の平均値は、塗布放射能量のそれぞれ 0.1%及び 0%であったことより、経皮吸収率の平均値は塗布量の 0.1%であった。塗布具、残余薬剤の除去に用いた綿棒、ガーゼ及び角質層から、各々塗布量の 12.4%、6.7%、77.7%及び 0.5%の放射能が回収され、それらを含めた総放射能の回収率は 97.4%であった。

4) 健康被験者における経口投与時の相対的生物学的利用率の検討試験（試験番号 R-837-018-01、参考資料＜19■■年■■月～■■月実施＞）

男性健康被験者 16 例（19～63 歳）を対象に、本薬 100mg を絶食下又は高脂肪食を摂取した後、単回経口投与時の薬物動態及び本薬 30mg を上腕部に絶食下单回皮下投与時の薬物動態及び安全性が検討された。各投与は 3 期クロスオーバー法により実施さ

れた。血清中本薬濃度に関する薬物動態パラメータを下表に示す。絶食下又は高脂肪食摂取後に単回経口投与時の $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 673、668 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ であり、皮下投与時の $AUC_{0-\infty}$ との比から算出された相対的生物学的利用率はいずれも 47% であった。

投与量	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	相対的生物学的利用率 (%)
100mg 経口投与 (絶食)	128±87	2.6±0.6	673±615	47
100mg 経口投与 (高脂肪食)	120±72	3.8±0.8	668±526	47
30mg 皮下投与 (絶食)	123±14	0.7±0.2	405±64	—

各群 n=16、算術平均値±標準偏差、—：算出されず

また、本薬、S-26704 及び S-27700 の尿中排泄率は、以下に示す通りであり、単回経口投与又は単回皮下投与時の本薬、S-26704 及び S-27700 の尿中排泄率 (%) の合計はいずれも本薬投与量の 3% 未満であった。

投与量	本薬	S-26704	S-27700	合計
100mg 経口投与 (絶食)	0.35±0.23 (8)	1.49±0.56 (16)	0.31±0.09 (15)	1.96±0.77 (16)
100mg 経口投与 (高脂肪食)	0.24±0.18 (7)	1.74±0.41 (16)	0.35±0.10 (15)	2.17±0.59 (16)
30mg 皮下投与 (絶食)	0.20 (1)	0.89±0.61 (15)	0.26±0.06 (3)	0.95±0.67 (15)

被験者数：(n)、算術平均値±標準偏差 (定量下限未満 (<100ng/mL) であった被験者を除く) 単位%

<機構における審査の概略>

本剤の体内動態は皮膚からの吸収過程 (角質層への移行及び貯留、角質下皮膚への浸透、循環血中への移行) が律速になると申請者は考察している。

機構は、損傷皮膚における経皮吸収については検討されていないが、疣贅部位に損傷を伴うような尖圭コンジローマ患者に対し、本剤を反復塗布時の本薬の吸収性の変化及び安全性への影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下の通り回答した。尖圭コンジローマ患者を対象とした 5% 製剤の臨床試験において、局所皮膚反応として糜爛 (発現率：国内 34.4%、海外 30.4%)、表皮剥離 (32.8%、22.6%) 等が比較的高頻度で認められていたことより、 $C_{\max}$ を比較することが可能であった海外臨床試験 (試験番号 1253-IMI) における 5% 製剤反復塗布時の吸収率の変化について検討した。その結果、糜爛等の損傷を伴う患者 (n=3) における塗布開始日、塗布期 4 週及び 16 週における $C_{\max}$ は、損傷を伴わない患者 (n=9) と比較していずれも明らかな上昇は認められなかった。当該試験における血清中本薬濃度の $C_{\max}$ の最大値 (1983pg/mL) は、ヒト末梢血単核球を用いた時の薬理作用発現濃度 (0.5 $\mu\text{g/mL}$) の約 1/250、また、日本人健康被験者に本薬を経口投与時の全身性を含む有害事象が認められなかった投与量 (50mg) での $C_{\max}$ (59ng/mL) の約 1/30 に相当する濃度であった。以上より、疣贅部位に損傷を伴う尖圭コンジローマ患者に本剤を塗布した場合にも、損傷を伴わない患者への塗布時と同様、全身性の有害事象を発現する可能性は低いものと推察された。また、疣贅部位に損傷を伴う尖圭コンジローマ患者に本剤を反復塗布した場合の安全性について、国内外の臨床試験成績 (試験番号 MTD39-32EGW22、1004-IMI、1109-IMI、

1110-IMI) から重度の癰爛等が発現した症例での全身性の有害事象を検討したところ、因果関係を否定できない全身性の有害事象として、鼻咽頭炎、倦怠感、頭痛及び悪寒が認められたが、頭痛が中等度であった以外はすべて軽度であった。したがって、疣贅部位に損傷を伴う尖圭コンジローマ患者における本剤の反復塗布時の全身的な安全性への影響は少ないものと考えられた。なお、損傷を伴う疣贅部位局所での安全性については、添付文書で注意喚起している。

機構は、損傷を伴う疣贅部位に 5%製剤を反復塗布した場合の血清中本薬濃度は、損傷を伴わない疣贅部位への塗布時と比較して大きく変化する可能性は低いことから、安全性について損傷の有無の影響は塗布局所以外ではほとんどないとする申請者の説明を了承した。また、本薬の尿中排泄率には男女差が認められたが（試験番号 1253-IMI）、投与期間を通じて尿中排泄率が最も高かった女性患者（症例番号 105）においても、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} が当該試験の男性患者 6 名と比較し明らかに高くなることはなかったことから、尿中排泄率の性差が本剤投与時の安全性の違いに影響する可能性は小さいと考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、有効性及び安全性の評価資料として、国内第Ⅱ相試験 2 試験（MTD39-32EGW21、MTD39-32EGW22）の成績が提出され、上記に加えて、安全性の評価資料として国内第Ⅰ相試験 2 試験（MTD39-32MAN11、MTD39-32MAN14）の成績が提出された。また、参考資料として、3M 社が実施し米国申請時に用いた 19 試験、投与経路の異なる 3 試験、特殊集団を対象として実施した 4 試験、尖圭コンジローマ患者を対象として臨床薬理又は薬物動態を検討した 2 試験、外科的療法との疣贅再発率比較試験 1 試験及びスリーエム ヘルスケア株式会社が国内で実施した経口投与試験 1 試験の計 30 試験の成績が提出された。

【評価資料】

試験の種類 試験番号	目的	対象	デザイン	用法・用量	登録症例数 (男性/女性)
単回貼布試験 MTD39-32MAN11	安全性	健康被験者	第Ⅰ相 ランダム化 部分盲検 基剤及び無塗布対照	1 回 48 時間 単回 5%製剤（U-2e 処方）、基剤クリーム、無塗布パッチを背部に貼布	19 (19/0)
反復塗布試験 MTD39-32MAN14	安全性 薬物動態	健康被験者	第Ⅰ相 ランダム化 部分盲検 並行群間 基剤対照	1 回 20 時間 連日 7 日間 5%製剤（U-2e 処方）、基剤クリーム 背部に塗布	30 (15/15)
パイロット試験 MTD39-32EGW21	安全性 有効性 薬物動態	患者	第Ⅱ相 ランダム化 二重盲検	1 日 1 回 6～10 時間 週 3 回 最大 16 週間	20 (12/8)

			並行群間 基剤対照	5%製剤（U-2e 処方）、基剤ク リーム 疣贅部位に塗布	
後期第Ⅱ相試験 MTD39-32EGW22	安全性 有効性	患者	第Ⅱ相 ランダム化 二重盲検 並行群間 基剤対照	1 日 1 回 6～10 時間 週 3 回 最大 16 週間 5%製剤（U-2e 処方）、1%製剤 （U-2f 処方）、基剤クリーム 疣贅部位に塗布	165 （76/89）

(1) 国内臨床試験

1) 国内第Ⅰ相単回貼布試験（試験番号 MTD39-32MAN11、添付資料 5.3.3.1-1、＜2001 年■月＞、公表論文なし）

健康成人男性 19 例を対象に、5%製剤単回貼布時の安全性を検討する目的で、基剤及び無塗布を対照とするランダム化部分盲検試験が国内 1 施設で実施された。用法・用量は 5%製剤パッチ、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。パッチ塗布量は、5%製剤約 27mg（本薬として約 1.4mg）であった。パッチ貼布部位の皮膚反応について、「本邦パッチテスト研究班による皮膚刺激性評価基準」に従い、貼布開始直前、治験薬除去 30 分後及び治験薬除去 24 時間後に皮膚刺激性が 6 段階で評価された。

総塗布例数 19 例が安全性解析対象とされた。皮膚刺激性に関し、5%製剤、基剤クリーム及び無塗布部位での皮膚反応は、治験薬除去後 30 分及び治験薬除去後 24 時間において、全例において、すべて「反応なし」（－）であり、いずれの部位も皮膚刺激指数は 0 であった。また、いずれの部位も貼布開始直前、治験薬除去後 30 分及び治験薬除去後 24 時間の皮膚反応陽性率は 0/19 例であった。

有害事象について、パッチ貼布部位の有害事象は認められなかった。また、パッチ貼布部位以外の有害事象は 15/19 例（78.9%）に 26 件認められた。重症度は、鼻咽頭炎の 1 例が中等度であったが、他はすべて軽度であった。いずれの有害事象も治験薬との因果関係なしと判定され、すべての事象において消失を確認した。また、有害事象による中止、死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

2) 国内第Ⅰ相反復塗布試験（試験番号 MTD39-32MAN14、添付資料 5.3.3.1-2、＜2001 年■月～2001 年■月＞、公表論文なし）

健康成人 30 例（男女各 15 例）を対象に、5%製剤反復塗布時の安全性及び薬物動態を検討する目的で、基剤を対照とするランダム化部分盲検並行群間試験が国内 1 施設で実施された。用法・用量は 5%製剤及び基剤クリームを 1 回 20 時間、7 日間反復塗布することとされ、1 回に 5%製剤 1 包 0.25mL（約 240mg、本薬として約 12mg）全量が塗布された。

総塗布例数 30 例（5%製剤群 20 例、基剤クリーム群（以下、基剤群）10 例）全例が

安全性解析対象とされた。

有害事象は、5%製剤群で 6/20 例（30.0%）に 11 件、基剤群で 8/10 例（80.0%）に 9 件認められた。いずれの有害事象も軽度であり、このうち因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）は、いずれも治験薬塗布部位以外で認められた。その内訳は、5%製剤群では軟便、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）増加（各 1 件）であり、基剤群では ALT 増加（2 件）、咳嗽及び軟便（各 1 件）であった。いずれも臨床的に問題となるものではなく、発現例においては症状の消失又は基準値に回復した。座位血圧、脈拍数、体温及び体重のバイタルサインにおいては、臨床的に問題となる変動は特に認められなかった。皮膚刺激性評価に関しては、全例において全判定時期で「反応なし」（－）であった。また、皮膚刺激性評価が（＋）以上である皮膚反応陽性率は両群において、全判定時期で 0%であった。なお、本試験期間中に有害事象による中止、死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。（薬物動態については「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項、参照）

3) 国内第Ⅱ相パイロット試験（試験番号 MTD39-32EGW21、添付資料 5.3.5.1-1、＜20 年 月～20 年 月＞、公表論文なし）

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を対象に、有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、基剤クリームを対照とするランダム化二重盲検多施設共同並行群間比較試験が国内 10 施設で実施された。用法・用量は 5%製剤及び基剤クリームを 1 日 1 回 6～10 時間（就寝前塗布）、週 3 回（1 日おきに 3 回塗布後、無塗布 2 日間をおく）、最大 16 週間、適量のクリームを塗布し、その後石鹸を用いて水洗し、クリームを除去することとされた。また、治験薬塗布期における完全消失例に対し、疣贅再発まで最大 12 週間の経過観察期が設定された。

総登録症例数は 20 例（5%製剤群 9 例＜男性 5 例、女性 4 例＞、基剤クリーム群（以下、基剤群）11 例＜男性 7 例、女性 4 例＞）であり、全例が有効性及び安全性評価対象とされた。

主要評価項目である治験薬塗布期における評価対象疣贅の完全消失率は、5%製剤群 77.8%（7/9 例）、基剤群 54.5%（6/11 例）であった。男女別では、男性の疣贅完全消失率は、5%製剤群 60.0%（3/5 例）、基剤群 42.9%（3/7 例）であり、女性では、5%製剤群 100%（4/4 例）、基剤群 75.0%（3/4 例）であった。副次評価項目である疣贅再発率は、全完全消失例 13 例（5%製剤群 7 例、基剤群 6 例）において、経過観察期中（12 週間）再発疣贅は認められず、5%製剤群及び基剤群の疣贅再発率はいずれも 0%であった。完全消失例（5%製剤群 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%製剤群及び基剤群で各々 6 週（4～10 週）及び 6 週（6～14 週）であり、疣贅完全消失までの期間は 2 群間で大きく異ならなかった。疣贅面積減少率

(中央値)は、5%製剤群では、治験薬塗布期2週で82.4%、8週以降は100%であった。基剤群では、治験薬塗布期2週で0%、8週で99.1%、14週以降は100%であった。

安全性について死亡例はなく、重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の発現率は、5%製剤群で88.9% (8/9 例)、基剤群で90.9% (10/11 例)であり、発現率の高かった有害事象は、5%製剤群で鼻咽頭炎と紅斑が各44.4% (4/9 例)、基剤群で紅斑が36.4% (4/11 例)、そう痒感と糜爛が各27.3% (3/11 例)であった。また、基剤群で重度のそう痒感が9.1% (1/11 例)に認められたが、これ以外は中等度又は軽度であった。発現した有害事象は、2例2件(口腔嚢胞、痔核)を除き治験薬塗布中又は塗布終了後に回復又は消失した。

治験薬との因果関係を否定できない有害事象(以下、副作用)の発現率は、5%製剤群で77.8% (7/9 例)、基剤群で81.8% (9/11 例)であった。このうち発現率の高かった副作用は、5%製剤群では紅斑が44.4% (4/9 例)、基剤群では紅斑が36.4% (4/11 例)、そう痒感及び糜爛が各27.3% (3/11 例)であった。基剤群での重度のそう痒感以外は中等度又は軽度であった。これらの副作用は治験薬塗布中又は塗布終了後に回復又は消失した。

臨床検査値の異常変動は、5%製剤群で33.3% (3/9 例)、基剤群で9.1% (1/11 例)に認められた。投与群ごとの異常変動の内訳は、5%製剤群で、尿中ブドウ糖陽性、好中球百分率増加、リンパ球百分率減少及び尿中蛋白陽性が各11.1% (1/9 例)、基剤群で、白血球数減少が9.1% (1/11 例)であった。副作用とされた臨床検査値の異常変動は、基剤群の白血球数減少のみであった。すべての異常変動は、経過観察期又は追跡調査時に基準値に回復したことが確認された。バイタルサイン(座位血圧、脈拍数、体温)において、試験期間を通じて臨床的に問題となる変化は認められなかった。

4) 国内後期第Ⅱ相試験(試験番号 MTD39-32EGW22、添付資料 5.3.5.1-2、<2004 年 月～2005 年 月>、公表論文なし)

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を対象(目標症例数 159 例、各群 53 例)に、1%製剤、5%製剤を最大16週間塗布時の有効性、安全性及び用量反応関係を検討する目的で、基剤クリームを対照とするランダム化二重盲検多施設共同並行群間比較試験が国内40施設で実施された。用法・用量は5%製剤、1%製剤及び基剤クリームを1日1回6～10時間(就寝前塗布)、週3回、最大16週間、適量のクリームを塗布し、その後石鹸を用いて水洗し、クリームを除去することとされた。

総登録症例数は165例(各群の登録症例は、5%製剤群で55例<男性26例、女性29例>、1%製剤群57例<男性25例、女性32例>及び基剤クリーム群(以下、基剤群)53例<男性25例、女性28例>)であり、それぞれ Full Analysis Set (以下、FAS 解析対象集団)とされ、安全性評価対象及び有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である治験薬塗布期における疣贅完全消失率と、用

量反応関係の検討に用いた Cochran-Mantel-Haenszel (CMH 検定、性別で調整) の結果を以下に示す。

治験薬塗布期における疣贅完全消失率 (FAS 解析対象集団)

性別	塗布群	例数	完全消失例数	完全消失率 (%)	両側 95%信頼区間		CMH 検定 p 値 ^a
					下限値	上限値	
全症例	基剤群	53	18	34.0	21.5	48.3	0.0050
	1%製剤群	57	23	40.4	27.6	54.2	
	5%製剤群	55	35	63.6	49.6	76.2	
男性	基剤群	25	6	24.0	9.4	45.1	0.0010
	1%製剤群	25	7	28.0	12.1	49.4	
	5%製剤群	26	18	69.2	48.2	85.7	
女性	基剤群	28	12	42.9	24.5	62.8	0.2363
	1%製剤群	32	16	50.0	31.9	68.1	
	5%製剤群	29	17	58.6	38.9	76.5	

a: 相関がないことを帰無仮説とし、順位スコアを用いた CMH 検定 (有意水準、両側 5%)。全症例については、性別で調整した。なお、男性及び女性の用量反応関係の解析は、開鍵後に探索的に実施した。

