

ANNEX 1

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ALDARA 5% cream

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each sachet contains 12.5 mg of imiquimod in 250 mg cream (5 %).

Excipients:

Methyl hydroxybenzoate (E218)

Propyl hydroxybenzoate (E216)

Cetyl alcohol

Stearyl alcohol

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Cream.

White to slightly yellow cream.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Imiquimod cream is indicated for the topical treatment of :

External genital and perianal warts (condylomata acuminata) in adults.

Small superficial basal cell carcinomas (sBCCs) in adults.

Clinically typical, nonhyperkeratotic, nonhypertrophic actinic keratoses (AKs) on the face or scalp in immunocompetent adult patients when size or number of lesions limit the efficacy and/or acceptability of cryotherapy and other topical treatment options are contraindicated or less appropriate.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The application frequency and duration of treatment with imiquimod cream is different for each indication.

External genital warts in adults:

Imiquimod cream should be applied 3 times per week (example: Monday, Wednesday, and Friday; or Tuesday, Thursday, and Saturday) prior to normal sleeping hours, and should remain on the skin for 6 to 10 hours. Imiquimod cream treatment should continue until the clearance of visible genital or perianal warts or for a maximum of 16 weeks per episode of warts.

Superficial basal cell carcinoma in adults:

Apply imiquimod cream for 6 weeks, 5 times per week (example: Monday to Friday) prior to normal sleeping hours, and leave on the skin for approximately 8 hours.

Actinic keratosis in adults

Treatment should be initiated and monitored by a physician. Imiquimod cream should be applied 3 times per week (example: Monday, Wednesday and Friday) for four weeks prior to normal sleeping hours, and left on the skin for approximately 8 hours. Sufficient cream should be applied to cover the treatment area. After a 4-week treatment-free period, clearance of AKs should be assessed. If any lesions persist, treatment should be repeated for another four weeks.

The maximum recommended dose is one sachet. The maximum recommended treatment duration is 8 weeks.

An interruption of dosing should be considered if intense local inflammatory reactions occur (see section 4.4) or if infection is observed at the treatment site. In this latter case, appropriate other measures should be taken. Each treatment period should not be extended beyond 4 weeks due to missed doses or rest periods.

If the treated lesion(s) show an incomplete response at the follow-up examination at 4-8 weeks after the second treatment period, a different therapy should be used (see section 4.4)

Information applicable to all indications:

If you miss a dose, apply the cream as soon as you remember and then continue with your regular schedule. Do not apply the cream more than once in any day.

Paediatric patients

There are no data available on the use of imiquimod in children and adolescents; use in this patient population is therefore not recommended.

Method of administration

External genital warts:

Imiquimod cream should be applied in a thin layer and rubbed on the clean wart area until the cream vanishes. Only apply to affected areas and avoid any application on internal surfaces. Imiquimod cream should be applied prior to normal sleeping hours. During the 6 to 10 hour treatment period, showering or bathing should be avoided. After this period it is essential that imiquimod cream is removed with mild soap and water. Application of an excess of cream or prolonged contact with the skin may result in a severe application site reaction (see sections 4.4, 4.8 and 4.9). A single-use sachet is sufficient to cover a wart area of 20 cm² (approx. 3 inches²). Sachets should not be re-used once opened. Hands should be washed carefully before and after application of cream. Uncircumcised males treating warts under the foreskin should retract the foreskin and wash the area daily (see section 4.4).

Superficial basal cell carcinoma:

Before applying imiquimod cream, patients should wash the treatment area with mild soap and water and dry thoroughly. Sufficient cream should be applied to cover the treatment area, including one centimetre of skin surrounding the tumour. The cream should be rubbed into the treatment area until the cream vanishes. The cream should be applied prior to normal sleeping hours and remain on the skin for approximately 8 hours. During this period, showering and bathing should be avoided. After this period it is essential that imiquimod cream is removed with mild soap and water.

Sachets should not be re-used once opened. Hands should be washed carefully before and after application of cream.

Response of the treated tumour to imiquimod cream should be assessed 12 weeks after the end of treatment. If the treated tumour shows an incomplete response, a different therapy should be used (see section 4.4).

A rest period of several days may be taken (see section 4.4) if the local skin reaction to imiquimod cream causes excessive discomfort to the patient, or if infection is observed at the treatment site. In this latter case, appropriate other measures should be taken.

Actinic keratosis:

Before applying imiquimod cream, patients should wash the treatment area with mild soap and water and dry thoroughly. Sufficient cream should be applied to cover the treatment area. The cream should be rubbed into the treatment area until the cream vanishes. The cream should be applied prior to normal sleeping hours and remain on the skin for approximately 8 hours. During this period, showering and bathing should be avoided. After this period it is essential that imiquimod cream is removed with mild soap and water. Sachets should not be re-used once opened. Hands should be washed carefully before and after application of cream.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to imiquimod or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and special precautions for use

External genital warts, superficial basal cell carcinoma and actinic keratosis:

Avoid contact with the eyes, lips and nostrils.