全症例の疣贅完全消失率については、用量反応関係が認められ、(p=0.0050、CMH 検定、性別で調整)、基剤群と 5%製剤群との差は 29.7%であり、有意差が認められた (p=0.0022、CMH 検定、性別で調整)。なお、開鍵後に計画し実施した性別ごとの探索解析において、用量反応関係は男性では認められたが、女性では認められなかった (p=0.0010 及び p=0.2363、CMH 検定)。

安全性について、治験薬塗布期における有害事象の発現率は、5%製剤群 90.9% (50/55 例、225 件)、1%製剤群 78.9% (45/57 例、133 件)、基剤群 71.7% (38/53 例、105 件) であった。副作用の発現率は、5%製剤群 83.6% (46/55 例、178 件)、1%製剤群 57.9% (33/57 例、85 件)、基剤群 58.5% (31/53 例、67 件) であった。以下に、発現率が 10% 以上であった有害事象を示す。

治験薬塗布期における発現率 10%以上の有害事象 (申請者作成)

有害事象	基剤群 (n=53)		1%製剤群 (n=57)		5%製剤群 (n=55)	
	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)	11	20.8	13	22.8	31	56.4
皮膚潰瘍 (糜爛)	5	9.4	4	7.0	22	40.0
投与部位擦過傷 (表皮剥離)	5	9.4	9	15.8	19	34.5
鼻咽頭炎	12	22.6	20	35.1	18	32.7
投与部位疼痛 (疼痛)	1	1.9	4	7.0	17	30.9
投与部位浮腫 (浮腫)	3	5.7	2	3.5	10	18.2
投与部位そう痒感 (そう痒感)	4	7.5	6	10.5	7	12.7
投与部位反応 (痂皮)	4	7.5	2	3.5	7	12.7
投与部位潰瘍 (潰瘍)	0	0.0	2	3.5	6	10.9
子宮頸部スミア異常	3	5.7	6	10.5	2	3.6

死亡例は認められず、重篤な有害事象の例数及び件数は、5%製剤群、1%製剤群、基剤群で、各々1例1件、1例2件であった。内訳は、5%製剤群で「上腕骨骨折」、1%製剤群で「ALT 増加及び B 型肝炎」、基剤群で「糖尿病」であり、いずれも因果関係は否

定された。申請者の医学専門家において医学的に重要と判断された有害事象（以下、重要な有害事象）の発現率は、5%製剤群 20.0%（11/55 例、23 件）、1%製剤群 1.8%（1/57 例、1 件）、基剤群 7.5%（4/53 例、5 件）であり、5%製剤群に認められた主な事象は、糜爛、疼痛、紅斑であった。いずれも因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象による中止例は 1 例 2 件（1%製剤群「ALT 増加及び B 型肝炎」）であり、重要な有害事象による中止例は 7 例 15 件（5%製剤群 5 例 13 件、基剤群 2 例 2 件）であった。5%製剤群の重要な有害事象による中止例は、すべてが塗布部位に発現した副作用（局所皮膚反応又は塗布部位反応）であり、男性 4 例、女性 1 例であった。これらの中止例はいずれも中等度から重度の糜爛が見られ、局所皮膚反応と塗布部位反応を伴った中止例は、3/5 例であった。5%製剤群の 5 例の重要な有害事象の消失までの日数（中央値）は、塗布終了後 29 日目（最小値～最大値：13～32 日目）であった。また、重要な有害事象による休薬例は 7 例 12 件（5%製剤群 5 例 9 件、1%製剤群 1 例 1 件、基剤群 1 例 2 件）であった。なお、休薬後塗布を再開することなく有害事象による中止に至った 1 例は中止例として取り扱った。5%製剤群の休薬例は、いずれも塗布部位に発現した副作用によるものであり、すべて男性であった。休薬回数は 2～7 回であり、前述の中止に至った 1 例を除き休薬後に塗布を再開した。これらの休薬例の 5/6 例で中等度から重度の糜爛が見られ、局所皮膚反応と塗布部位反応を伴った休薬例は、4/6 例であった。5%製剤又は 1%製剤を塗布した 6 例の休薬から塗布再開までの日数（中央値）は、9.5 日（最小値～最大値：7～20 日）であった。また、休薬後塗布を再開した全例で、疣贅完全消失又は治験薬塗布期 16 週まで塗布継続可能であった。

臨床検査値については、施設基準値に基づき、異常値の有無が判定された。臨床検査値の異常変動とされたのは、5%製剤群 23/55 例（41.8%）39 件、1%製剤群 24/57 例（42.1%）38 件、基剤群で 23/53 例（43.4%）30 件であり、このうち有害事象とされたのは、各々 12/55 例（21.8%）16 件、13/57 例（22.8%）20 件、13/53 例（24.5%）17 件であった。主な有害事象は、5%製剤群で、「白血球数増加」5/55 例（9.1%）5 件、「ALT 増加」3/55 例（5.5%）3 件であり、1%製剤群では、「白血球数増加」5/57 例（8.8%）5 件、「ALT 増加」4/57 例（7.0%）4 件であった。基剤群では、「LDH 増加」、「ALT 増加」、及び「尿中蛋白陽性」がそれぞれ 3/53 例（5.7%）3 件であった。副作用は、5%製剤群 7/55 例（12.7%）10 件、1%製剤群 8/57 例（14.0%）8 件、基剤群 6/53 例（11.3%）6 件であり、そのうち主な副作用は、5%製剤群では「ALT 増加」「白血球数増加」が各 3/55 例（5.5%）3 件、1%製剤群では「白血球数増加」3/57 例（5.3%）3 件であった。

臨床検査値における重篤な有害事象は、1%製剤群の 1 例 1 件「ALT 増加」のみであり、因果関係は否定された。重要な有害事象に該当する事象はなかった。重度の有害事象は 2 例 2 件（1%製剤群で ALT 増加、基剤群で尿中ブドウ糖陽性）であり、いずれも因果関係は否定された。

各観察時のバイタルサイン（座位血圧〔収縮期及び拡張期血圧〕、脈拍数、体温）に

ついて、有害事象は、5%製剤群 2/55 例 2 件、1%製剤群 1/57 例 1 件、基剤群 1/53 例 1 件であった。内訳は 5%製剤群で「血圧上昇（中等度）」、「発熱（軽度）」、1%製剤群で「心拍数増加（軽度）」、基剤群で「高血圧（中等度）」であった。基剤群の高血圧を除き、いずれの事象も因果関係は否定された。

【参考資料】

試験の種類 試験番号	対象	デザイン	用法・用量	登録症例数 (男性/女性)
標識体単回塗布試験 1214-IMIQA	健康被験者	第 I 相 非盲検	1 回 8 時間 単回 0.1mL の [¹⁴ C]5%製剤 (U-2e 処方) 前腕部に塗布	6 (3/3)
有害事象発現率：5/6 例 主な有害事象は頭痛 3/6 例 その他の有害事象：テープ貼布部位反応、発熱、関節痛、上気道感染（各 1 例） 副作用：頭痛（1 例）のみであった。 重篤な有害事象、臨床的に問題となるような有害事象及び臨床検査値の有意な変動はなし。				
経口及び皮下投与試験 R-837-018-01	健康被験者	第 I 相 ランダム化 非盲検 クロスオーバー	単回経口 100mg カプセル 絶食下又は高脂肪食摂取後 単回皮下 30mg 溶液 絶食下	20 (20/0)
有害事象発現率：絶食後 100mg 経口投与群、高脂肪食後 100mg 経口投与群及び絶食後 30mg 皮下投与群で、各々 33.3%（6/18 例）、50.0%（9/18 例）及び 47.1%（8/17 例）主な有害事象：頭痛（22.2%（4/18 例）、44.4%（8/18 例）、11.8%（2/17 例））、絶食後 100mg 経口投与群では、嘔気 16.7%（3/18 例、うち 2 例では嘔吐もあり） 有害事象発現率は、ほとんどが軽度であり、3 群間で有意差なし。 臨床検査値：異常変動無し バイタルサイン：各投与群において、事前検査値に比し、拡張期及び収縮期血圧の有意な低下及び体温の有意な上昇あり（3M 社により臨床的意義はなしと判定）。心拍数は変動なし。心電図上、投与後 24 時間の PR 間隔の延長あり（3M 社により臨床的意義なしと判定）。その他の心電図パラメータについて変動なし。				
経口投与試験 R-837-JP-001 ^c	健康被験者	第 I 相 単盲検 基剤対照	単回経口本薬 0、50、100、150、200mg 投与前 12 時間の絶食下	32 (32/0)
有害事象発現率：本薬 50mg 群 0/6 例、150mg 及び 200mg 群では 6/6 例 主な有害事象：頭痛、悪寒、嘔気及び嘔吐（用量依存性あり）。いずれも重篤ではなく、投与 48 時間後の観察までに無処置にて回復。 臨床検査値異常：軽微な変動があるものの、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判定。 バイタルサイン： 血圧；収縮期について、臨床的意義のある変動なし。拡張期については、150mg 群において、投与後 4～24 時間時点で投与前値に比して有意な低下がみられたが、3M 社により臨床的意義のある変動なしと判定。脈拍数は、本薬 200mg 群において、投与後 4～24 時間時点で増加し、すべての投与量との間に有意差が認められたが、体温の上昇に伴うものと考えられた。各投与群で体温の有意な上昇あり、特に本薬 200mg 群において上昇率大。				
臨床薬物動態試験 1253-IMIQA	患者	第 I 相 非盲検	1 日 1 回 6～10 時間 週 3 回 最大 16 週間 5%製剤 (U-2e 処方) 疣贅部位に塗布	12 (6/6)
有害事象発現率：41.7%（5/12 例） 主な有害事象：塗布部位反応 16.7%（2/12 例） 副作用：33.3%（4/12 例、塗布部位反応 2 例、頭痛、直腸障害各 1 例） 重度の副作用：塗布部位反応 1 例（転帰：持続） 死亡及び重篤な有害事象はなし。 臨床検査値異常：41.7%（4/12 例 5 件、コレステロール上昇 2 例、トリグリセライド上昇、血清カリウム上昇及び血小板減少各 1 例） バイタルサイン及び身体所見：3M 社により臨床的意義のある変動なしと判定。				
臨床薬理試験 1199-IMIQA	患者	第 I 相 ランダム化 二重盲検 並行群間	1 日 1 回 6～10 時間 週 3 回 最大 16 週間 5%製剤 (U-2e 処方)、基剤クリーム	22 (12/10)

		基剤対照	疣贅部位に塗布	
有害事象発現率：5%製剤群 81.3% (13/16 例)、基剤群 75.0% (3/4 例) 主な有害事象：塗布部位反応 (5%製剤群 68.8% (11/16 例)、基剤群 25.0% (1/4 例))、疣贅部位の紅斑において、5%製剤群と基剤群との間に有意差あり (5%製剤群 93.8% (15/16 例)、基剤群 25.0% (1/4 例))。紅斑の重症度別の発現率は、5%製剤群で、軽度 31.3% (5/16 例)、中等度 31.3% (5/16 例)、重度 31.3% (5/16 例)。重度の局所皮膚反応は、5%製剤群における疣贅部位の紅斑 (5 例)、浮腫 (1 例)、硬結 (1 例)。局所皮膚反応が原因の中止例は無かった。 臨床検査値異常：3M 社により臨床的意義のある変動はなしと判定。 バイタルサイン：3M 社により臨床的意義のある変動はなしと判定。				
反復塗布試験 R-837T-003-01 ^a	健康 被験者	第 I 相 非盲検	1 回 23 時間 連日 7 日間 1%製剤 (U-2c 処方) (本薬として 5、10、15 mg) を前腕部に塗布	30 (30/0)
有害事象発現率：5mg 群 60.0% (6/10 例)、10mg 群 50.0% (5/10 例)、15mg 群 60.0% (6/10 例) 主な有害事象：適用部位障害 14/30 例 (46.7%) (塗布部位反応 5/30 例 (16.7%)、テープ貼布部位反応 9/30 例 (30.0%)) 有害事象による中止例及び重篤な有害事象は認められなかった。 皮膚刺激性： 5mg 群；紅斑 (軽度) 1 例 10mg 群；紅斑 (軽度) 2 例、浮腫を伴う紅斑 (重度) 1 例 15mg 群；紅斑 (軽度) 3 例、紅斑 (中等度) 1 例、紅斑 (重度) 1 例 臨床検査値異常：3M 社により臨床的意義のある変動なしと判定。 バイタルサイン：体温の上昇 (37.5℃以上) が 8 例 (5mg 群 3 例、10mg 群 3 例及び 15mg 群 2 例) に認められたが、塗布量に相関性はなかったとされている。 心拍数及び心電図パラメータ：3M 社により臨床的意義のある変動なしと判定。				
反復塗布試験 R-837T-008-01 ^a	健康 被験者	第 I 相 非盲検	1 回 23 時間 連日 7 日間 5%製剤 (U-2d 処方) (本薬として 5、10、15、20、25mg) を前腕部に塗布	30 (30/0)
有害事象発現率：43.3% (13/30 例) (5mg 群 4/6 例、10mg 群 1/6 例、15mg 群 2/6 例、20mg 群 5/6 例、25mg 群 1/6 例) 主な有害事象：消化管障害 8/30 例 (26.7%、5 群間に有意差があるものの、用量依存性はなし。) その他の有害事象：塗布部位反応 2 例 (5mg 及び 25mg 群の各 1 例)、テープ貼布部位反応 1 例 (5mg 群 1 例)、不整脈 2 例 (5mg 群及び 20mg 群の各 1 例、20mg 群では心室性期外収縮が認められたため、塗布中止。中止後も心電図異常が認められたが、治験薬との因果関係は否定) 重篤な有害事象なし。 皮膚刺激性：水疱 (5mg 群 1 例)、紅斑 (軽度) 2 例 (5mg 群及び 15mg 群各 1 例)、10mg 群及び 25mg 群各 2 例において、わずかな紅斑が認められた。 臨床検査値異常：3M 社により臨床的意義のある変動なしと判定。 バイタルサイン：3M 社により臨床的意義のある変動なしと判定。 心拍数及び心電図パラメータ：3M 社により臨床的意義のある変動なしと判定。				
標識体単回塗布試験 1102-IMI ^Q ^a	健康 被験者	第 I 相 非盲検	1 回 8 時間 単回 0.1mL の [¹⁴ C]5%製剤 (U-2h 処方) 前腕部に塗布	7 (4/3)
有害事象発現率：6/7 例 (すべて軽度から中等度、薬物治療又は経過観察にて消失) 主な有害事象：テープ部位反応 4/7 例、頭痛 3/7 例 臨床検査値異常：有意な変動なし。 バイタルサイン：3M 社により臨床的意義のある変動なしと判定。				
経口投与試験 R-837-022-01	無症候性 HIV 陽性患者 d	第 I 相 非盲検 用量漸増	週 1 回、経口 用量漸増期：100mg カプセルを 1 週間ごと 100mg 用量増加 (最大 500mg)、最大 5 週間 用量維持期：最大耐量より低用量 (100mg カプセル又は 25mg カプセル) で 12 週間投与	12 (11/1)
<用量漸増期> 有害事象発現率：本薬 100mg 投与例、本薬 200mg 投与例及び本薬 300mg 以上投与例 (本薬 300mg：9 例、本薬 400mg：4 例、本薬 500mg：1 例) で、各々 42% (5/12 例)、83% (10/12 例) 及び 100% (14/14 例)。 主な有害事象：頭痛、発熱、疲労、倦怠 (感)、筋 (肉) 痛及び悪寒、めまい、嘔気、嘔吐 (200mg 群 4/12 例、300mg 群 2/9 例、400mg 群 1/4 例)、不安及びうつ病。 重篤な有害事象：200mg 群 2 例に、投与約 6 時間後に発熱と嘔吐を伴う低血圧が発現、各々 21 及び 48 時間より入院、点滴治療を受け、回復。その後、維持用量 (本薬 100mg) にて試験継続。				

臨床検査値異常：AST 上昇 7/12 例及び ALT 上昇 6/12 例（うち 3 例がグレード 3*）。いずれの変動も、用量維持期に、投与中止又は投与量の減量により、正常域又は正常域近くまでに回復。これらの変動は、3M 社により臨床的意義のある変動なしと判定。 バイタルサイン：体温上昇、平均拡張期血圧低下。 <用量維持期> 有害事象発現率：92%（11/12 例） 主な有害事象：用量漸増期同様であり、頭痛、発熱、悪寒、疲労、倦怠（感）、めまい、嘔気、嘔吐。 バイタルサイン：体温上昇。 *基準値上限の 5.1～20 倍又は 146～500 U/L				
ゲル剤の経皮投与試験 R-837T-001-01^a	患者	第 I 相 非盲検 基剤対照	1 回 24 時間 連日 5 日間×2 疣贅の半数に 5%ゲル（U-1c 処方、本薬として 2、3、4mg）、残りの半数に基剤ゲルを疣贅部位に塗布	5 (5/0)
有害事象発現率：2/5 例（疣贅部位における圧痛及び嘔気・嘔吐が各 1 例） 主な有害事象：局所皮膚反応（軽度の紅斑） 臨床検査値：3M 社により臨床的意義のある変動なしと判定。 バイタルサイン：3M 社により臨床的意義のある変動なしと判定。				
臨床薬物動態試験 1103-IMI^Q	患者	第 I 相 非盲検	1 日 1 回 6～10 時間 連日 最大 16 週間 5%製剤（U-2h 処方） 疣贅部位に塗布	16 (10/6)
有害事象発現率：100%（16/16 例） 主な有害事象：塗布部位反応 87.5%（14/16 例） 重度の有害事象：紅斑 6 例、糜爛 1 例 局所皮膚反応/塗布部位反応による中止例：男性 3 例（各々 2 週目、4 週目及び 13 週目に中止）。塗布中止後又は処置後に回復。なお、重篤な有害事象はなし。 臨床検査値異常：3M 社により臨床的意義のある変動なしと判定。 バイタルサイン：3M 社により臨床的意義のある変動なしと判定。				
累積皮膚刺激性試験 1213-IMI^Q	健康 被験者	第 I 相 非盲検 基剤及び VICL ^b 対照	1 回 23.5 時間 連日 21 日間 0.1mL 及び 0.2mL の 5%製剤（U-2e 処方）、基剤クリーム、VICL^b パッチを背部に貼布	40 (18/22)
有害事象発現率：80.0%（32/40 例） 主な有害事象：テープ貼布部位反応 67.5%（27/40 例） 有害事象による中止例及び重篤な有害事象はなし。				
累積皮膚刺激性試験 1160-IMI^Q	健康 被験者	第 I 相 非盲検 基剤及び VICL ^b 対照	1 回 24 時間 週 5 回 3 週間 0.1mL 及び 0.2mL の 5%製剤（U-2h 処方）、基剤クリーム、VICL^b パッチを背部に貼布	23 (12/11)
有害事象：死亡 1 例（メタンフェタミンとフルオキシセチンの薬物中毒による死亡。貼布 14 回後）重篤な有害事象 1 例（上記症例）				
皮膚感作性試験 1212-IMI^Q	健康 被験者	第 I 相 ランダム化 非盲検 基剤対照	1 回 48～72 時間 週 3 回 3 週間 0.2mL の 5%製剤（U-2e 処方）、基剤クリーム パッチを上腕部に貼布	139 (59/80)
有害事象発現率：39.6%（55/139 例） 主な有害事象は頭痛 17.3%（24/139 例）、上気道感染 7.9%（11/139 例）、テープ貼付部位反応及び疼痛各 4.3%（6/139 例）。重篤な有害事象はなし。				
皮膚感作性試験 1161-IMI^Q	健康 被験者	第 I 相 非盲検 基剤対照	1 回 48～72 時間 週 3 回 3 週間 0.2mL の 5%製剤（U-2h 処方）、基剤クリーム パッチを上腕又は背部に貼布	160 (62/98)
有害事象：貼布部位の皮膚反応。				
経口投与試験 R-837-019-01	健康 被験者	第 I 相 ランダム化	単回経口 0、100、200、300mg 投与前 12 時間の絶食下	24 (24/0)

		単盲検 基剤対照		
有害事象は、83.3% (20/24 例) 主な有害事象：頭痛 17/24 例 (70.8%)、発熱 (37.8～40.3℃) 33.3% (8/24 例、用量依存性あり) 死亡例及び重篤な有害事象はなし。 臨床検査値異常：有意な変動なし。 バイタルサイン：脈拍数増加、呼吸数増加、体温上昇、心拍数 (200mg 群) 心電図は、心拍数、RP、QRS、QT 及び JT 時間において、各投与群で事前検査時に比しいくつかの測定時期で有意な変動が認められたが、これらは 3M 社により臨床的に意義のある変動なしと判定された。				
電気焼灼後の 疣贅再発抑制試験 1027-IMIQA	患者	第 I 相 ランダム化 二重盲検 並行群間 基剤対照	1 日 1 回 6～10 時間 週 3 回 最大 6 週間 5%製剤 (U-2e 処方)、基剤クリーム 電気焼灼後の疣贅除去部位に塗布	24 (12/12)
有害事象発現率：5%製剤群 92% (11/12 例)、基剤群 100% (12/12 例) 主な有害事象：塗布部位反応 (5%製剤群 75% (9/12 例)、基剤群 58% (7/12 例)、以下同様)、抵抗機構障害 (感染) (58% (7/12 例)、42% (5/12 例))、治療イベント (疣贅反応部位の除去、切除術) (50% (6/12 例)、50% (6/12 例)) 有害事象による中止例：基剤群の 1 例 (高血圧、悪寒、視覚異常、頭痛、毛孔性皮疹、循環障害、口内乾燥、疲労、塗布部位反応、頻脈、鼻炎、脱毛症、蒼白)。治験薬塗布期 2 週に試験を中止し、塗布中止後に回復。 電気焼灼部位、電気焼灼周辺部位及び新規疣贅発現部位で認められた局所皮膚反応発現率は、電気焼灼部位にて治験薬塗布期 4 週及び 5 週の紅斑及び浮腫、4 週の潰瘍の発現率が、5%製剤群において基剤群に比し、有意に高かった。局所皮膚反応/塗布部位反応による中止は 5%製剤群 2 例。治験薬塗布期 3 週及び 6 週に試験を中止し、塗布中止後に回復。 臨床検査値異常：3M 社により臨床的意義のある変動なしと判定。 バイタルサイン：3M 社により臨床的意義のある変動なしと判定。				
凍結療法後の 疣贅再発抑制試験 1042-IMIQA	患者	第 I 相 ランダム化 二重盲検 並行群間 基剤対照	1 日 1 回 6～10 時間 週 3 回 最大 6 週間 5%製剤 (U-2e 処方)、基剤クリーム 凍結療法後の疣贅除去部位に塗布	18 (14/4)
有害事象発現率：5%製剤群 63% (5/8 例)、基剤群 70% (7/10 例) 主な有害事象：頭痛 (5%製剤群 38% (3/8 例)、基剤群 30% (3/10 例))、頸部硬直を伴う体温上昇 (38℃)。 有害事象による中止例及び重篤な有害事象はなし。 凍結療法部位、凍結療法周辺部位及び新規疣贅発生部位で認められた局所皮膚反応発現率は、凍結療法部位にて 5%製剤群の治験薬塗布期 1 週の紅斑の発現率が、基剤群に比し有意に高かった。 臨床検査値異常：3M 社により臨床的意義のある変動なしと判定。 バイタルサイン：3M 社により臨床的意義のある変動なしと判定。				
HIV 陽性患者対象 試験 1112-IMIQA	HIV 陽 性の患 者	第 I 相 ランダム化 二重盲検 並行群間 基剤対照	1 日 1 回 6～10 時間 週 3 回 最大 16 週又は 24 週間 5%製剤 (U-2h 処方)、基剤クリーム 疣贅部位に塗布	100 (97/3)
有害事象発現率：5%製剤群 69.2% (45/65 例)、基剤群 65.7% (23/35 例) 主な有害事象：塗布部位反応 (5%製剤群 15.4% (10/65 例)、基剤群 20.0% (7/35 例) 以下同様)、下痢 (18.5% (12/65 例)、5.7% (2/35 例))、単純疱疹 (12.3% (8/65 例)、8.6% (3/35 例)) 臨床検査値異常：3M 社により臨床的意義のある変動なしと判定。				
第 II 相週 3 回 22～26 時間塗布試 験 R-837T-017A	患者	第 II 相 ランダム化 二重盲検 並行群間 基剤対照	1 回 22～26 時間 週 3 回 最大 8 週間 5%製剤 (U-2d 処方)、基剤クリーム 疣贅部位に塗布	108 (98/10)
有害事象発現率：5%製剤 81.3% (39/48 例)、基剤群 49.1% (27/55 例) 主な有害事象：塗布部位反応 (5%製剤 79.2% (38/48 例)、基剤群 34.5% (19/55 例)) 臨床検査値異常：3M 社により臨床的意義のある変動なしと判定。 バイタルサイン：3M 社により臨床的意義のある変動なしと判定。 本試験期間中に死亡例及び重篤な有害事象発現症例なし。有害事象による中止は、5%製剤群において局所皮膚反応による 2 例。				
週 3 回 24 時間塗布 試験 R-837T-004A	患者	第 II 相 非盲検	1 回 24 時間 週 3 回 3 週間 5%製剤 (U-2d 処方)、1%製剤 (U-2c 処 方) 疣贅部位に塗布	40 (40/0)
有害事象発現率：77.5% (31/40 例) 主な有害事象：塗布部位反応 40% (16/40 例)、頭痛が 37.5% (15/40 例)。				

臨床検査値異常：ALT 低値 1 例（1%製剤群）、肝機能検査高値 1 例（5%製剤群）（いずれも投与中止後、回復）、体温上昇（37.5℃以上の体温）11 例 バイタルサイン：3M 社により臨床的意義のある変動なしと判定。				
連日 24 時間塗布試験 R-837T-005 ^a	患者	第Ⅱ相 非盲検	1 回 24 時間 連日 10 日間 5%製剤（U-2d 処方）、1%製剤（U-2c 処方） 疣贅部位に塗布	49 (49/0)
有害事象発現率：32.7%（16/49 例） 主な有害事象：頭痛 22.4%（11/49 例）、倦怠（感）、関節痛が各 6.1%（3/49 例）。有害事象による中止は、1%製剤群では重度の発疹・重度の紅斑の 1 例（中止後のデータなし）、5%製剤群では倦怠（感）の 1 例（中止後回復）。局所皮膚反応/塗布部位反応による中止例は、5%製剤群の不耐性皮膚刺激、浮腫・小水疱を伴う重度の紅斑、重度の皮膚刺激各 1 例。これらの局所皮膚反応は治験終了時まで持続。				
包皮切開術未施行患者 対象試験 1203-IMI ^Q	包皮切開術未施行の男性患者	第Ⅱ相 ランダム化 非盲検	1 日 1 回 6～10 時間 週 3 回、連日 最大 16 週間 5%製剤（U-2e 処方） 疣贅部位に塗布	64 (64/0)
有害事象発現率：週 3 回塗布群 64.7%（22/34 例）、連日塗布群 66.7%（20/30 例）。 主な有害事象は、塗布部位反応（週 3 回塗布群 50.0%（17/34 例）、連日塗布群 56.7%（17/30 例））その他、連日塗布群では、排尿困難 20.0%（6/30 例）及び感染 10.0%（3/30 例）、週 3 回塗布群では、陰茎疾患及び単純疱疹が各 5.9%（2/34 例）。 局所皮膚反応による中止は、週 3 回塗布群 1/34 例、連日塗布群 3/30 例。これらの大部分の局所皮膚反応は、塗布中止又は休薬により 3 週間以内に回復。 死亡例及び重篤な有害事象はなし。 臨床検査値異常：3M 社により臨床的意義のある変動なしと判定。 バイタルサイン：3M 社により臨床的意義のある変動なしと判定。				
包皮切開術未施行患者 対象試験 1255-IMI ^Q	包皮切開術未施行の男性患者	第Ⅱ相 ランダム化 非盲検	1 日 1 回 6～10 時間 週 3 回 最大 16 週間 5%製剤（U-2e 処方） 疣贅部位に塗布	36 (36/0)
有害事象発現率：85.7%（30/35 例） 主な有害事象：塗布部位反応 62.9%（22/35 例）、頭痛 17.1%（6/35 例）、感染 17.1%（6/35 例）、背（部）痛 8.6%（3/35 例） 死亡及び重篤な有害事象はなし。 バイタルサイン：体温、血圧、呼吸数、及び脈拍数においてほとんど変動は認められなかった。 臨床検査値異常：3M 社により臨床的意義のある変動なしと判定。				
包皮切開術未施行患者 対象試験 1147-IMI ^Q	包皮切開術未施行の男性患者	第Ⅱ相 ランダム化 非盲検	1 日 1 回 4 時間以上 連日 最大 16 週間 5%製剤（U-2h 処方） 疣贅部位に塗布	5 (5/0)
有害事象発現率：80%（4/5 例） 主な有害事象：塗布部位反応 80%（4/5 例）であった。有害事象のために試験中止となった症例は、陰茎疾患（包茎）、排尿困難、リンパ節症及び重度の局所皮膚反応（潰瘍、糜爛）発現の 1 例（治験薬塗布期 8 週時点試験中止）。これらの症状は薬物治療により試験中止 2 週間後の来院時には消失。重度と評価された局所皮膚反応は、紅斑、糜爛及び潰瘍であり、死亡及び重篤な有害事象はなし。 バイタルサイン：3M 社により臨床的意義のある変動はなしと判定。 臨床検査値異常：治験担当医師により臨床的意義のある変動なしと判定。				
32 週間塗布試験 1233-IMI ^Q	患者	第Ⅲb 相 非盲検	1 日 1 回 6～10 時間 週 3 回 最大 32 週間 5%製剤（U-2e 処方） 疣贅部位に塗布	784 (469/315)
有害事象発現率：46.8%（354/756 例）（治験薬塗布期 44.5%（334/750 例）、経過観察期 13.7%（44/321 例）） 主な有害事象：塗布部位反応 25.2%（189/750 例）、感染 3.6%（27/750 例）及び上気道感染 3.3%（25/750 例）。死亡 3 例、死亡以外のその他の重篤な有害事象 13 例（いずれも因果関係「多分関連なし」）。重度の有害事象発現率：5.7%（43/750 例）。有害事象による中止は 38 例（うち 25 例は治験薬塗布第 1 期の中止）、ほとんどが局所皮膚反応又は塗布部位反応による中止。				
32 週間塗布試験 1243-IMI ^Q	患者	第Ⅲb 相 非盲検	1 日 1 回 6～10 時間 週 3 回 最大 32 週間 5%製剤（U-2e 処方） 疣贅部位に塗布	943 (533/410)

有害事象発現率：41.8%（383/916 例）（治験薬塗布期 40.9%（368/899 例）、経過観察期 6.5%（32/495 例））。主な有害事象：塗布部位反応 27.1%（244/899 例）、感染 4.4%（40/899 例）及び頭痛 3.0%（27/899 例）死亡例はなく、重篤な有害事象は 14 例 17 件（副作用は外陰部痛 1 例、回復）。重度の有害事象発現率：9.9%。有害事象（局所皮膚反応を含む）による中止 105 例（ほとんどの症例が局所皮膚反応又は塗布部位反応による中止）。

a：3M 社が米国 FDA 申請に用いた試験

b：Vaseline Intensive Care™ Lotion

c：スリーエム ヘルスケア株式会社が日本国内で実施した試験

d：尖圭コンジローマの有無を問わない無症候性 HIV 陽性患者

＜機構における審査の概略＞

機構は、評価資料として提出された国内臨床試験成績に基づいて、主に以下の点について審査を行った。

(1) 有効性について

1) 評価項目について

機構は、国内後期第Ⅱ相試験において、米国 CDC の「性感染症治療ガイドライン 2002」によれば、尖圭コンジローマにおける治療の目標は、肉眼で見えるすべての疣贅を除去する（<http://www.cdc.gov/std/treatment/rr5106.pdf> 2006 年 3 月現在）こととされていることから、主要評価項目に「疣贅完全消失率」と設定したことは適切であったと考える。その上で、副次評価項目として検討された「疣贅面積減少率」についての臨床的意義について、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。疣贅面積の減少及び疣贅個数の減少は、本剤での治療後に外科的療法を行う場合の患者への外科的な侵襲（疼痛）の軽減や処置部位の細菌感染のリスクの軽減に繋がると考えられる。また、治験薬塗布期終了時（16 週）の疣贅面積減少率が 75%以上 99.9%以下の症例を対象に、さらに 4 週間の無塗布観察期を設定し、疣贅完全消失の有無を検討した海外の臨床試験（参考資料：試験番号 1109-IMIQ、1110-IMIQ）では、無塗布観察期に 31.6～50.0%の症例が完全消失に至ることが報告されている。したがって、疣贅面積がある程度減少した症例については、外科的療法を実施せず、更なる疣贅の縮小効果を期待して経過観察を行う方法も選択可能と考えられる。

機構は、疣贅が完全消失に至らない場合でも、疣贅面積の減少又は疣贅個数の減少は、外科的療法による患者への侵襲を軽減できる可能性が示唆されたとする申請者の主張については理解できることから、疣贅面積を減少させることに臨床的意義はあると判断した。