Imiquimod has the potential to exacerbate inflammatory conditions of the skin.

Imiquimod cream should be used with caution in patients with autoimmune conditions (refer to section 4.5). Consideration should be given to balancing the benefit of imiquimod treatment for these patients with the risk associated with a possible worsening of their autoimmune condition.

Imiquimod cream should be used with caution in organ transplant patients (refer to section 4.5). Consideration should be given to balancing the benefit of imiquimod treatment for these patients with the risk associated with the possibility of organ rejection or graft-versus-host disease.

Imiquimod cream therapy is not recommended until the skin has healed after any previous drug or surgical treatment.

The use of an occlusive dressing is not recommended with imiquimod cream therapy.

The excipients methylhydroxybenzoate (E218), propylhydroxybenzoate (E216), cetyl alcohol and stearyl alcohol may cause allergic reactions.

Rarely, intense local inflammatory reactions including skin weeping or erosion can occur after only a few applications of imiquimod cream. Local inflammatory reactions may be accompanied, or even preceded, by flu-like systemic signs and symptoms including malaise, pyrexia, nausea, myalgias and rigors. An interruption of dosing should be considered.

Imiquimod should be used with caution in patients with reduced haematologic reserve (refer to section 4.8d).

External genital warts:

There is limited experience in the use of imiquimod cream in the treatment of men with foreskin-associated warts. The safety database in uncircumcised men treated with imiquimod cream three times weekly and carrying out a daily foreskin hygiene routine is less than 100 patients. In other studies, in which a daily foreskin hygiene routine was not followed, there were two cases of severe phimosis and one case of stricture leading to circumcision. Treatment in this patient population is therefore recommended only in men who are able or willing to follow the daily foreskin hygiene routine. Early signs of stricture may include local skin reactions (e.g. erosion, ulceration, oedema, induration), or increasing difficulty in retracting the foreskin. If these symptoms occur, the treatment should be stopped immediately. Based on current knowledge, treating urethral, intra-vaginal, cervical, rectal or intra-anal warts is not recommended. Imiquimod cream therapy should not be initiated in tissues where open sores or wounds exist until after the area has healed.

Local skin reactions such as erythema, erosion, excoriation, flaking and oedema are common. Other local reactions such as induration, ulceration, scabbing, and vesicles have also been reported. Should an intolerable skin reaction occur, the cream should be removed by washing the area with mild soap and water. Treatment with imiquimod cream can be resumed after the skin reaction has moderated. The risk of severe local skin reactions may be increased when imiquimod is used at higher than recommended doses (see section 4.2). However, in rare cases severe local reactions that have required treatment and/or caused temporary incapacitation have been observed in patients who have used imiquimod according to the instructions. Where such reactions have occurred at the urethral meatus, some women have experienced difficulty in urinating, sometimes requiring emergency catheterisation and treatment of the affected area.

No clinical experience exists with imiquimod cream immediately following treatment with other cutaneously applied drugs for treatment of external genital or perianal warts. Imiquimod cream should be washed from the skin before sexual activity. Imiquimod cream may weaken condoms and diaphragms, therefore concurrent use with imiquimod cream is not recommended. Alternative forms of contraception should be considered.

In immunocompromised patients, repeat treatment with imiquimod cream is not recommended.

While limited data have shown an increased rate of wart reduction in HIV positive patients, imiquimod cream has not been shown to be as effective in terms of wart clearance in this patient group.

Superficial basal cell carcinoma:

Imiquimod has not been evaluated for the treatment of basal cell carcinoma within 1 cm of the eyelids, nose, lips or hairline.

During therapy and until healed, affected skin is likely to appear noticeably different from normal skin. Local skin reactions are common but these reactions generally decrease in intensity during therapy or resolve after cessation of imiquimod cream therapy. There is an association between the complete clearance rate and the intensity of local skin reactions (e.g. erythema). These local skin reactions may be related to the stimulation of local immune response. If required by the patient's discomfort or the severity of the local skin reaction, a rest period of several days may be taken. Treatment with imiquimod cream can be resumed after the skin reaction has moderated.

The clinical outcome of therapy can be determined after regeneration of the treated skin, approximately 12 weeks after the end of treatment.

As data on long-term clearance rates beyond 36 months post-treatment are not currently available, other appropriate therapeutic modalities should be considered for sBCC.

No clinical experience exists with the use of imiquimod cream in immunocompromised patients.

No clinical experience exists in patients with recurrent and previously treated BCCs, therefore use for previously treated tumours is not recommended.

Data from an open label clinical trial suggest that large tumours (>7.25 cm²) are less likely to respond to imiquimod therapy.

The skin surface area treated should be protected from solar exposure.

Actinic keratosis

Lesions clinically atypical for AK or suspicious for malignancy should be biopsied to determine appropriate treatment.

Imiquimod has not been evaluated for the treatment of actinic keratoses on the eyelids, the inside of the nostrils or ears, or the lip area inside the vermilion border.

There are very limited data available on the use of imiquimod for the treatment of actinic keratoses in anatomical locations other than the face and scalp. The available data on actinic keratosis on the forearms and hands do not support efficacy in this indication and therefore such use is not recommended.

Imiquimod is not recommended for the treatment of AK lesions with marked hyperkeratosis or hypertrophy as seen in cutaneous horns.

During therapy and until healed, affected skin is likely to appear noticeably different from normal skin. Local skin reactions are common but these reactions generally decrease in intensity during therapy or resolve after cessation of imiquimod cream therapy. There is an association between the complete clearance rate and the intensity of local skin reactions (e.g. erythema). These local skin reactions may be related to the stimulation of local immune response. If required by the patient's discomfort or the intensity of the local skin reaction, a rest period of several days may be taken. Treatment with imiquimod cream can be resumed after the skin reaction has moderated.

Each treatment period should not be extended beyond 4 weeks due to missed doses or rest periods.

The clinical outcome of therapy can be determined after regeneration of the treated skin, approximately 4-8 weeks after the end of treatment.

No clinical experience exists with the use of imiquimod cream in immunocompromised patients.

No data are available on re-treating actinic keratoses that have cleared after one or two courses of treatment and subsequently recur, and any such use is therefore not recommended.

Data from an open-label clinical trial suggest that subjects with more than 8 AK lesions showed a decreased rate of complete clearance compared to patients with less than 8 lesions.

The skin surface area treated should be protected from solar exposure.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed. This includes studies with immunosuppressive drugs. Interactions with systemic drugs would be limited by the minimal percutaneous absorption of imiquimod cream.

Due to its immunostimulating properties, imiquimod cream should be used with caution in patients who are receiving immunosuppressive medication (see Section 4.4).

4.6 Pregnancy and lactation

For imiquimod no clinical data on exposed pregnancies are available. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see 5.3). Caution should be exercised when prescribing to pregnant women.

As no quantifiable levels (>5 ng/ml) of imiquimod are detected in the serum after single and multiple topical doses, no specific advice can be given on whether to use or not in lactating mothers.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. From the undesirable effects noted in section 4.8, it is unlikely that treatment will have any effect on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

a) General Description:

External genital warts:

In the pivotal trials with 3 times a week dosing, the most frequently reported adverse drug reactions judged to be probably or possibly related to imiquimod cream treatment were application site reactions at the wart treatment site (33.7% of imiquimod treated patients). Some systemic adverse reactions, including headache (3.7%), influenza-like symptoms (1.1%), and myalgia (1.5%) were also reported.

Patient reported adverse reactions from 2292 patients treated with imiquimod cream in placebo controlled and open clinical studies are presented below. These adverse events are considered at least possibly causally related to treatment with imiquimod.

Superficial basal cell carcinoma:

In trials with 5x per week dosing 58% of patients experienced at least one adverse event. The most frequently reported adverse events from the trials judged probably or possibly related to imiquimod cream are application site disorders, with a frequency of 28.1%. Some systemic adverse reactions, including back pain (1.1%) and influenza-like symptoms (0.5%) were reported by imiquimod cream patients.

Patient reported adverse reactions from 185 patients treated with imiquimod cream in placebo controlled phase III clinical studies for superficial basal cell carcinoma are presented below. These adverse events are considered at least possibly causally related to treatment with imiquimod.

Actinic keratosis

In the pivotal trials with 3 times per week dosing for up to 2 courses each of 4 weeks, 56% of imiquimod patients reported at least one adverse event. The most frequently reported adverse event from these trials judged probably or possibly related to imiquimod cream was application site

reactions (22% of imiquimod treated patients). Some systemic adverse reactions, including myalgia (2%) were reported by imiquimod treated patients.

Patient reported adverse reactions from 252 patients treated with imiquimod cream in vehicle controlled phase III clinical studies for actinic keratosis are presented below. These adverse events are considered at least possibly causally related to treatment with imiquimod.

b) Tabular Listing of adverse events:

Frequencies are defined as Very common (greater than 10%), Common (1% - 10%), Uncommon (0.1% - 1%). Lower frequencies from clinical trials are not reported here.