2) 有効性の評価について

機構は、国内第Ⅱ相試験の結果より、本剤が臨床的意義のある有効性を示していると判断した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。国内後期第Ⅱ相試験では、基剤群の疣贅完全消失率を 20%、臨床的に意味のある疣贅完全消失率の差を 30%と仮定し、用量反応関係を検討するために必要な症例数を設計した。主要エンドポイントの解析は、「用量相関性を検証するために、性別について調整した相関統計量に基づく Cochran-Mantel-Haenszel 検定（以下、CMH 検定）を行う。用量相関性の検定において有意差が得られた場合、5%製剤群と基剤群の比較を行う。」と定めた。その結果、本剤 5%製剤群、1%製剤群及び基剤群の疣贅完全消失率は、それぞれ 63.6% (35/55 例)、40.4% (23/57 例) 及び 34.0% (18/53 例) であり、疣贅完全消失率において用量反応関係が認められた（性別で調整した CMH 検定、 $p=0.0050$ ）。また、5%製剤群と基剤群との間に有意差が認められた（性別で調整した CMH 検定、 $p=0.0022$ ）。さらに、5%製剤群の疣贅完全消失率 63.6%は、基剤群 34.0%に対し、その差は 29.7%であったことから、臨床的な意義を有すると判断した。

さらに、機構は、国内後期第Ⅱ相試験においては、基剤でも疣贅の完全消失が認められていることから、疣贅の自然退縮や再発、自然経過について、現在までに得られている知見を説明した上で、本剤の疣贅完全消失率が基剤と比較して、どの程度高ければ臨床的意義があるかと判断するかという点について、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。尖圭コンジローマの病態には、宿主側の免疫状態が強く関与し、免疫能の低い妊婦、臓器移植後、癌、糖尿病などの患者では増悪しやすいが（徳永英樹、産婦人科の実際、2003; 52 (12): 2111-2120）、一方で、免疫能低下のない患者では自然消失することがある。成書（最新皮膚科学大系 第 1 版、第 15 巻 東京：中山書店、2003、81-84）では、20～30%の症例で自然消失するとされており、臨床試験のプラセボ群でも疣贅の完全消失例が認められている。海外の文献では、プラセボ群において尖圭コンジローマ患者の 4～28.6%（観察期間 16 週間）で疣贅が消失したと報告されている（Marelli G, Eur Rev Med Pharmacol Sci 2005; 9(6): 369-372、他 4 報）。本剤の国内外の臨床試験における基剤群の疣贅完全消失率は、海外第Ⅲ相週 3 回塗布の 3 試験（参考資料：試験番号 1004-IMI、1109-IMI 及び 1110-IMI）では 4～18%、国内後期第Ⅱ相試験では 34.0%であった。自然消失後の疣贅の再発についての報告はないが、本剤の臨床試験の基剤群における再発率（3 カ月後）は、海外第Ⅲ相週 3 回塗布の 3 試験では 0～10%、国内パイロット試験では 0%であった。

国内後期第Ⅱ相試験は、海外第Ⅲ相用量反応試験（参考資料：試験番号 1004-IMI）と同じ疣贅完全消失率の仮定（臨床的に意義のある疣贅完全消失率の差は 30%、基剤群は 20%、5%製剤群は 50%）で試験を計画し、その結果、国内後期第Ⅱ相試験における疣贅完全消失率は、5%製剤群で 63.6%、基剤群で 34.0%であり、5%製剤群の疣贅完全消失率は、基剤群より約 30%高かった。したがって、尖圭コンジローマの治療に対する 5%製剤群と基剤群との差 30%は、十分に臨床的意義があると考えられる。

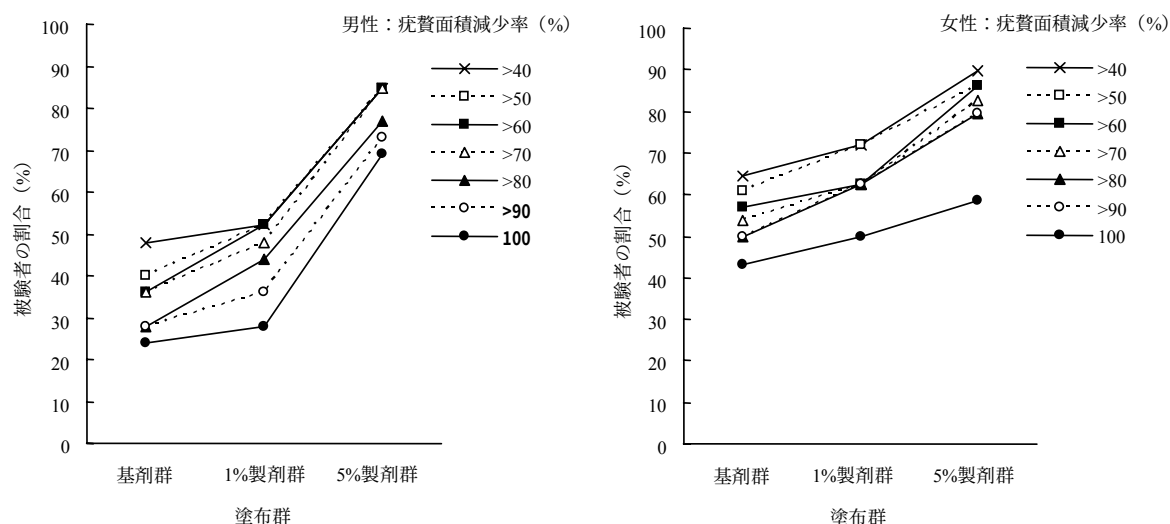
機構は、検証試験と位置づけられる国内第Ⅲ相試験は実施されていないが、①ラン

ダム化二重盲検試験として実施された国内後期第Ⅱ相試験において主要評価項目とされた疣贅完全消失率に用量反応関係が認められたこと、②基剤群における疣贅完全消失率は 34.0%であり、有効性に対する基剤の効果が示唆されていると考えられるものの、5%製剤群と基剤群との比較において臨床的意義があるとされる群間差が示されたことを踏まえると、本邦における本剤の一定の有効性は示唆されていると判断した。この点については専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

3) 疣贅完全消失率の性差について

機構は、国内後期第Ⅱ相試験において、女性患者では主要評価項目とされた疣贅完全消失率について、本剤の用量反応関係が示されていないことから、本剤の有効性に男女差が認められた原因について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。国内後期第Ⅱ相試験における疣贅面積の部分消失率では、国内女性の 100%部分消失率（疣贅完全消失率）の用量反応曲線において、基剤群と 5%製剤群との消失率の差は、その他のいずれの部分消失率の差より小さかった。この差は、国内男女別の疣贅面積減少率を 10%刻みで層別したときの症例数がほとんどの層では 0～2 例であったのに対し、女性の 90%を超え 100%未満の層では 5%製剤群 6 例、1%製剤群 4 例と多かったことによるものと考えられた。なお、90%を超え 100%未満の層の 5%製剤群 6 例中 4 例は、疣贅面積減少率が 95%以上であった。この結果は、女性では完全消失にわずかに至らない症例が本剤塗布群で多かったため生じたと考えられる。



国内後期第Ⅱ相試験における男女別の疣贅面積の部分消失率（申請者作成）

国内後期第Ⅱ相試験における疣贅面積減少率別症例数（申請者回答改）

疣贅面積減少率	男性			女性		
	基剤群 (n=25)	1%製剤群 (n=25)	5%製剤群 (n=26)	基剤群 (n=28)	1%製剤群 (n=32)	5%製剤群 (n=29)
40% < ≤50%	2	0	0	1	0	1
50% < ≤60%	1	0	0	1	3	0
60% < ≤70%	0	1	0	1	0	1
70% < ≤80%	2	1	2	1	0	1
80% < ≤90%	0	2	1	0	0	0
90% < ≤100%	1	2	1	2	4	6
100%	6	7	18	12	16	17

また、本剤の有効性に影響を与える因子として、罹病期間が考えられるが、国内後期第Ⅱ相試験における男女の罹病期間には大きな違いは認められなかった。その他、男女の外性器の構造上の違いが考えられるが、本剤の疣贅完全消失率に大きな影響を与える特定の部位は認められなかった。

さらに、追加解析として疣贅面積減少率を4区分の順序データとし、国内後期第Ⅱ相試験の女性の塗布群と疣贅面積減少率との関係についてCMH検定を実施したところ、用量反応関係が認められた。すなわち、主要評価項目である疣贅完全消失率においては統計学的な有意差は認められなかったが、疣贅面積減少の程度を考慮した追加解析においては統計学的な有意差が認められたことから、本剤は女性に対しても有効であると考えられた。

国内後期第Ⅱ相試験の女性における疣贅面積減少率の分布（申請者回答改）

塗布群	疣贅面積減少率				p 値 ^{a,b}
	≤10%	10% < ≤40%	40% < ≤90%	90% < ≤100%	
基剤群 (n=28)	6 (21.4%)	4 (14.3%)	4 (14.3%)	14 (50.0%)	0.0180
1%製剤群 (n=32)	5 (15.6%)	4 (12.5%)	3 (9.4%)	20 (62.5%)	
5%製剤群 (n=29)	2 (6.9%)	1 (3.4%)	3 (10.3%)	23 (79.3%)	

表中の数値は例数を、括弧内の数値は各塗布群における層別被験者数の割合を示す

a：試験後の探索的な追加解析として算出した

b：相関がないことを帰無仮説とし、順位スコアを用いたCMH検定（有意水準、両側5%）

機構は、疣贅面積減少率が90%を超え100%未満の区分の例数が多かったことが、用量反応性が認められなかった理由とは考え難く、この点については、了承しかねるものの、その他の回答については概ね妥当と考え、本剤は、日本人女性に対しても一定の有効性が示されたものと判断する。

(2) 安全性について

1) 局所皮膚反応

申請者は、本剤塗布時に発現する局所皮膚反応について、以下のように説明している。

国内第Ⅱ相週3回塗布試験併合成績（試験番号MTD39-32EGW21、MTD39-32EGW22）において、5%製剤塗布による局所皮膚反応の有害事象発現率は67.2%（43/64例）と高頻度であった。項目別では5%製剤での発現率の高い順に、紅斑、糜爛、表皮剥離であ

り、さらに各群における発現率では、5%製剤群、1%製剤群、基剤群の順に、紅斑が各々54.7% (35/64 例)、22.8% (13/57 例)、23.4% (15/64 例)、糜爛が各々34.4% (22/64 例)、7.0% (4/57 例)、12.5% (8/64 例)、表皮剥離が各々32.8% (21/64 例)、15.8% (9/57 例)、10.9% (7/64 例) といずれも用量反応関係が認められ、5%製剤群の発現率が1%製剤群及び基剤群に比し高かった。重度の局所皮膚反応は5%製剤群、1%製剤群、基剤群で、それぞれ5例 (7.8%) 6件、0例 (0.0%) 0件、1例 (1.6%) 1件であり、5%製剤群で重度の症例が多かった。5%製剤群で認められた重度の局所皮膚反応は糜爛4件、紅斑1件及び表皮剥離1件であった。局所皮膚反応の発現までの日数 (中央値) は、5%製剤群、1%製剤群、基剤群の順に (以下同順)、紅斑が各々塗布開始後15、29、43日目、糜爛が各々28、30、36.5日目、表皮剥離が各々27、43、29日目であり、5%製剤群で短い傾向が認められた。局所皮膚反応の持続日数 (中央値) は、紅斑が各々29、29、42日間、糜爛が各々17.5、15、18日間、表皮剥離が各々20、27、31日間であり、5%製剤群、1%製剤群、基剤群で大きな違いはなかった。

なお、5%製剤群64例のうち、39例に上記3項目の局所皮膚反応が認められ、そのうち20例が塗布終了時に未消失であった。この20例の局所皮膚反応の塗布終了から消失までの期間 (最大値) を重症度別に検討したところ、軽度の局所皮膚反応は経過観察期2週の来院時まで、中等度では経過観察期4週の来院時まで、重度では経過観察期14週の来院日までに消失した。重度の症例について、3例中2例は経過観察期4週の来院日までに消失したが、重度の紅斑が発現した1例 (症例番号1275) は、軽度のそう痒感とともに消失までに経過観察期14週の期間を要した。軽度の7例は無処置であったが、中等度では10例中6例、重度では3例中1例が、ステロイド軟膏、抗生物質又は抗ヒスタミン薬等の治療薬を使用した。局所皮膚反応の重症度が高くなると、塗布終了から局所皮膚反応が消失するまでの期間が長くなると考えられたが、局所皮膚反応の重篤な有害事象は認められず、被験者が来院せず転帰不明であった1例を除き、無処置又は薬物治療等により、全例で治験薬塗布中又は塗布終了後に消失又は回復した。

また、塗布部位の有害事象による中止例が5%製剤群で5例認められ、その主なものは糜爛5件、紅斑3件であったが、いずれも塗布終了後に消失又は回復した。休薬例は7例13件 (5%製剤群6例10件、1%製剤群1例1件、基剤群1例2件) であり、休薬後に塗布を再開することなく中止に至った症例番号1311を除き休薬後に塗布を再開した。5%製剤群における休薬回数は2~7回であり、これらの休薬例6例のうち5例に中等度から重度の糜爛が見られた。休薬後塗布を再開した全例で、疣贅完全消失又は治験薬塗布期16週まで塗布継続可能であった。

以上より、塗布部位の局所皮膚反応は高頻度に認められたことから、注意喚起すべき重要なリスクと考えられたが、必要に応じて休薬することにより、本剤の塗布は継続可能であり、本剤の忍容性はあると考えられた。

機構は、以上の説明を了承する。本剤塗布時に発現する局所皮膚反応は高率ではあるが、外科的療法で認められる瘢痕は発現していないこと、無処置又は薬物治療等により消失又は回復すること、さらに、必要に応じて休薬することにより本剤の塗布は継続可能であること等から、本剤（5%製剤）の忍容性はあるものと判断する。

2) 患部以外の局所皮膚反応

機構は、本剤塗布時に患部以外（眼、鼻、耳、顔面、頭皮、手足など）に発現した局所反応と考えられる局所皮膚反応について提示し、患部に発現した局所皮膚反応とのプロファイル、発現頻度の相違について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。5%製剤群の申請資料で安全性の検討に用いた尖圭コンジローマ患者を対象とした臨床試験（国内 2 試験 64 例、海外 14 試験 667 例）を対象に、患部以外に発現した局所反応と考えられる有害事象（患部以外の局所反応）を検討したところ、5%製剤塗布時の因果関係を否定できない患部以外の局所反応の発現率は、患部の局所反応の発現率に比し低く（国内試験：4 例（6.3%）vs. 48 例（75.0%）、海外試験：22 例（3.3%）vs. 119 例（43.6%））、5%製剤塗布時の因果関係を否定できない患部以外の重度の局所反応の発現率も、患部の重度の局所反応の発現率に比し低かった（国内試験：0 例（0%）vs. 5 例（7.8%）、海外試験：6 例（0.9%）vs. 12 例（4.4%））。また、患部以外の局所反応による中止及び休薬は低頻度であった。因果関係を否定できない患部以外の局所反応は、排尿障害や臀部の発疹などの塗布部位の近接部位に発現した局所反応と、眼の異常、腕の皮膚疾患などの塗布部位から離れた部位に発現した局所反応が認められ、排尿障害が最も高頻度であった。これらの局所反応は、本剤の塗布部位の有害事象に関連したもの、及び近接部位又は離れた部位における本剤の偶発的な曝露によるものが考えられた。

また、PSUR（1998 年 5 月～2000 年 2 月）には、患部以外の局所反応についての記載はないため、2006 年 2 月までに 3M 社から申請者に報告された「SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT」（CIOMS フォーム）を用いて、海外の市販後の尖圭コンジローマ患者の重篤な有害事象の発現部位について検討した結果、重篤な有害事象 94 例のうち、77 例が皮膚障害を伴っており、うち、患部以外の局所反応と考えられる重篤な有害事象は 26 例であった。近接部位に発現した局所反応と考えられたものは 20 例 25 件であった。

なお、添付文書（案）には、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「適用上の注意」に患部にのみ塗布すること、使用後は本剤の眼等への付着を避けるため、よく手を洗うことを記載している。また、使用上の注意（案）には、「腔口及び尿道口付近に塗布した場合、塗布部位及びその周辺に痛みや腫れを生じ、排尿困難となることがある」を記載している。

また、機構は、国内第Ⅱ相試験において、基剤群で高頻度に認められた塗布部位の有害事象について、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。基剤群で認められた副作用の重症度は、軽度 38 例、中等度 4 例、重度 2 例であった。副作用は、ALT 増加の 1 例を除いて全例、治験薬塗布中又は治験薬塗布終了後に回復又は回復傾向であった。ALT 増加の症例は軽度肝機能障害の合併例であり、軽度であること、薬物治療も不要であり自覚症状も認められないことから、追跡調査は不要と判断した。また、重篤な副作用は認められなかった。