	External genital warts (3x/ wk,16wks) N = 2292	Superficial basal cell carcinoma (5x/wk, 6 wks) N = 185	Actinic keratosis (3x/wk, 4 or 8 wks) N = 252
Infections and infestations:			
Infection	Common	Common	Uncommon
Pustules		Common	Uncommon
Herpes simplex	Uncommon		
Genital candidiasis	Uncommon		
Vaginitis	Uncommon		
Bacterial infection	Uncommon		
Fungal infection	Uncommon		
Upper respiratory tract infection	Uncommon		
Vulvitis	Uncommon		
Rhinitis			Uncommon
Influenza			Uncommon
Blood and lymphatic system disorders:			
Lymphadenopathy	Uncommon	Common	Uncommon
Metabolism and nutrition disorders:			
Anorexia	Uncommon		Common
Psychiatric disorders:			
Insomnia	Uncommon		
Depression	Uncommon		Uncommon
Irritability		Uncommon	
Nervous system disorders:			
Headache	Common		Common
Paraesthesia	Uncommon		
Dizziness	Uncommon		
Migraine	Uncommon		
Somnolence	Uncommon		
Eye disorders			
Conjunctival irritation			Uncommon
Eyelid oedema			Uncommon
Ear and labyrinth disorders:			
Tinnitus	Uncommon		
Vascular disorders:			
Flushing	Uncommon		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:			
Pharyngitis	Uncommon		
Rhinitis	Uncommon		

Nasal congestion			Uncommon
Pharyngo laryngeal pain			Uncommon
Gastrointestinal disorders:			
Nausea	Common	Uncommon	Common
Abdominal pain	Uncommon		
Diarrhoea	Uncommon		Uncommon
Vomiting	Uncommon		
Rectal disorder	Uncommon		
Rectal tenesmus	Uncommon		
Dry mouth		Uncommon	
Skin and subcutaneous tissue disorders:			
Pruritus	Uncommon		
Dermatitis	Uncommon	Uncommon	
Folliculitis	Uncommon		
Rash erythematous	Uncommon		
Eczema	Uncommon		
Rash	Uncommon		
Sweating increased	Uncommon		
Urticaria	Uncommon		
Actinic keratosis			Uncommon
Erythema			Uncommon
Face oedema			Uncommon
Skin ulcer			Uncommon
Musculoskeletal and connective tissue disorders:			
Myalgia	Common		Common
Arthralgia	Uncommon		Common
Back pain	Uncommon	Common	
Pain in extremity			Uncommon
Renal and urinary disorders:			
Dysuria	Uncommon		
Reproductive system and breast disorders:			
Genital pain male	Uncommon		
Penile disorder	Uncommon		
Dyspareunia	Uncommon		
Erectile dysfunction	Uncommon		
Uterovaginal prolapse	Uncommon		
Vaginal pain	Uncommon		
Vaginitis atrophic	Uncommon		
Vulval disorder	Uncommon		
General disorders and administration site conditions:			
Application site pruritus	Very common	Very common	Very common
Application site pain	Very common	Common	Common
Application site burning	Common	Common	Common
Application site irritation	Common	Common	Common
Application site erythema		Common	Common
Application site reaction			Common
Application site bleeding		Common	Uncommon
Application site papules		Common	Uncommon
Application site paraesthesia		Common	Uncommon
Application site rash		Common	

Fatigue	Common		Common
Pyrexia	Uncommon		Uncommon
Influenza-like illness	Uncommon	Uncommon	
Pain	Uncommon		
Asthenia	Uncommon		Uncommon
Malaise	Uncommon		
Rigors	Uncommon		Uncommon
Application site dermatitis			Uncommon
Application site discharge		Uncommon	Uncommon
Application site hyperaesthesia			Uncommon
Application site inflammation		Uncommon	
Application site oedema		Uncommon	Uncommon
Application site scabbing		Uncommon	Uncommon
Application site scar			Uncommon
Application site skin breakdown		Uncommon	
Application site swelling		Uncommon	Uncommon
Application site ulcer			Uncommon
Application site vesicles		Uncommon	Uncommon
Application site warmth			Uncommon
Lethargy		Uncommon	
Discomfort			Uncommon
Inflammation			Uncommon

c) Frequently occurring adverse events:

External genital warts:

Investigators of placebo controlled trials were required to evaluate protocol mandated clinical signs (skin reactions). These protocol mandated clinical sign assessments indicate that local skin reactions including erythema (61%), erosion (30%), excoriation/flaking/scaling (23%) and oedema (14%) were common in these placebo controlled clinical trials with imiquimod cream applied three times weekly (see section 4.4 for further details). Local skin reactions, such as erythema, are probably an extension of the pharmacologic effects of imiquimod cream.

Remote site skin reactions, mainly erythema (44%), were also reported in the placebo controlled trials. These reactions were at non-wart sites which may have been in contact with imiquimod cream. Most skin reactions were mild to moderate in severity and resolved within 2 weeks of treatment discontinuation. However, in some cases these reactions have been severe, requiring treatment and/or causing incapacitation. In very rare cases, severe reactions at the urethral meatus have resulted in dysuria in women (see section 4.4).

Superficial basal cell carcinoma:

Investigators of the placebo controlled clinical trials were required to evaluate protocol mandated clinical signs (skin reactions). These protocol mandated clinical sign assessments indicate that severe erythema (31%) severe erosions (13%) and severe scabbing and crusting (19%) were very common in these trials with imiquimod cream applied 5x weekly. Local skin reactions, such as erythema, are probably an extension of the pharmacologic effect of imiquimod cream.