国内第Ⅱ相週 3 回塗布試験併合成績における有害事象発現率（申請者回答改）

項目	基剤群（例数：64）			1%製剤群（例数：57）			5%製剤群（例数：64）		
	発現例数	発現率	発現件数	発現例数	発現率	発現件数	発現例数	発現率	発現件数
有害事象	57	89.1	168	48	84.2	170	59	92.2	277
塗布部位の有害事象	27	42.2	58	23	40.4	52	48	75.0	150
局所皮膚反応	19	29.7	41	17	29.8	32	43	67.2	107
塗布部位反応	14	21.9	17	43	22.8	20	32	50.0	43
塗布部位以外の有害事象	20	31.3	29	20	35.1	39	26	40.6	44
因果関係を否定できない有害事象（副作用）	40	62.5	87	34	59.6	91	53	82.8	194

また、基剤群の塗布部位の副作用により、中止例 3 例（4.7%）、休薬例 1 例（1.6%）や重度の症例 2 例（3.1%）が認められたが、特に留意が必要なものは認められなかった。さらに、塗布部位の副作用発現率は高く、このうち局所皮膚反応の発現率が 29.7% と高かったことから、局所皮膚反応の発現に影響を与えと考えられる因子（塗布部位の特殊性、尖圭コンジローマ特有の皮膚症状、自然消退に伴う炎症反応）について、以下に分析した。

塗布部位の特殊性及び尖圭コンジローマ特有の皮膚症状による皮膚刺激性の影響について検討するため、健康被験者に対する皮膚感作性試験（参考資料：試験番号 1212-IMI-Q）の感作誘導期と週 3 回最大 16 週間塗布で実施した尖圭コンジローマ患者に対する試験（評価資料：試験番号 MTD39-32EGW22、参考資料：1004-IMI-Q）の皮膚刺激の発現パターン（紅斑の発現率）を比較した結果、健康被験者に対する皮膚感作性試験では治験薬貼布後 3 週までに紅斑が 3.3%に認められ、尖圭コンジローマ患者に対する試験では、紅斑は治験薬塗布後 2 週までに 9.4～11.5%、4 週までに 8.2～8.5%認められた。外性器周辺は、通常の皮膚と比較して皮膚角質層の厚さや角化の度合いが異なり、特に陰茎及び外陰部では角質層が薄く、角化の度合いも少ないとされていること（Sternberg SS, editor. Histology for Pathologists. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven publishers; 1997, 1039-1050、他 2 報）から、こうした塗布部位の皮膚の特殊性から通常の皮膚以上に基剤による影響を受けていた可能性が考えられた。

以上より、本剤の基剤では、塗布部位の有害事象が高頻度に認められ、また、塗布部位以外の有害事象も認められたが、特に留意すべきものはなかった。塗布部位の有

害事象のうち、高頻度に発現した局所皮膚反応の要因について検討した結果、通常の皮膚と外性器周辺の皮膚との皮膚構造の違い、尖圭コンジローマ特有の皮膚症状又は自然消退に伴う炎症反応も要因となっている可能性が考えられた。

機構は以下のように考える。本剤塗布時に発現する局所皮膚反応の有害事象発現率は高く、軽視することはできないと考えるものの、患部以外の局所反応については、本剤を塗布後、十分に手を洗わずに接触したことによる曝露が原因と考えられ、さらに、局所反応の要因としては、基剤も大きく関与していることが示唆される。本剤はクリーム剤であり、医師ではなく患者自身で塗布するものであることを踏まえると、製造販売後に局所皮膚反応の発現が高率となる可能性が懸念される。①本剤の適用部位は、膣口や尿道などの粘膜組織とも近接していること、②一定時間経過後には水洗が指示されているものの十分な水洗が実施されないまま性行為が行われた場合には、患者本人の粘膜組織への曝露のみならず、パートナーへの本剤曝露なども危惧されることから、本剤の適用については適切な注意喚起が必要と考えるが、この点及び申請者の示す注意喚起の十分性については、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

3) 性差について

機構は、国内臨床試験（試験番号 MTD39-32EGW21、MTD39-32EGW22）において、有害事象及び因果関係を否定できない有害事象は、いずれの群においても男性に比し女性で高かった（下表）理由について、申請者の見解を求めた。

国内第Ⅱ相 3 回塗布試験併合成績における男女別の有害事象（申請者回答改）

項目	基剤群（例数：64）		1%製剤群（例数：57）		5%製剤群（例数：64）	
	男性 （例数：32）	女性 （例数：32）	男性 （例数：25）	女性 （例数：32）	男性 （例数：31）	女性 （例数：33）
有害事象	26 (81.3%)	31 (96.9%)	19 (76.0%)	29 (90.6%)	27 (87.1%)	32 (97.0%)
因果関係を否定できない有害事象（副作用）	17 (53.1%)	23 (71.9%)	10 (40.0%)	24 (75.0%)	24 (77.4%)	29 (87.9%)

申請者は以下のように回答した。塗布部位の有害事象について、5%製剤群の局所皮膚反応の発現率は男性 64.5%（20/31 例）、女性 69.7%（23/33 例）で大きな違いはなかった。項目別では男女とも紅斑、糜爛、表皮剥離の発現率が高く、男性ではこの 3 項目で局所皮膚反応の 68.4%、女性では 78.0%を占めていた【機構注：発現件数に基づく結果。39/57 件 68.4%、39/50 件 78.0%】。糜爛の発現率は男性 41.9%（13/31 例）、女性 27.3%（9/33 例）、浮腫は男性 29.0%（9/31 例）、女性 6.1%（2/33 例）で 15%程度の差が認められたものの、その他の項目では大きな違いは認められなかった。重度の局所皮膚反応の発現率は男女間で大きな違いはなかった。一方、塗布部位反応について、5%製剤群における発現率は女性で高かった（男性 41.9%＜13/31 例＞ vs. 女性 57.6%＜19/33 例＞）。項目別発現率では、そう痒感女性の発現率が高かった（男性 3.2%＜1/31 例＞ vs. 女性 24.2%＜8/33 例＞）ものの、その他の項目では大きな違いは認められな

かった。また、男女ともに重度の塗布部位反応は認められなかった。

塗布部位以外の有害事象及び因果関係を否定できない有害事象で、5%製剤群で男女間に差が認められたものは、鼻咽頭炎及び白血球数増加であった。鼻咽頭炎は、すべての群で男性に比し女性の発現率が高かったが、用量反応関係が認められず、日常で偶発的に発現する事象と考えられたことより、本薬の反応性に男女差があるとは考えられなかった【機構注：国内で鼻咽頭炎として集計された有害事象の医師記載名は全例「感冒」又は「風邪」】。また、白血球数増加が認められた症例のほとんどは鼻咽頭炎を併発していたことより、このことが白血球数増加の発現率が女性で高かった理由と考えられた。

次に、海外第Ⅲ相週3回塗布試験併合成績(参考資料:試験番号 1004-IMIQ、1109-IMIQ、1110-IMIQ)における、男女別の有害事象及び因果関係を否定できない有害事象の発現率においても、いずれの群においても女性で高かった(下表)。

海外第Ⅲ相週3回塗布試験併合成績における男女別の有害事象(申請者回答改)

項目	基剤群(例数:261)		1%製剤群(例数:97)		5%製剤群(例数:273)	
	男性 (例数:158)	女性 (例数:103)	男性 (例数:54)	女性 (例数:43)	男性 (例数:156)	女性 (例数:117)
有害事象	92 (58.2%)	74 (71.8%)	29 (53.7%)	27 (62.8%)	109 (69.9%)	103 (88.0%)
因果関係を否定できない有害事象(副作用)	34 (21.5%)	38 (36.9%)	11 (20.4%)	13 (30.2%)	63 (40.4%)	67 (57.3%)

重度の局所皮膚反応の発現率は男女間で大きな違いはなかったものの、5%製剤群の塗布部位反応の発現率は女性で高かった(男性 37.8%<59/156 例> vs. 女性 53.8%<63/117 例>、以下同順)。項目別発現率では、そう痒感(21.8%<34/156 例> vs. 32.5%<38/117 例>)、灼熱感(9.0%<14/156 例> vs. 25.6%<30/117 例>)で女性の発現率が高かった。重度の塗布部位反応の発現率は男女間で大きな違いはなかった。

塗布部位以外の有害事象では、5%製剤群において男女間に差が認められた有害事象は、腹痛(男性 2.6%<4/156 例>、女性 7.7%<9/117 例>、以下同順)、真菌感染(1.9%<3/156 例>、11.1%<13/117 例>)、尿路感染(0%<0/156 例>、5.1%<6/117 例>)であり、真菌感染と記載された事象のほとんどが性器のカンジダ症であった。また、5%製剤群の塗布部位以外の因果関係を否定できない有害事象で、男女間で差が認められた事象はなかった。腹痛、真菌感染(カンジダ症)、尿路感染の有害事象は、すべての塗布群で男性に比し女性の発現率が高かったが、塗布群間に特段の傾向が認められなかったことより、本薬の反応性に男女差があるとは考えられなかった。なお、真菌感染、尿路感染は、一般的に男性に比し女性の発現率が高い疾患であることが知られている(三嶋廣繁,産婦人科治療 2006; 92(5): 857-861、他3報)ことから、一般的な男女別の発現率の差が反映されたものと考えられた。

以上より、塗布部位の有害事象では、国内外ともに塗布部位反応全体の発現率及び

そう痒感は女性が男性に比し高かったが、男女とも紅斑、糜爛、表皮剥離等の局所皮膚反応及びそう痒感、疼痛等の塗布部位反応が高頻度に認められ、国内外ともに男女で大きな違いはないものと考えられた。国内外の塗布部位以外の有害事象及び因果関係を否定できない有害事象では、男女間の鼻咽頭炎、白血球数増加、腹痛、真菌感染、尿路感染の発現率に差が認められたが、一般的に男性に比し女性の発現率が高い疾患又は塗布群間に特段の傾向が認められない事象であり、主な有害事象である塗布部位の有害事象についても男女で大きな違いはないことから、本薬に対する反応に性差があるとは考えられなかった。

機構は以下のように考える。本剤による塗布部位の有害事象に関し、局所皮膚反応、塗布部位反応ともに、発現した事象について男女間で大きな違いは認められていないが、発現率には差が認められており、有効性に関する性差（「(1) 有効性について、3) 疣贅完全消失率の性差について」の項、参照）も踏まえて、本剤に対する感受性には男女差がある可能性が否定できない。女性患者においては、男性患者に比して、有効性については低い可能性があること、一方で、安全性については、塗布部位反応が高頻度に発現する可能性があることについて、まずは、患者に十分説明を行った上で、本剤による治療を選択するか、それとも従来の外科的療法を選択するかについて検討する等の対応を取る必要がある。その上で、本剤の安全性・有効性に関する性差の有無については、製造販売後において引き続き情報収集していく必要があると考える。

4) 適正使用の推進について

機構は、国内外臨床試験及び PSUR における過量塗布時（設定用法・用量を超えた over dose 又は設定塗布期間以上の塗布）、塗布推奨時間帯（就寝前）以外塗布時、及び残存薬剤に起因する（治療中患者だけでなくパートナーに発現した事象も含む）安全性情報を提示するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。本申請において、安全性の検討に用いた国内外の患者を対象とした臨床試験（16 試験、5%製剤群 731 例）及び、最大 32 週間の塗布を検討した海外第IIIb 相 32 週間塗布試験（2 試験、5%製剤群 1672 例）、計 18 試験（2,403 例）について検討したところ、18 試験のうち、本剤の用法として設定した「1 日 1 回 6～10 時間、週 3 回、最大 16 週間」（以下、通常用法）を超える条件で実施した試験は 9 試験であり、7 試験は過量塗布の試験、2 試験は 16 週間を超える試験であった。

通常用法を超える条件で実施した海外 9 試験（申請者回答）

分類	試験番号（相）	試験の種類	用法	安全性評価対象例数 ^a
①過量塗布の試験（7 試験）				
連日塗布	1147-IMI Q（II）	包皮切開術未施行患者対象試験	1 回 4 時間以上、連日、最大 16 週間	5
	R-837T-005 （II）	連日 24 時間塗布試験	1 回 24 時間、連日、10 日間	27

	1005-IMI (III)	連日塗布試験	1 日 1 回 6～10 時間、連日、最大 16 週間	92
	1103-IMI (I)	臨床薬物動態試験		16
	1203-IMI (II)	包皮切開術未施行患者対象試験		30
24 時間塗布	R-837T-017 (II)	週 3 回 24 時間塗布試験	1 回 22～26 時間、週 3 回、最大 8 週間	48
	R-837T-004 (II)	週 3 回 24 時間塗布試験	1 回 24 時間、週 3 回、3 週間	22
②16 週を超える試験（2 試験）				
最大 32 週間	1233-IMI (IIIb)	32 週間塗布試験	1 日 1 回 6～10 時間、週 3 回、最大 32 週間	756
	1243-IMI (IIIb)	32 週間塗布試験		916

a：5%製剤群の症例数

① 過量塗布の試験（海外 7 試験）

上記の海外の過量塗布の 7 試験（5%製剤群 240 例）の成績と海外第Ⅲ相週 3 回塗布併合成績（5%製剤群 273 例）を比較した。過量塗布の試験及び海外第Ⅲ相週 3 回塗布試験併合成績において、有害事象の発現率には大きな相違はなかったものの 77.5%（186/240 例）及び 77.7%（212/273 例）、副作用発現率 69.6%（167/240 例）及び 47.6%（130/273 例）、塗布部位反応の副作用発現率 60.4%（145/240 例）及び 43.6%（119/273 例）、重度の因果関係を否定できない塗布部位反応の発現率 23.8%（57/240 例）及び 4.4%（12/273 例）は過量塗布の 7 試験に多く発現し、また、局所皮膚反応のうち、最も高頻度に認められた紅斑の重度のものの発現率も両試験間で同様であった 30.8%（74/240 例）及び 3.7%（10/270 例）。また、有害事象による中止例は、各々 14 例（5.8%）及び 4 例（1.5%）であり、そのうち塗布部位の有害事象による中止は、各々 13 例及び 2 例であった。以上より、本剤の過量塗布により塗布部位の有害事象の発現率及び重症度が高くなると考えられた。また、過量塗布の試験において、重篤な有害事象は 2 例認められた。その内容（因果関係）は、「右睪丸捻転（不明）」、「椎間板ヘルニアと診断された重度の背（部）痛（関連なし）」であった。

② 16 週を超える試験（海外 2 試験）

海外第Ⅲb 相 32 週間塗布試験（2 試験）において、全試験期間で認められた有害事象のうち、最も発現率が高かったのは塗布部位反応であり、局所皮膚反応のうち、最も発現率が高かったのは紅斑であった。継続塗布及び再塗布による有害事象、塗布部位反応及び紅斑の増加は認められなかった。また、これら 2 試験で認められた重篤な有害事象 30 例のうち、16 週を超えて塗布した症例で認められたものは 9 例であったが、いずれも因果関係は「多分関連なし」であった。なお、HIV 陽性の尖圭コンジローマ患者対象試験では、塗布期間を最大 24 週間で設定したが、16 週を超えて塗布した症例は 3 例で、全例で有害事象が認められた。そのうち、因果関係を否定できない有害事象は 1 例（塗布部位反応（そう痒感）、包皮狭窄、切開術施行）であった。なお、当該症例の包皮狭窄、切開術施行は、重篤な有害事象であった。

16 週を超える試験における有害事象の要約（5%製剤群）（申請者回答）

海外第Ⅲb 相 32 週間塗布試験（2 試験）				
試験番号	項目	治験薬塗布第 1 期 ^a	治験薬塗布第 2 期 ^b	
			継続塗布	再塗布
1233-IMIQ	有害事象発現率	41.7%（312/748）	31.7%（60/189）	30.2%（16/53）
		44.5%（334/750）		
	塗布部位反応発現率	23.3%（174/748）	14.8%（28/189）	9.4%（5/53）
	紅斑発現率（疣贅部位）	58.9%（405/688）	41.5%（78/188）	48.0%（24/50）
1243-IMIQ	有害事象発現率	39.4%（354/898）	34.5%（61/177）	25.3%（20/79）
		40.9%（368/899）		
	塗布部位反応発現率	25.9%（233/898）	22.6%（40/177）	16.5%（13/79）
	紅斑発現率（疣贅部位）	67.8%（607/895）	48.6%（87/179）	62.2%（46/74）

括弧内の数値は、有害事象発現例数/安全性評価の解析対象例数を示す

a：治験薬塗布第 1 期：最大 16 週間

b：治験薬塗布第 2 期（継続塗布、再塗布）：最大 16 週間

さらに、通常用法で実施した国内 2 試験（5%製剤群 64 例）、及び海外 7 試験（5%製剤群 362 例）において報告された過量塗布、塗布推奨時間帯（就寝前）以外塗布、16 週を超える塗布の種類について検討したところ、国内外ともに、最も多く認められた過量塗布の種類は、1 回 10 時間を超える塗布（国内 7.8%、海外 8.6%）であった（下表）。1 回 10 時間を超えた塗布を時間別に分類すると、多くは 16 時間未満であったが、海外では 20 時間を超える塗布も認められた。「連日（毎日）塗布」は 1 回連続のみ、「週 3 回を超える塗布」は週 4 回のみであった。この他に、海外において、多量塗布が 3 例（0.8%）認められた。また、塗布推奨時間帯（就寝前）以外塗布である日中塗布が 7 例（1.9%）認められた。なお、16 週を超える塗布が 18 例（5.0%）報告された。16 週を超える塗布の多くは 17 週までの塗布であった。