Skin infections during treatment with imiquimod have been observed. While serious sequelae have not resulted, the possibility of infection in broken skin should always be considered.

Actinic keratosis

In clinical trials of imiquimod cream 3x weekly for 4 or 8 weeks the most frequently occurring application site reactions were itching at the target site (14%) and burning at the target site (5%). Severe erythema (24%) and severe scabbing and crusting (20%) were very common. Local skin reactions, such as erythema, are probably an extension of the pharmacologic effect of imiquimod cream. See 4.2 and 4.4 for information on rest periods.

Skin infections during treatment with imiquimod have been observed. While serious sequelae have not resulted, the possibility of infection in broken skin should always be considered.

d) Adverse events applicable to all indications:

Reports have been received of localised hypopigmentation and hyperpigmentation following imiquimod cream use. Follow-up information suggests that these skin colour changes may be permanent in some patients.

Clinical studies investigating the use of imiquimod for the treatment of actinic keratosis have detected a 0.4% (5/1214) frequency of alopecia at the treatment site or surrounding area. Postmarketing reports of suspected alopecia occurring during the treatment of sBCC and EGW have been received.

Reductions in haemoglobin, white blood cell count, absolute neutrophils and platelets have been observed in clinical trials. These reductions are not considered to be clinically significant in patients with normal haematologic reserve. Patients with reduced haematologic reserve have not been studied in clinical trials. Reductions in haematological parameters requiring clinical intervention have been reported from postmarketing experience.

Rare reports have been received of exacerbation of autoimmune conditions.

Rare cases of remote site dermatologic drug reactions, including erythema multiforme, have been reported from clinical trials. Serious skin reactions reported from postmarketing experience include erythema multiforme, Stevens Johnson syndrome and cutaneous lupus erythematosus.

4.9 Overdose

When applied topically, systemic overdosage with imiquimod cream is unlikely due to minimal percutaneous absorption. Studies in rabbits reveal a dermal lethal dose of greater than 5g/kg. Persistent dermal overdosing of imiquimod cream could result in severe local skin reactions.

Following accidental ingestion, nausea, emesis, headache, myalgia and fever could occur after a single dose of 200 mg imiquimod which corresponds to the content of approximately 16 sachets. The most clinically serious adverse event reported following multiple oral doses of ≥ 200 mg was hypotension which resolved following oral or intravenous fluid administration.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties:

External genital warts, superficial basal cell carcinoma and actinic keratosis:

Pharmacotherapeutic group: Chemotherapeutics for topical use, antivirals : ATC Code : D06BB10.

Imiquimod is an immune response modifier. Saturable binding studies suggest a membrane receptor for imiquimod exists on responding immune cells. Imiquimod has no direct antiviral activity. In animal models imiquimod is effective against viral infections and acts as an antitumour agent principally by induction of alpha interferon and other cytokines. The induction of alpha interferon and

other cytokines following imiquimod cream application to genital wart tissue has also been demonstrated in clinical studies.

Increases in systemic levels of alpha interferon and other cytokines following topical application of imiquimod were demonstrated in a pharmacokinetic study.

External genital warts:

Clinical Efficacy

The results of 3 phase III pivotal efficacy studies showed that treatment with imiquimod for sixteen weeks was significantly more effective than treatment with vehicle as measured by total clearance of treated warts.

In 119 imiquimod-treated female patients, the combined total clearance rate was 60% as compared to 20% in 105 vehicle-treated patients (95%CI for rate difference: 20% to 61% , p<0.001). In those imiquimod patients who achieved total clearance of their warts, the median time to clearance was 8 weeks.

In 157 imiquimod-treated male patients, the combined total clearance rate was 23% as compared to 5% in 161 vehicle-treated patients (95%CI for rate difference: 3% to 36% , p<0.001). In those imiquimod patients who achieved total clearance of their warts, the median time to clearance was 12 weeks.

Superficial basal cell carcinoma:

Clinical efficacy:

The efficacy of imiquimod 5 times per week for 6 weeks was studied in two double-blind vehicle controlled clinical trials. Target tumours were histologically confirmed single primary superficial basal cell carcinomas with a minimum size of 0.5 cm² and a maximum diameter of 2 cm. Tumours located within 1 cm of the eyes, nose, mouth, ears or hairline were excluded. In a pooled analysis of these two studies, histological clearance was noted in 82% (152/185) of patients. When clinical assessment was also included, clearance judged by this composite endpoint was noted in 75% (139/185) of patients. These results were statistically significant (p<0.001) by comparison with the vehicle group, 3% (6/179) and 2% (3/179) respectively. There was a significant association between the intensity of local skin reactions (e.g. erythema) seen during the treatment period and complete clearance of the basal cell carcinoma.

Three-year data from a long-term open-label uncontrolled study indicate that an estimated 80.5% [95% CI (75.4%, 85.6%)] of all the subjects who initially received treatment became clinically clear and remained clear at 36 months. Data on recurrence rates beyond 36 months are not yet available.