国内外の通常用法で実施した臨床試験^aで認められた過量塗布、塗布推奨時間帯（就寝前）以外塗布、16 週を超える塗布が認められた症例数（%）及び件数（申請者回答）

項目		国内 ^a （n=64）			海外 ^b （n=362）		
		例数	%	件数	例数	%	件数
過量塗布	1 回 10 時間を超える塗布	5	7.8%	9	31	8.6%	104
		10 時間超 ～12 時間未満		3	10 時間超 ～12 時間未満		26
		12 時間以上 ～14 時間未満		3	12 時間以上 ～14 時間未満		17
		時間不明		3	14 時間以上 ～16 時間未満		17
					16 時間以上 ～18 時間未満		3
	18 時間以上 ～20 時間未満				3		
	20 時間以上				4		
	時間不明				34		
	連日（毎日）塗布	0	0.0%	0	11	3.0%	20
	週 3 回を超える塗布	4	6.3%	5	8	2.2%	10
多量塗布	0	0.0%	0	3	0.8%	3	
塗布推奨時間帯（就寝前）以外塗布		0	0.0%	0	7	1.9%	14

16 週を超える塗布	0	0.0%	0	18	5.0%	25
				17 週時塗布		17
				18 週時塗布		6
				19 週時塗布		1
				不明		1

a：国内 2 試験（試験番号 MTD39-32EGW21,MTD39-32EGW22）

海外 7 試験（試験番号 1004-IMI,1109-IMI,1110-IMI,1027-IMI,1042-IMI,1203-IMI（週 3 回）,1255-IMI）

b：治験薬塗布記録の医師又は患者からの報告

過量塗布又は塗布推奨時間帯（就寝前）以外塗布で認められた有害事象の多くは、塗布部位の有害事象であった。重度の有害事象は 4 例、有害事象による中止は 1 例認められた。重度の有害事象の内容は、上腕骨骨折、自動車による傷害、偏頭痛、塗布部位反応、各 1 例であった。そのうち、因果関係を否定できないものは、1 回 10 時間を超えて塗布した症例での塗布部位反応（そう痒感）であり、中止例は、同一症例で、塗布部位反応（重度のそう痒感、中等度の湿疹）によるものであった。中止により回復が認められた。また、過量塗布又は塗布推奨時間帯（就寝前）以外塗布における重篤な有害事象は認められなかった。

3M 社から入手した CIOMS フォームで報告された尖圭コンジローマ患者における重篤な有害事象（94 例）のうち、過量塗布が報告された症例は 16 例であった。そのうち、13 例は塗布頻度の増加であり、連日塗布 11 例、週 3 回を超える塗布及び 1 日 2 回塗布、各 1 例であった。残る 3 例は多量塗布であった。16 例中、皮膚障害が 14 例、女性における排尿躊躇、尿閉、排尿困難等の排尿障害が 5 例、発熱が 4 例及びインフルエンザ様症状が 3 例認められた。なお、国内外の臨床試験及び海外の市販後において、パートナーに発現した有害事象の報告はなかった。

機構はさらに、臨床試験において有害事象が発現した際の対処法について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。過量塗布の試験のうち、通常用法で実施した海外第Ⅲ相週 3 回塗布試験併合成績（以下、通常用法の試験）に比し、塗布部位の有害事象の発現率及び重症度が高かった海外第Ⅲ相連日塗布試験（参考資料：試験番号 1005-IMI、以下、連日塗布試験）並びに海外第Ⅱ相週 3 回 22～26 時間塗布試験（参考資料：試験番号 R-837T-017、以下、22～26 時間塗布試験）において認められた有害事象の対処法について検討したところ、塗布部位反応の対処法は、「処置なし」、「休薬」が多く、次いで「治療を要した」、「塗布量変更」、「中止」の順であった。一方、全身性の有害事象である、頭痛、筋（肉）痛の対処法は、多くが「治療を要した」であり、次いで「処置なし」であり、休薬はなく、中止は 1 件であった。なお、塗布部位反応に対しての薬剤処置は、消炎鎮痛剤、抗生物質、抗真菌剤、ステロイド剤、皮膚収れん・消炎剤であり、頭痛及び筋（肉）痛に対しては、消炎鎮痛剤であった。

因果関係を否定できない塗布部位反応の薬剤処置

薬剤分類	連日塗布試験 (15 件)	22～26 時間 塗布試験 (2 件)	通常用法の試験 (11 件)
消炎鎮痛剤	9 件	1 件	-
抗真菌剤	4 件	-	1 件
抗生物質	2 件	-	2 件
抗真菌剤・ステロイド	1 件	-	1 件
ステロイド剤	1 件	-	-
皮膚収れん・消炎剤	1 件	-	-
皮膚保護剤	-	-	2 件
外用感染治療薬	-	1 件	-
抗ウイルス剤	-	-	1 件
抗アレルギー性精神安定剤	-	-	2 件
乾燥剤 (タルカムパウダー)	-	-	1 件
不明	-	-	1 件

- : なし

22～26 時間塗布試験において、発現率の高かった因果関係を否定できない有害事象は、塗布部位反応 (79.2%、38/48 例) であった。塗布部位反応の対処法は、ほとんどが「処置なし」であり、次いで「休薬」、「塗布量変更」、「中止」、「治療を要した」の順であった。一方、全身性の有害事象である、頭痛、筋 (肉) 痛の対処法は、「治療を要した」又は「処置なし」であり、休薬及び中止は認められなかった。なお、塗布部位反応に対しての薬剤処置は、消炎鎮痛剤、外用感染治療薬であり、頭痛及び筋 (肉) 痛に対しては、消炎鎮痛剤であった。連日塗布試験及び 22～26 時間塗布試験の因果関係を否定できない有害事象の対処法を通常用法の試験と比較すると、塗布部位反応の対処法は、22～26 時間塗布試験と通常用法の試験で大きな違いはなかったが、連日塗布試験では通常用法の試験に比し、「処置なし」が減少し、「休薬」が増加した。また、全身性の有害事象である頭痛、筋 (肉) 痛の対処法は、連日塗布試験、22～26 時間塗布試験ともに、通常用法の試験と同様であった。

以上、通常用法及び過量投与において、重度又は重篤な有害事象が発現しており、特に発現頻度が高い塗布部位反応では重症度が高くなると治療を必要とする症例が増加することから、事前に医師が患者へ指導する項目として、使用上の注意 (案) の重要な基本的注意 (5) に以下の注意を設定している。

「(5) 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現れる。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鹸を用い、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又は並行し、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) 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、塗布部位及びその周辺に痛みや腫れを生じ、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に注意すること。
- 5) 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、包皮を引き戻した上で包皮内を清潔に保つこと。」

機構は、以上の回答を概ね了承するものの、適正使用上、重要な情報を患者や医療従事者に効果的に提供する方法については、更なる検討が必要であると考えている。局所皮膚反応（「(2) 安全性について、1)」参照）の項でも述べたように、本剤は、医師ではなく患者自身で塗布する外用剤であること、比較的煩雑な使用方法であること等を踏まえ、本剤使用に際しては、医療従事者のみならず、患者に対しても、パンフレット等を利用した十分な情報提供及び注意喚起が必要であると考えたことから、申請者に対し医療従事者及び患者への情報提供文書（説明文書（案））を提示するよう求めた。これに対し、申請者からは、医療従事者に対しては、「具体的な用法の解説」、「塗布頻度・時間と有効性・安全性の関係」、「最大 16 週塗布の理由」、「主な副作用とその特徴」及び「使用上の注意事項とその解説」等を記載した「医薬品の「使用上の注意」の解説」（案）が、患者に対しては、「使い方の解説」、「守っていただきたい事項」、「医師に相談する事項」を説明した患者説明用資料が提出された。申請者が提示したこれら情報提供文書（案）の十分性、及び更なる注意喚起の必要性や具体的な方策については、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

(3) 臨床的位置付けについて

審査時における尖圭コンジローマに対する教科書及び各種ガイドラインの記載について、機構は以下のように確認している。

米国 CDC の「性感染症治療ガイドライン 2004」（<http://www.cdc.gov/std/HPV/2004HPV%20Report.pdf> 2007 年 3 月現在）では、外性器疣贅に推奨する処方のうち、患者自身で適用できるものとして本剤が例示され、医師が実施するものとして凍結療法、電気焼灼を含む外科的切除、他の治療としてレーザー蒸散が記載されている。欧州の「肛門及び外性器疣贅治療のための欧州ガイドライン」（Krogh GV, Int J STD AIDS 2001; 12 Suppl 3: 40-47）では、推奨する治療のうち、在宅治療が可能な治療法として本剤が、医療機関での治療として、電気焼灼、レーザー蒸散、外科的切除及び凍結療法が記載されている。日本の「性感染症 診断・治療 ガイドライン 2004」（日本性感染症学会. 性感染症 診断・治療ガイドライン 2004: 尖圭コンジローマ. 日本性感染症学会誌 2004; 15(1 suppl): 21-23）では、電気焼灼、炭酸ガスレーザー及び免疫調整外用薬（本剤）等も有効であるが、現在、本邦では免疫調整外用薬が市販されていないことが記載されている。感染症の標準的教科書（Mandell GL, et al. Principles and Practice of Infectious Disease. 6th ed.）にも、

同様に、本剤が self-treatment の選択肢として記載されている。

申請者は、本剤の塗布が第 1 選択として用いられる対象患者は、①侵襲や疼痛等の負担により外科的治療を避ける患者、②疣贅が大きい又は広範囲に多発している等、外科的療法により強い侵襲を伴う患者、③外科的療法で再発を繰り返している患者と述べている。

機構は、尖圭コンジローマに対する既存治療との比較、リスク及びベネフィットも踏まえた上での本剤の臨床的位置付けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。現在、国内で保険適用となる治療法は、外科的療法（凍結療法、電気焼灼、レーザー蒸散及び外科的切除）のみである。外科的療法は、凍結療法を除き、1 回～数回の治療で疣贅を除去するため、短期間で治療可能であり、また、治療終了時の疣贅完全消失率は 100%に近いものと考えられる。しかし、治療時に表皮下層の分裂能を有する HPV 感染細胞まで除去しきれない場合があり、性感染症 診断・治療ガイドラインでは、視診上治癒しても、3 カ月以内に約 25%が再発すると記載されている。また、海外の文献では、治療後 3 カ月で認められる再発率は、凍結療法で 21%及び 37.5%（Stone KM, Genitourin Med 1990; 66(1): 16-19, Handley JM, Genitourin Med 1991; 67(4): 297-302）、電気焼灼で 22%及び 24%（Challenor R, Int J STD AIDS 2002; 13(11): 786-789）、レーザー蒸散で 33%（治療後 2 カ月）（The condylomata international collaborative study group. J Infect Dis 1993; 167(4): 824-829）、外科的切除で 18%（Jensen SL. Lancet 1985; 2 (8465): 1146-1148）と報告されている。外科的療法は施行時に侵襲を伴い、疼痛、潰瘍、糜爛、水疱、出血等が見られる。外科的療法の除去の範囲は、表皮のみならず真皮の一部に及ぶため、侵襲は大きく、麻酔を必要とする。また、凍結療法以外は瘢痕を生じる可能性があることから、治療コンプライアンスの低下につながりかねない。

本剤（5%製剤）による治療では、疣贅完全消失率は 63.6%（国内後期第Ⅱ相試験）で、外科的療法に比べ低いが、完全消失しなかった患者についても、疣贅面積又は疣贅個数の減少が認められており、本剤による治療後に外科的療法に切り替えた場合に疣贅除去に伴う侵襲を軽減できるメリットがあると考えられる。本剤は、患者自身のウイルス感染防御機構を介して疣贅を消失させると考えられており、表皮内の免疫応答細胞に働くことにより表皮下層の HPV 感染細胞に対しても効果があると考えられ、再発率が低いことが期待できる。5%製剤の治療により疣贅が完全消失した症例における塗布終了後 3 カ月（12 週）までの再発率は、海外第Ⅲ相臨床試験 3 試験（参考資料：試験番号 1004-IMIQ、1109-IMIQ 及び 1110-IMIQ）で 10～15%、国内パイロット試験で 0%（0/7 例）であった。本剤により、塗布期間に紅斑、糜爛、表皮剥離、疼痛及びそう痒感等の塗布部位の有害事象が高頻度に発現するが、必要に応じて休薬することにより塗布継続は可能であり、本剤の忍容性はあると考えられた。また、外科的療法では避けられない侵襲を伴わず、瘢痕もほとんど認められない。さらに、既存の外科的療法と異なり、本剤は患者自身で簡便に適用でき、また、疣贅の大きさ、個数及び疣贅領域の広さにかかわらず適用でき、

治療の簡便性及び治療対象疣贅の制約の少なさからも、治療コンプライアンスの向上が期待され、臨床的に有用な治療法と考えられる。本剤による治療における疣贅完全消失までの時間の中央値は 8.1 週であり、治療期間は最大 16 週間を要するが、一部の緊急性を要する患者を除けば、多くは本剤による薬物療法の対象となると考えられる。

尖圭コンジローマの病態には、宿主側の免疫状態が強く関与すると言われており、一般に、患者の 20～30%で疣贅が自然消失する（江川清文. In: 玉置邦彦ほか編. 最新皮膚科学大系 第 1 版, 第 15 巻、中山書店; 2003. 81-84）。一方で、免疫能の低い妊婦、臓器移植後、癌、糖尿病等の患者では、増悪しやすい（徳永英樹ほか 産婦人科の実験 2003; 52 (12) : 2111-2120）との、申請者の説明にもあるように、こうした高危険群に対しては、本剤を含めた複数の治療選択肢が必要とされるものと機構は考え、本邦において尖圭コンジローマに対する治療薬は承認されていないこと、患者自身で適用できる薬剤は有用であると考えられること、外科的療法より侵襲度や疼痛が少ないことも含め、本剤を臨床現場に供する意義は高いものと判断した。また、申請者の回答のように、罹病期間が長い症例では、本剤の有効性が劣り、外科的療法が優先されることが示唆されるものの、審査時点では、本剤による治療と外科的療法との臨床的有用性の関係については確認されておらず、製造販売後には、その位置付けに関する情報を収集する必要があるものとする。

(4) 用法・用量、投与期間について

1) 用法・用量について

機構は、日本人における用法・用量、投与期間の設定について、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

国内後期第Ⅱ相試験においては、海外臨床試験と同様、疣贅完全消失率について用量反応関係が認められ、5%製剤群の疣贅完全消失率は基剤群に比し有意に高く、5%製剤群と基剤群との間に認められた疣贅完全消失率の差は臨床的に意義のあるものと考えられた。一方、1%製剤群の疣贅完全消失率は基剤群に比し差が小さく、有効性は十分でないと考えられた。以上より、有効性の観点から、国内における本剤の用法・用量は、海外と同様、「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」が妥当と考えられた。

安全性について、5%製剤塗布による局所皮膚反応及び塗布部位反応は、国内外で本質的に異ならないと考えられたこと、国内第Ⅱ相週 3 回塗布試験併合成績より、塗布部位の有害事象は高頻度に発現するもののほとんどが中等度又は軽度であったこと、塗布部位の有害事象による中止例は認められるものの必要に応じて休薬することで 5%製剤の塗布は継続可能と考えられ、5%製剤の忍容性はあると考えられたことより、国内における本剤の用法・用量は、海外同様、申請された通りとすることが妥当と考えられた。

機構は、国内第Ⅱ相試験において、疣贅完全消失率を指標として、基剤群、1%製剤群及び 5%製剤の検討において用量反応関係が認められ、基剤群と 1%製剤群との比較にお

いて群間差は示されなかったが、基剤群と 5%製剤群との比較において、臨床的に意義があるとされる約 30%の群間差が示されたことを踏まえ、有効性の観点から、5%製剤を選択することに大きな問題はないと考える。また、安全性の観点から、5%製剤塗布による局所皮膚反応及び塗布部位反応は、国内外で本質的に異ならないという申請者の主張は理解する。また、患者の背景因子や局所皮膚反応に対する感受性が有効性・安全性の国内外差を生じた一因であるとも考えるが、日本人における適切な用量検討を行うことも可能であったと考える。しかしながら、①申請用法・用量における有効性が確認されたこと、②5%製剤に対する一定の忍容性は認められること、③5%以上の濃度の検討がなされていないことから、国内における本剤の用法・用量は、海外同様、申請された通りとすることに大きな問題はないと考える。この点については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

2) 投与期間について

機構は、国内第Ⅱ相試験における 5%製剤群の累積の疣贅完全消失率が、治験実施計画書で規定された投与期間である 16 週まで漸増するにもかかわらず、本邦の添付文書案では 16 週間塗布しても効果不十分な場合、漫然と使用されることを防ぐために、「本剤の使用期間は最大 16 週間までとすること」と設定されていることを踏まえ、16 週を超えて使用される可能性について見解を示すとともに、これまでに確認された最長塗布期間についても説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。最大塗布期間を 16 週とした国内後期第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相用量反応試験（参考資料：試験番号 1004-IMIQ）の 5%製剤群における疣贅完全消失率は、各々 63.6%及び 50%であった。これらのいずれの試験においても、疣贅完全消失率は 16 週まで漸増しており、16 週以降も継続塗布することで、疣贅完全消失率が上昇する可能性が示唆された。

国内後期第Ⅱ相試験において、5%製剤群 55 例のうち疣贅完全消失に至った症例は 35 例（63.6%）であった。疣贅完全消失に至らなかった 20 例のうち、中止例（8 例）を除き 16 週間塗布した 12 例における治験薬塗布期 16 週の疣贅面積減少率は、9 例が 50%以上であり、3 例が 50%未満であった。これら 12 例について、16 週を超える継続塗布の可能性を検討した。

国内後期第Ⅱ相試験 5%製剤群において治験薬塗布期 16 週に疣贅完全消失に至らなかった
12 症例一覧（申請者作成）

症例 番号	登録時		治験薬塗布期 16 週		治験薬塗布期 16 週の疣贅面 積減少率 (%)	治験薬塗布期 16 週以降の疣贅に 対する治療 ^a
	疣贅面積 (mm ²)	疣贅個数 (個)	疣贅面積 (mm ²)	疣贅個数 (個)		
1182	91	21	1	1	98.9	無治療
1101	400	5	8	1	98.0	無治療
1073	36	5	1	1	97.2	外科的療法

1472	33	11	2	2	93.9	外科的療法
1202	31	8	2	2	93.5	無治療
1023	14	3	1	1	92.9	無治療
1343	13	3	3	2	76.9	外科的療法
1056	29	6	8	2	72.4	薬物療法
1205	13	4	5	3	61.5	外科的療法
1362	48	28	31	21	35.4	外科的療法
1502	96	9	64	8	33.3	外科的療法
1224	31	6	26	4	16.1	薬物療法

a：経過観察期 4 週までに確認した抗疣贅療法

① 疣贅面積減少率 50%以上の 9 症例の疣贅面積の推移

9 例の疣贅面積の推移について、9 例中 6 例は、治験薬塗布期 12 週から 16 週までの間、疣贅面積にほとんど変化がない、又は増加したため、6 例中 4 例において、治験薬塗布期 16 週以降に残存疣贅に対する外科的療法又は薬物療法（ポドフィリン）が実施された。その他の 3 例（症例番号 1182、1101、1343）は、治験薬塗布期 14 週から 16 週にかけて疣贅面積が減少しており、さらなる疣贅面積の減少を期待して継続塗布を選択する可能性はあると考える。一方、治験薬塗布期終了時（16 週）の疣贅面積減少率が 75%以上 99.9%以下の症例を対象に、さらに 4 週間の無塗布観察期を設定し、疣贅完全消失の有無を検討した海外の臨床試験（参考資料：試験番号 1109-IMIQ、1110-IMIQ）では、無塗布観察期に 31.6～50.0%の症例が完全消失に至ることが報告されている。したがって、これら 3 例は、継続塗布又は無治療での経過観察を選択する可能性があると考えられた。実際に 3 例中 2 例は治験薬塗布期 16 週以降に無治療での経過観察が行われた。

② 疣贅面積減少率 50%未満の 3 症例の疣贅面積の推移

3 例の疣贅面積の推移については、いずれも疣贅面積の減少が十分でなく、今後の効果を期待できないため、5%製剤の継続塗布の可能性は低いと考える。実際に 3 例全てにおいて、治験薬塗布期 16 週以降に外科的療法又は薬物療法（ヨクイニンエキス錠）が実施された。

以上より、国内後期第Ⅱ相試験 5%製剤群の検討では、16 週を超えて 5%製剤が継続塗布される可能性のある症例は 55 例中 3 例（①に示した症例番号 1182、1101、1343）であったものの、この 3 例は、疣贅面積減少率が高く、無治療での経過観察を選択する可能性も考えられた。したがって、16 週を超えて本剤が継続塗布される可能性のある症例は少数と考えられた。また、このように、ほとんどの症例において 5%製剤の有効性を評価し、継続塗布又は無治療による経過観察の選択が 16 週時点で可能と考えられたことから、本剤の塗布期間は 16 週間で十分であるとする。

なお、1998 年 5 月から 2005 年 2 月までの PSUR 及び 2001 年 5 月から 2006 年 2 月までの SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT（CIOMS フォーム）により報告された海外の市販後の有害事象報告のうち、尖圭コンジローマの治療における最大塗布期間

は、約 10 カ月間であった。

機構は以上の回答を概ね了承する。しかし、臨床現場においては、16 週間を超えた使用も想定される。安全性の観点からは、「(2) 4) 適正使用推進について」の項で議論したように、海外第Ⅲb 相 32 週間塗布 2 試験（参考資料：試験番号 1233-IMIQ、1243-IMIQ）において、16 週間を超えて塗布した症例において、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は発現していないことを踏まえると、16 週間を超える投与も治療の選択肢になりうる可能性があると考ええる。しかしながら、現段階においては、本剤の 16 週間を超える投与時の有効性及び安全性に関する情報は得られておらず、16 週間を超える投与を推奨できるものではないと考える。16 週間を超える投与がなされた症例があった場合には、製造販売後に、その安全性・有効性に関する情報収集をし、必要に応じ、適切に情報提供することが重要であると考ええる。

(5) 製造販売後調査等について

申請者は前述のように、外科的療法を優先すべき患者が一部存在するものの、①患者に強い侵襲と苦痛を与えずに疣贅を消失又は縮小できる治療法と考えられること、②消失後の疣贅再発率が低いことが期待できること、を理由に、本剤が「第 1 選択薬になる可能性がある」、と回答した。さらに、本剤及び外科的療法のいずれもが等しく適用となる患者は少なく、侵襲を伴う外科的療法を含むランダム化試験に合意する患者は極めて少ないことが予想されることから、すべての被験者をランダム化する試験デザインによる本剤と外科的療法との比較を目的とする臨床試験の実施は困難と回答した。

機構は、本剤の有用性、臨床的位置付けを明確にするためには、①本剤の適用が除外される集団（有効性及び安全性の観点から他の治療法を優先すべき集団）の有無、②本剤の投与期間（16 週間を超えて投与されるか否か）、③既存治療（外科的治療）と本剤での尖圭コンジローマの再発率の違い、④本剤が効かなかった場合、又は本剤投与後に尖圭コンジローマが再発した際の対応、を明らかにするべきと考えることから、これらの点に着目した製造販売後臨床試験等の実施について検討するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

- ① 本剤の適用が除外される集団（有効性及び安全性の観点から他の治療法を優先すべき集団）の有無について

悪性化に関与する HPV (16 型、18 型等) により発生したと疑われる増大が著しい疣贅、治療に緊急性を要する肛門を塞ぐような巨大疣贅を有する患者等は、その程度により、本剤の適用範囲から除外され、外科的療法が優先されることが想定される。しかし、現時点では、有効性及び安全性の観点から他の治療法を優先すべき集団についての調査データはない。また、国内外の臨床試験成績より、安全性に影響する可能性のある背景因子は見出せなかった。一方、有効性に影響する可能性のある背景因子として、罹病期間、疣贅個数、性別が示唆されたが、本剤の適用を除外しなければならないような部分集団

は認められなかった。なお、有効性の観点から、角化が非常に強い疣贅又は増殖が著しい疣贅を有する患者は本剤の効果が期待され難いと考えられるが、現時点では調査データはない。

② 本剤の投与期間（16 週間を超えて投与されているか否かなど）について

国内後期第Ⅱ相試験における、本剤（5%製剤）の 16 週時点での疣贅完全消失率は 63.6% であり、さらに、16 週間塗布することで、ほとんどの症例で疣贅面積が減少したことより、最大 16 週の塗布で十分な有効性が期待できると考えている。また、16 週間塗布で有効性が不十分な場合は 16 週を超えて漫然と塗布すべきではなく、16 週を超えて塗布を継続する可能性は低いものと考えられるが、現時点では調査データはない。

③ 既存治療（外科的治療）と本剤での尖圭コンジローマの再発率の違いについて

既存の外科的療法の治療後 3 カ月での再発率は、文献では、凍結療法で 21%及び 37.5%（Krogh GV, Int J STD AIDS 2001; 12 Suppl 3: 40-47、日本性感染症学会. 性感染症 診断・治療ガイドライン 2004: 尖圭コンジローマ. 日本性感染症学会誌 2004; 15(1 suppl): 21-23）、電気焼灼で 22%及び 24%（川島眞. 臨床医薬 2006; 22(4): 353-358）、レーザー蒸散で 33%（治療後 2 カ月）（大本裕之. 臨婦産 2006; 60(5): 792-795）、外科的切除で 18%（Ferenczy A. Am J Obstet Gynecol 1995; 172(4 Pt 2): 1331-1339）と報告されている。一方、5%製剤の塗布終了後 3 カ月（12 週）までの再発率は、海外第Ⅲ相臨床試験 3 試験で 10～15%、国内パイロット試験で 0%（0/7 例）であった。したがって、疣贅再発率は、本剤が外科的療法より低いことが期待されるが、国内データは 7 例と少なかった。

④ 本剤で効果が得られなかった場合、また本剤投与後に尖圭コンジローマが再発した際の対応について

本剤で効果が得られなかった場合は他治療への切り替えが考えられる。国内後期第Ⅱ相試験において 16 週時に完全消失に至らなかった症例 12 例のうち、8 例が塗布終了後 4 週以内に外科的療法等の他治療に移行した。他の 4 例は、いずれも疣贅面積が 90%以上消失しており、経過観察された。しかしながら、12 例と少数であり、本剤で効果が得られなかった場合の対応についての情報は、不十分と考える。一方、本剤塗布により疣贅完全消失後に再発した場合は、再塗布が考えられる。海外臨床試験（参考資料：試験番号 1233-IMIQ 及び 1243-IMIQ）では、5%製剤塗布後に再発した疣贅への再塗布が検討され、再発疣贅の完全消失率は、それぞれ 52.5%（31/59 例）及び 58.5%（48/82 例）であった。このため、再発後にも本剤が使用される可能性があると考えられる。しかしながら、国内臨床試験においては、再発後の対応についての調査データはない。

以上を踏まえ、下記の点を目的とした製造販売後調査（使用成績調査）を実施する。なお調査予定症例数は、0.1%以上の頻度で発現する未知の副作用を 95%以上の信頼度で検出するべく 3,000 例とし、3 年間の予定で実施する。

① 本剤無効例、中止例、重度の有害事象発症症例の患者背景データ等を収集・分析し、有効性・安全性の観点から層別解析することにより、他治療を優先すべき集団について

検討する。

- ② 16 週を超えて塗布された症例も含め、有効性・安全性の観点から層別解析することで、投与期間について検討する。
- ③ 治療終了 3 カ月後の疣贅再発の有無を調査し、その結果とすでに文献等で報告されている外科的療法の再発率を比較する。
- ④ 本剤の無効例（再発例含む）に対するその後の対処法について調査する。

機構は、既存治療である外科的療法を対照とした製造販売後臨床試験が実施困難であることは理解する。しかし、申請者の計画では、外科的療法の対象となった患者が調査対象に含まれておらず、本剤の投与対象と外科的療法の対象に関する情報が得られないと考える。したがって、本邦における本剤の有用性、臨床的位置付けを明確にするために、関連の学会等と協力し、外科的療法の対象患者とした調査を計画する必要があると考える。製造販売後調査の詳細及び具体的な内容については、専門委員の意見も踏まえた上で、検討したいと考える。

(6) その他

機構は、本剤が申請効能・効果の他に、海外 41 カ国で「光線角化症」、43 カ国で「表在型基底細胞癌」に対しても承認されていることから、本邦における「光線角化症」及び「表在型基底細胞癌」に対する開発予定について、申請者に尋ねるとともに、本申請効能・効果における承認取得後に、これらの疾患に対して適応外使用されないような方策について検討するよう求めている。

さらに、機構は、本剤投与で認められる光線過敏についても注意喚起の必要がないか、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤の健康被験者を対象とした光毒性試験（参考資料：試験番号 1249-IMIQ）及び皮膚光感作試験（参考資料：試験番号 1244-IMIQ）では、光毒性及び皮膚光感作性は認められなかった。臨床試験における 5%製剤の光線過敏性反応は、海外の光線角化症患者を対象とした試験では 0.9% (2/215 例) に認められたが、表在型基底細胞癌患者 185 例を対象とした試験では認められなかった。一方、国内外の尖圭コンジローマ患者を対象とした週 3 回塗布試験（国内 64 例、海外 273 例）では認められず、また、海外の PSUR（1998 年 5 月から 2005 年 2 月まで）においては、重篤な副作用として光線過敏症 NOS が 1 例報告されているが、当該症例は基底細胞癌患者であり、尖圭コンジローマ患者では光線過敏に関連する重篤な有害事象は認められていない。

本剤の光線過敏に関する注意喚起について、海外の添付文書では、光線曝露に関する注意喚起が、本剤を光線に曝露される皮膚表面に塗布する光線角化症及び表在型基底細胞癌の患者に対して行われている。尖圭コンジローマ患者の適用部位は、光線に曝露する可能性が低いと考えられることから、本申請効能・効果の取得に際して、光線過敏に関する特

段の注意喚起の必要性はないものと判断した。

機構は、本剤に光線過敏が発生することは事実であり、情報としては提供しておく必要があると考えるが、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

III. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する判断

後日報告。

IV. 総合評価

機構は、提出された資料に基づき、審査を行った結果、本剤は尖圭コンジローマに対し有効性を有し、安全性についても承認にかかわる大きな問題は無いと判断した。しかしながら、その有効性及び安全性には性差が示唆されていること、既存の治療法である外科的療法との関係が明確でないこと等から、製造販売後に更なる情報収集の必要性があると考ええる。

また、①本剤の有効性の評価について、②安全性について（局所皮膚反応に対する注意喚起の方策及び適正使用の推進方法）、③製造販売後調査の内容について、④光線過敏に対する注意喚起の方策については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

審査報告(2)

平成 19 年 5 月 11 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ベセルナクリーム 5%
[一 般 名]	イミキモド
[申 請 者]	持田製薬株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 5 月 31 日

II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告（1）をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

1. 有効性について

機構は、本剤の開発において、検証試験と位置づけられる国内第Ⅲ相試験は実施されていないが、①ランダム化二重盲検比較臨床試験として実施された国内後期第Ⅱ相試験において、主要評価項目とされた疣贅完全消失率に用量反応関係が認められたこと、②基剤群の疣贅完全消失率は 34.0%であることから、基剤についても有効性が示唆されていると考えられるものの、本剤群と基剤群との比較においては臨床的意義があるとされる群間差（29.7%）が示されたことから、本邦における本剤の有効性は示唆されていると判断した。この点について、専門委員に意見を求めた。

専門委員からは、次のような意見が述べられ、機構の判断は専門委員より支持された。

尖圭コンジローマは、成書（最新皮膚科学大系 第 1 版, 第 15 巻, 東京: 中山書店, 2003, 81-84）では 20～30%の割合で自然消失するとされていることから、基剤群で認められた有効性（疣贅完全消失率 34%）は主に自然消失を示すものであり、5%製剤群における疣贅完全消失率 63.6%についても自然消失を含めたものと推定される。しかしながら、基剤群においても、糜爛などの有害事象が発現しており、その刺激により疣贅が消失した可能性も否定は出来ない。いずれの場合においても、本剤の有効性を否定するものではなく、局所作用薬であることから、全身性の副作用が少ないという点は評価に値するものである。

2. 安全性（局所皮膚反応）について

機構は、次のような理由から本剤の適用については細心の注意喚起が必要と判断しており、添付文書など情報提供資材における、局所皮膚反応に関する注意喚起の内容について、専門委員に意見を求めた。

- ・ 国内第Ⅱ相試験併合成績（試験番号 MTD39-32EGW21、MTD39-32EGW22）では、本

剤塗布による局所皮膚反応の有害事象発現率は 67.2% (43/64 例) と高頻度であること

- ・ 臨床試験（国内 2 試験、海外 14 試験）における因果関係を否定できない患部以外の局所反応の発現率は、国内試験 6.3% (4/64 例)、海外試験 3.3% (22/667 例) と低頻度ではあったものの、排尿障害や臀部の発疹などの塗布部位の近接部位に発現した局所反応や、眼の異常、腕の皮膚疾患などの塗布部位から離れた部位に発現した局所反応が認められていること
- ・ 本剤は、患者自身で塗布するものであること
- ・ 膣口や尿道などの近接した粘膜組織に付着すると腫脹が認められる可能性があること
- ・ 十分な水洗が実施されないまま性行為が行われた場合には、患者本人の粘膜組織への曝露のみならず、パートナーへの本剤曝露なども危惧されること