Actinic keratosis:

Clinical efficacy:

The efficacy of imiquimod applied 3 times per week for one or two courses of 4 weeks, separated by a 4 week treatment-free period, was studied in two double-blind vehicle controlled clinical trials. Patients had clinically typical, visible, discrete, nonhyperkeratotic, nonhypertrophic AK lesions on the balding scalp or face within a contiguous 25 cm² treatment area. 4-8 AK lesions were treated. The complete clearance rate (imiquimod minus placebo) for the combined trials was 46.1% (CI 39.0%, 53.1%).

One-year data from two combined observational studies indicate a recurrence rate of 27% (35/128 patients) in those patients who became clinically clear after one or two courses of treatment. The

recurrence rate for individual lesions was 5.6% (41/737). Corresponding recurrence rates for vehicle were 47% (8/17 patients) and 7.5% (6/80 lesions). The rate of progression to squamous cell carcinoma (SCC) was reported in 1.6% (2/128 patients).

There are no data on recurrence and progression rates beyond 1 year.

5.2 Pharmacokinetic properties

External genital warts, superficial basal cell carcinoma and actinic keratosis:

Less than 0.9% of a topically applied single dose of radiolabelled imiquimod was absorbed through the skin of human subjects. The small amount of drug which was absorbed into the systemic circulation was promptly excreted by both urinary and faecal routes at a mean ratio of approximately 3 to 1. No quantifiable levels (>5 ng/ml) of drug were detected in serum after single or multiple topical doses.

Systemic exposure (percutaneous penetration) was calculated from recovery of carbon-14 from [¹⁴C] imiquimod in urine and faeces.

Minimal systemic absorption of imiquimod 5% cream across the skin of 58 patients with actinic keratosis was observed with 3 times per week dosing for 16 weeks. The extent of percutaneous absorption did not change significantly between the first and last doses of this study. Peak serum drug concentrations at the end of week 16 were observed between 9 and 12 hours and were 0.1, 0.2, and 1.6 ng/mL for the applications to face (12.5 mg, 1 single-use sachet), scalp (25 mg, 2 sachets) and hands/arms (75 mg, 6 sachets), respectively. The application surface area was not controlled in the scalp and hands/ arms groups. Dose proportionality was not observed. An apparent half-life was calculated that was approximately 10 times greater than the 2 hour half-life seen following subcutaneous dosing in a previous study, suggesting prolonged retention of drug in the skin. Urinary recovery was less than 0.6% of the applied dose at week 16 in these patients.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data revealed no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, mutagenicity and teratogenicity.

In a four-month rat dermal toxicity study, significantly decreased body weight and increased spleen weight were observed at 0.5 and 2.5 mg/kg; similar effects were not seen in a four month mouse dermal study. Local dermal irritation, especially at higher doses, was observed in both species.

A two-year mouse carcinogenicity study by dermal administration on three days a week did not induce tumours at the application site. However, the incidences of hepatocellular tumours among treated animals were greater than those for controls. The mechanism for this is not known, but as imiquimod has low systemic absorption from human skin, and is not mutagenic, any risk to humans from systemic exposure is likely to be low. Furthermore, tumours were not seen at any site in a 2-year oral carcinogenicity study in rats.

Imiquimod cream was evaluated in a photocarcinogenicity bioassay in albino hairless mice exposed to simulated solar ultraviolet radiation (UVR). Animals were administered imiquimod cream three times per week and were irradiated 5 days per week for 40 weeks. Mice were maintained for an additional 12 weeks for a total of 52 weeks. Tumours occurred earlier and in greater number in the group of mice administered the vehicle cream in comparison with the low UVR control group. The significance for man is unknown. Topical administration of imiquimod cream resulted in no tumour enhancement at any dose, in comparison with the vehicle cream group.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

isostearic acid
benzyl alcohol
cetyl alcohol
stearyl alcohol
white soft paraffin
polysorbate 60
sorbitan stearate
glycerol
methyl hydroxybenzoate (E218)
propyl hydroxybenzoate (E216)
xanthan gum
purified water.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.
Sachets should not be re-used once opened.

6.5 Nature and contents of container

Boxes of 12 single-use polyester/aluminium foil sachets, containing 250 mg of cream.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Laboratoires 3M Santé
Boulevard de l'Oise
F-95029 Cergy Pontoise Cedex
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/98/080/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 18/09/1998

Date of last renewal: 18/09/2003

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

付録 1

製品特性の要約

1. 医薬品の名称

ALDARA 5% クリーム

2. 定性定量的組成

1 包 250 mg のクリーム中、12.5 mg のイミキモドを含有する (5%)。

基剤成分：

パラオキシ安息香酸メチル (E218)

パラオキシ安息香酸プロピル (E216)

セタノール

ステアリルアルコール

基剤成分の全てのリストについては 6.1 項を参照。

3. 剤形

クリーム剤

白色から淡黄色のクリーム。

4. 臨床的特性

4.1 適応症

イミキモドクリームは、下記の局所治療に適応する。

成人における外性器または肛門周囲疣贅 (尖圭コンジローマ)