専門委員からは、次のような意見が述べられた。

本剤塗布後の手指の洗浄については、現在、水洗又は石鹼を用いた水洗とされているが、水洗のみでは十分な洗浄が出来ないことから、石鹼を用いた水洗を行うよう指導する必要がある。また、包茎患者の場合、患部以外の健常部位に本剤が付着することによる局所皮膚反応を避けるため、本剤塗布後は包皮を反転しておくよう注意喚起すべきである。コンドームの使用については、本剤による劣化の可能性があるため注意喚起すべきである。

以上の専門委員の意見を踏まえ、機構は、添付文書などの情報提供資材において、上記の注意喚起を行うよう申請者に求めた。

申請者はこれを了承し、添付文書（案）の使用上の注意の項、1.重要な基本的注意の記載を以下のように整備するとともに、必要な情報を適確に伝えるべく情報提供資材を作成した。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 5) 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痛みや腫れを生じ、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に注意すること。
- 6) 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。
- 7) セックスパートナーへの本剤の付着を防ぐため、本剤を塗布した状態での性行為は避けること。

3. 用法・用量について

機構は、申請用法・用量において、①有効性が確認されたこと、②忍容性が認められた

こと、③5%以上の濃度の検討がなされていないことを踏まえ、イミキモド濃度としては5%とし、1日1回6～10時間、週3回塗布するという使用方法に大きな問題はないと判断した。

この機構の見解は、専門委員により支持された。さらに専門委員から、海外の用法・用量においては、最大16週間塗布との記載があるが、16週間を超えて塗布される可能性も考えられることから、投与期間（塗布期間）を16週間に限定する必要はないのはいかとの意見や、国内の申請用法・用量では、就寝前に塗布とされているが、患者の生活パターンの多様性に鑑みて、就寝前に塗布することを規定する必要はないだろうとの意見が述べられた。

機構は、専門委員の意見について以下のとおり考える。実施された臨床試験においては、塗布開始から16週の時点においても疣贅消失率の上昇傾向が認められており、塗布開始後16週において疣贅消失に至っていない症例について、16週間以上の本剤塗布によって疣贅消失の可能性は否定できないと考える。しかしながら、16週間の塗布期間においては、塗布期間の長期化に伴い副作用発現率が増加するような傾向は認められないものの、16週間を超える塗布における安全性については、情報が得られておらず、現段階においては、16週間を超える塗布を推奨することが出来ない。したがって、塗布期間について16週間と限定する必要はないものの、現段階で得られている成績は16週間の塗布期間におけるものであるという点については適切に情報提供する必要がある。また、本剤の塗布時期（就寝前）については、本剤はクリーム剤であり、伸展性が良いことから、活動時に使用した場合、尿道や膣口など近隣の粘膜組織に付着する可能性が高くなることが危惧される。よって、最も活動性が低いと考えられる就寝時に塗布し、起床時に洗い流すという方法が推奨されるところである。

機構は、以上のような検討の結果から、申請された用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断した。

4. 製造販売後調査等について

申請者からは、3,000例を対象に、下記の点を目的とした製造販売後調査（使用成績調査）骨子案が提出されている。

- ① 本剤無効例、中止例、重度の有害事象発生症例の患者背景データ等を収集・分析し、有効性・安全性の観点から層別解析することにより、他治療を優先すべき集団について検討すること
- ② 16週を超えて塗布された症例も含め、有効性・安全性の観点から層別解析することで、投与期間について検討すること
- ③ 治療終了3カ月後の疣贅再発の有無を調査し、その結果とすでに文献等で報告されている外科的療法の再発率を比較すること
- ④ 本剤の無効例（再発例含む）に対するその後の対処法について調査すること

機構は、本邦における本剤の臨床的位置づけを明確にすることが必要と考えており、提示された計画では、外科的療法の対象となった患者が調査対象に含まれておらず、本剤の投与対象と外科的療法の対象に関する情報が得られないことから、関連の学会等と協力し、外科的療法の対象患者をも対象とした調査を計画する必要があると考えている。

上記の機構の考えは、専門委員により支持された。さらに、専門委員からは、本剤の無効例や再発例等、他の治療を選択した患者に対してはその選択理由についても調査すべきとの意見、疣贅の大きさと治療効果の関係についての情報や、本剤と外科療法における再発率を比較することは臨床現場においては非常に有益であるとの意見、また、再受診のコンプライアンス等により患者の追跡調査が困難となる懸念があることから、情報の取りこぼしを最小限に留めるよう、情報収集方法には工夫が必要との意見が出された。

機構は、上記のような項目について製造販売後調査において情報収集するように申請者に指示した。

申請者はこれを了承した。

5. 光線過敏について

海外の添付文書では、光線に曝露される皮膚表面に本剤を適応する「光線角化症」及び「表在型基底細胞癌」の患者に対して、光線曝露に関する注意喚起が行われているが、尖圭コンジローマ患者における本剤の適用部位は、光線に曝露される可能性が低いと考えられることから、本申請効能・効果の取得に際して、光線過敏に関する特段の注意喚起の必要性はないと申請者は述べている。

機構は本剤による光線過敏が発生することは事実であり、光線曝露が完全に否定できないと考えることから、尖圭コンジローマのみを適応症とする本邦の添付文書においても、光線過敏について適切に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断は専門委員により支持されたことから、光線過敏についても、適切に情報提供するように申請者に指示した。

申請者はこれを了承し、添付文書（案）の使用上の注意の項、1 重大な基本的注意において、以下のように注意喚起する旨を回答した。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 8) 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顔面等の患部以外に付着した薬剤は石鹸を用い、水又は温水で洗い流すこと。

6. 効能・効果について

申請された効能・効果は「外性器又は肛門周囲の尖圭コンジローマ」であったが、本剤の効能・効果を適確に表現すべく「尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）」と変更することを申請者に指示した。

申請者は、これを了承し、効能・効果を「尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）」へと変更した。

7. 小児への投与について

機構は、本剤の小児への投与に関して 2007 年 3 月 23 日付で FDA から出された添付文書改訂の勧告について説明を求めるとともに、本邦における添付文書等への対応について、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。FDA からの勧告は以下の通りである。「3M の Aldara (imiquimod) 5% クリーム (NDA 20723 SE8-020) の小児患者への適応 (2-12 才の伝染性軟属腫) について、2 つの独立した第Ⅲ相試験において最大 16 週間の週 3 回局所投与の効果は示されず、添付文書にこれら第Ⅲ相試験の所見及び薬物動態試験結果を含めること、スポンサー (3M) は伝染性軟属腫に関する効果を記載しないこと、これら試験のネガティブな結果に基づく使用制限について添付文書を改訂すること。」

これらに対する措置として、3M 社は勧告通りに添付文書の【小児への使用】の項に、本剤が小児の伝染性軟属腫 (MC) を対象とした第Ⅲ相試験において有効性を示さなかったこと、薬物動態試験における本剤の血清中濃度、及び同試験において白血球数と好中球数の減少が認められたことを記載した。

上述の第Ⅲ相試験 2 試験は、MC の小児被験者 702 例 (本剤塗布 470 例; 年齢の中央値 5 歳、範囲 2-12 歳) を対象としたランダム化二重盲検基剤対照試験であり、本剤又は基剤クリームが週 3 回、最大 16 週まで塗布されている。最も多く報告された副作用は、成人と同様に塗布部位反応であった。基剤群に比し本剤群で高頻度であった有害事象は、成人で承認された適応症の臨床試験と概ね類似しており、その中には、中耳炎 (本剤群 5% vs 基剤群 3%)、結膜炎 (本剤群 3% vs 基剤群 2%) が含まれた。紅斑は両群で最も多く報告された局所皮膚反応であった。また、本剤群において、紅斑 (28%)、浮腫 (8%)、痂皮 (5%)、剥離/落屑 (5%)、糜爛 (2%)、滲出 (2%) を含む重度の局所皮膚反応が報告された。さらに、体表面積の少なくとも 10% 以上の広範に及ぶ MC を有する患者 22 例 (2~12 歳) を対象とした薬物動態試験で、臨床検査を評価した被験者 20 例において、白血球数の中央値が $1.4 \times 10^9/L$ 減少し、好中球数の中央値が $1.42 \times 10^9/L$ 減少した。

以上を踏まえ、本邦では、伝染性軟属腫は申請効能・効果ではないが、これらの情報を提供することは、尖圭コンジローマの適応においても有用と考え、添付文書の使用上の注意 (案) の【その他の注意】の項に、「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。」を追記する。

機構は、上記の成績は、今般申請された対象疾患とは異なる疾患を対象とした試験成績ではあるものの、本剤の安全性に関する情報として提供することは適切であると考え

8. 貯法及び有効期間の記載の変更について

「貯法及び有効期間」については、「室温（25℃以下）、2年」と設定されている。しかしながら、「室温」は日本薬局方において 1～30℃と定義されており、貯法として「室温」と「25℃以下」を併記した場合、医療機関の医療従事者の混乱を招く可能性があるため、「貯法及び有効期間」の記載を「凍結を避け、25℃以下で保存、2年」へと変更したいとの旨が申請者から述べられた。

機構は、申請者の提案を了承した。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

(1) GCP 実地調査結果に対する機構の判断について

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD:5.3.3.1-1 [MTD39-32MAN11]、5.3.3.1-2 [MTD39-32MAN14]、5.3.5.1-1 [MTD39-32EGW21]、5.3.5.1-2 [MTD39-32EGW22]) に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、副作用情報等が速やかに治験責任医師及び実施医療機関の長に通知されていない事例が認められたが、大きな問題は認められなかったことから承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

機構は、以上の審査の結果、本剤を下記の効能・効果、用法・用量にて承認して差し支えないと判断した。なお、再審査期間は 8 年、原体は毒薬に該当するものの、製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品又は特定生物由来製品にも該当しないと判断する。

〔効能・効果〕	尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）
〔用法・用量〕	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。

V. 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1) の下記の点について、申請者の訂正並びに機構の記載ミスが認められたが、下記の修正（記載ミス）によっても、審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

審査報告 (1) 該当箇所	現行	訂正後
------------------	----	-----

II.3.(i)<提出された資料の概要>.1 行目	効力を裏付ける試験として 61 報告書・・・	効力を裏付ける試験として 61 報告書及び参考資料として 3 報告書
II.3.(i).(1).2).13 行目及び表.結果の概略.2 行目	15、16、 <u>17、18</u> 及び 20 日	15、16、 <u>17</u> 及び 20 日
II.3.(i).(1).3).①.10 行目	IL- <u>9</u>	IL- <u>8</u>
II.3.(i).(1).3).①.15 行目	TLR- <u>8</u>	TLR- <u>9</u>
II.3.(i).(1).3).③.表	(IFN- α : U/ <u>20</u> mg tissue、TNF- α : pg/ <u>20</u> mg tissue)	(IFN- α : U/ <u>200</u> mg tissue、TNF- α : pg/ <u>200</u> mg tissue)
II.3.(i).(1).3).④.6 行目	<u>マウス及びサルにおいては</u>	<u>いずれの動物種においても</u>
II.3.(i).(1).4).③.12 行目	・・・本薬 1%クリームを <u>ウイルス接種時又は接種 48 時間後</u> ・・・	・・・本薬 1%クリームを <u>抗原投与时又は抗原投与 48 時間後</u> ・・・
II.3.(i).(3).3).10 行目	<u>フェニラルアニン</u>	<u>フェネチルアミン</u>
II.3.(i).(3).3).17 行目	<u>単回経口投与</u>	<u>反復経口投与</u>
II.3.(i)<機構における審査の概略>.2).22 行目	ラット、マウス及びカニクイザル反復経口投与試験	ラット、マウス、 <u>モルモット</u> 及びカニクイザル反復経口投与試験
II.3.(ii)<機構における審査の概略>.29 行目	<u>副作用</u>	<u>有害事象</u>
II.3.(iii)<機構における審査の概略>.10 行目	・・・ <u>紅斑、浮腫</u> 、表皮剥離及び痂皮が認められ、皮膚刺激性スコア（ <u>紅斑</u> ）が・・・	・・・ <u>紅斑</u> 、表皮剥離及び痂皮が認められ、皮膚刺激性スコア（ <u>紅斑、浮腫</u> ）が・・・
II.4.(ii).(2).2).2 行目	最大 <u>16 時間</u>	最大 <u>16 週間</u>
II.4.(iii).(1).4).25 行目	各々 1 例 1 件、1 例 2 件であった。	各々 1 例 1 件、1 例 2 件、 <u>1 例 1 件</u> であった。
II.4.(iii).(1)【参考資料】1203-IMI Q	バイタルサイン：3M 社により <u>臨床的意義のある変動なしと判定。</u>	バイタルサイン：各項目にほとんど変動は認められなかった。
II.4.(iii)<機構における審査の概略>.(1).2).25 行目	<u>4</u> ～28.6%	<u>3.2</u> ～28.6%
II.4.(iii)<機構における審査の概略>.(2).1).34 行目	<u>7</u> 例 <u>13</u> 件（5%製剤群 6 例 <u>10</u> 件、	<u>8</u> 例 <u>14</u> 件（5%製剤群 6 例 <u>11</u> 件、
II.4.(iii)<機構における審査の概略>.(2).2).9 行目	119 例（43.6%）	119 例（43.6%： <u>塗布部位反応</u> ）
II.4.(iii)<機構における審査の概略>.(2).2).11 行目	12 例（4.4%）	12 例（4.4%： <u>塗布部位反応</u> ）
II.4.(iii)<機構における審査の概略>.(2).2).18 行目	PSUR（1998 年 5 月～ <u>2000</u> 年 2 月）	PSUR（1998 年 5 月～ <u>2005</u> 年 2 月）
II.4.(iii)<機構における審査の概略>.(2).2).表中 1%製剤群、塗布部位反応、発現例数	<u>43</u>	<u>13</u>
II.4.(iii)<機構における審査の概略>.(2).4).69 行目	検討したところ、塗布部位反応の対処法は、	検討したところ、 <u>連日塗布試験において</u> 、塗布部位反応の対処法は、
II.4.(iii)<機構における審査の概略>.(2).4).72 行目	<u>休薬</u> はなく、 <u>中止</u> は 1 件であった。	<u>中止</u> はなく、 <u>休薬</u> は 1 件であった。
II.4.(iii).<機構における審査の概略>.(2).4).因果関係を否定できない塗布部位反応の薬剤処理の表中	連日塗布試験（ <u>15</u> 件）	連日塗布試験（ <u>18</u> 件）
II.4.(iii)<機構における審査の概略>.(2).4).下から 13 行目	局所皮膚反応（「(2) 安全性について、 <u>1</u> 」参照）の項でも	<u>患部以外の局所皮膚反応</u> （「(2) 安全性について、 <u>2</u> 」参照）の項でも
II.4.(iii).<機構における審査の概略>(3).30 行目	電気焼灼で 22%及び 24%（Challenor R, Int J STD	電気焼灼で 22%及び 24%（ <u>Stone KM, Genitourin Med 1990; 66(1): 16-19, Challenor R, Int J STD</u>
II.4.(iii)<機構における審査の概略>.(3).下から 4 行目	また、申請者の回答のように、罹病期間が長い症例では、本剤の有効性が劣り、外科的療法が優先されることが示唆されるものの、	また、罹病期間が長い症例では、本剤の有効性が劣り、外科的療法が優先されることが示唆されるものの、

Ⅱ.4.(iii)＜機構における審査の概略＞.(5).③.1 行目	凍結療法で 21%及び 37.5% (<u>Krogh GV. . . . 21-23</u>)	凍結療法で 21%及び 37.5% (<u>Stone KM, Genitourin Med 1990; 66(1): 16-19, Handley JM, Genitourin Med 1991; 67(4): 297-302</u>)
Ⅱ.4.(iii)＜機構における審査の概略＞.(5).③.4 行目	電気焼灼で 22%及び 24% (<u>川島 眞. . . . 353-358</u>)	電気焼灼で 22%及び 24% (<u>Stone KM, Genitourin Med 1990; 66(1): 16-19, Challenor R, Int J STD AIDS 2002; 13(11): 786-789</u>)
Ⅱ.4.(iii)＜機構における審査の概略＞.(5).③.4 行目	レーザー蒸散で 33%(治療後 2 カ月) (<u>大本裕之. . . . 792-795</u>)	レーザー蒸散で 33%(治療後 2 カ月) (<u>The condylomata international collaborative study group. J Infect Dis 1993; 167(4): 824-829</u>)
Ⅱ.4.(iii).＜機構における審査の概略＞.(5).③.5 行目	外科的切除で 18% (<u>Ferenczy A. Am 1331-1339</u>)	外科的切除で 18% (<u>Jensen SL. Lancet 1985; 2(8465): 1146-1148</u>)