成人における小型の表在型基底細胞癌 (sBCCs)

免疫機能に問題のない成人における顔面または頭皮にある臨床的に典型的で、過角化のない非肥厚性の日光角化症 (AKs) (凍結療法およびその他の局所治療法では、病変の面積、数から有効性および/または認容性に限界があり、これらの治療法は禁忌、あるいは適切性が劣ると認められた場合)

4.2 用量および投与方法

用量

イミキモドクリームの塗布回数および治療期間は各適応症によって異なる。

成人における外性器疣贅：

イミキモドクリームは週 3 回 (例：月曜日、水曜日および金曜日；または火曜日、木曜日および土曜日)、通常の就寝時間前に塗布し、6~10 時間そのままの状態を保つ。イミキモドクリームの治療は、外性器または肛門周囲疣贅が消失するまで続ける必要があるが、疣贅毎に最大 16

週間までである。

成人における表在型基底細胞癌：

イミキモドクリームを週 5 回、6 週間（例：月曜日から金曜日）通常就寝時間前に塗布し、約 8 時間そのままの状態を保つ。

成人における日光角化症：

治療は、医師により開始され、観察されること。イミキモドクリームは週 3 回（例：月曜日、水曜日および金曜日）4 週間、通常就寝時間前に塗布し、約 8 時間そのままの状態を保つ。治療部位を覆うように十分なクリームを塗布すること。無塗布 4 週後に AKs の消失を評価すること。病変が持続した場合、さらに 4 週間治療を繰り返すこと。

推奨する最大用量は 1 包である。推奨する最大の治療期間は 8 週間である。

治療部位に重度の局所炎症反応が発現した場合（4.4 項参照）あるいは感染が認められた場合は塗布の中止を考慮すること。後者の場合、他の適切な治療法をとること。各治療期間は、塗布忘れ、あるいは休薬の場合でも 4 週間を超えないこと。

2 回目の治療期後、4～8 週間での経過観察期の検査において、治療した病変が不完全な反応を示した場合、他の治療法を用いること（4.4 項参照）。

全ての適応症に対する情報：

塗布を忘れた場合、思い出したらすぐにクリームを塗布し、通常予定とおりに塗布を続けること。1 日に 1 回より多く塗布しないこと。

小児患者

小児および未成年の患者に対するイミキモドの使用における有用なデータはない；したがって、これらの患者集団における使用は推奨しない。

投与方法

外部性器疣贅：

イミキモドクリームは清潔にした疣贅部位に薄く塗り、クリームが見えなくなるまですり込むこと。患部にのみ塗布し、内側面への塗布は避けること。イミキモドクリームは通常就寝時間前に塗布する。6～10 時間の塗布期間中はシャワーや入浴を避けること。その後、必ず刺激の少ない石鹸と水でイミキモドクリームを洗い流すこと。過量のクリームの塗布あるいは皮膚との長時間の接触は重度の塗布部位反応を生じることがある（4.4、4.8 および 4.9 項参照）。使い捨てパック 1 包は 20 cm²（約 3 平方インチ）の疣贅面積を覆うのに十分な量である。パックは一度開封したら再使用しないこと。クリームの塗布前後は手を十分に洗うこと。包皮内の疣贅を治療している包皮切除を行っていない男性は、包皮を反転してその部分を毎日

洗うこと（4.4 項参照）。

表在型基底細胞癌：

イミキモドクリームを塗布する前に、患者は刺激の少ない石鹸と水で治療部位を洗い十分に乾燥させること。腫瘍の周囲 1 センチメートルの皮膚を含む治療部位を覆うように十分なクリームを塗布すること。クリームが見えなくなるまで治療部位にクリームをすり込むこと。クリームを通常の就寝時間前に塗布し約 8 時間そのままの状態を保つ。この間はシャワーおよび入浴は避けること。その後、刺激の少ない石鹸と水で必ずイミキモドクリームを洗い流すこと。

パックは一度開封したら再使用しないこと。クリームの塗布前後は手を十分に洗うこと。

治療終了から 12 週間後に、治療した腫瘍のイミキモドクリームに対する反応性を評価すること。治療した腫瘍の反応が不完全な場合には、他の治療法を使用すること（4.4 項参照）。

イミキモドクリームによる局所皮膚反応が患者に過度の不快を生じさせた場合、または治療部位に感染が認められる場合には数日の休薬期間をおくことができる（4.4 項を参照）。治療部位に感染が認められる場合には適切な他の処置を行うこと。

日光角化症：

イミキモドクリームを塗布する前に、患者は刺激の少ない石鹸と水で治療部位を洗い十分に乾燥させること。治療部位を覆うように十分なクリームを塗布すること。クリームが見えなくなるまで治療部位にクリームをすり込むこと。クリームを通常の就寝時間前に塗布し約 8 時間そのままの状態を保つ。この間はシャワーおよび入浴は避けること。その後、刺激の少ない石鹸と水で必ずイミキモドクリームを洗い流すこと。パックは一度開封したら再使用しないこと。クリームの塗布前後は手を十分に洗うこと。

4.3 禁忌

イミキモドあるいは基剤成分のいずれかに対する過敏症

4.4 特別な警告および特別な使用上の注意

外性器疣贅、表在型基底細胞癌および日光角化症：

眼、口唇および鼻孔には触れないようにすること。

イミキモドは皮膚の炎症状態を悪化させる可能性がある。

イミキモドクリームは、自己免疫疾患の患者には注意して使用すること（4.5 項参照）。自己免疫疾患が悪化する可能性に関する危険性がある患者に対しては、イミキモドの治療の有益性とバランスを考慮すること。

イミキモドクリームは、臓器移植患者には注意して使用すること（4.5 項参照）。臓器拒絶反応あるいは移植片対宿主病の可能性に関する危険性がある患者に対しては、イミキモドの治療の有益性とのバランスを考えること。

前薬剤治療または外科的治療から皮膚が回復するまでは、イミキモドクリームによる治療を推奨できない。

イミキモドクリームによる治療では、密封包帯の使用は推奨できない。

基剤成分であるパラオキシ安息香酸メチル（E218）、パラオキシ安息香酸プロピル（E216）、セタノールおよびステアリルアルコールはアレルギー反応を引き起こす可能性がある。

稀に、イミキモドクリームを数回塗布しただけで、皮膚の湿潤または糜爛を含む重度の局所炎症反応を生じることがある。局所炎症反応は、倦怠感、発熱、嘔気、筋痛および悪寒を含むインフルエンザ様全身性徴候および症状を伴うか、これらの症状が先行することがある。塗布の中止を考慮すること。

イミキモドは、血液学的予備能が減少した患者には注意して使用すること（4.8d 項参照）

外性器疣贅：

包皮に疣贅のある男性の治療におけるイミキモドクリームの使用経験は限られている。週3回イミキモドクリームで治療し、毎日規則的に包皮の衛生を保っていた包皮切除を行っていない男性における安全性のデータは100例未満である。毎日規則的に包皮の衛生を保つことを定められていなかった他の試験において、重度の包茎が2例および包皮切除に至った包皮狭窄が1例認められた。したがって、この患者集団における治療は、毎日、規則的に包皮の衛生を保つことができるかまたはその意志がある男性にのみ推奨する。包皮狭窄の初期症状には局所皮膚反応（例えば、糜爛、潰瘍、浮腫、硬結）または包皮の反転が困難となることが多くなる可能性がある。これらの症状が生じた場合には、直ちに治療を中止すること。現状の認識では、尿道、膣内、子宮頸部、直腸または肛門内の疣贅の治療には推奨できない。開放びらんや開放創のある組織にはその部分が治癒するまではイミキモドクリームによる治療を開始しないこと。

紅斑、糜爛、表皮剥離、薄片剥離および浮腫のような局所皮膚反応を生じることがある。硬結、潰瘍、痂皮および小水疱のような他の局所皮膚反応も報告されている。耐え難い皮膚反応が発現した場合、刺激の少ない石鹸と水でクリームを洗い流さなければならない。皮膚反応が和らいだ後にイミキモドクリームによる治療を再開することができる。

イミキモドを推奨用量よりも多く使用すると、重度の局所皮膚反応の危険性が増加する可能性がある（4.2 項参照）。しかし、指示にしたがってイミキモドを使用した患者で治療が必要な、または一時的な機能障害を引き起こす重度の局所皮膚反応が認められた例は稀であった。その

ような皮膚反応が尿道口に生じた場合、一部の女性では排尿困難をきたし、場合によっては緊急カテーテル挿入および患部の治療を必要とした。

他の外用剤による外性器または肛門周囲疣贅の治療の直後にイミキモドクリームを使用した臨床経験はない。イミキモドクリームは性行為の前に皮膚から洗い流すこと。イミキモドクリームはコンドームおよびペッサリーの材質を弱める可能性があるため、イミキモドクリームとコンドームあるいはペッサリーを同時に使用することは推奨できない。別の避妊法を考慮すること。

免疫不全患者において、イミキモドクリームによる治療を繰り返すことは推奨できない。

限られたデータではあるが、HIV 陽性患者においてイミキモドクリームにより疣贅減少率の増加が認められたが、疣贅消失率に関して効果があることは示されていない。

表在型基底細胞癌：

イミキモドは眼瞼、鼻、唇または毛の生え際の 1 cm 以内の基底細胞癌の治療について評価されていない。

治療中および治癒するまでは、患部皮膚が正常な皮膚と顕著に異なって見えることがある。局所皮膚反応を生じることがあるが、この皮膚反応は一般的に治療中に重症度が軽減するかまたはイミキモドクリームによる治療中止後に消失する。完全消失率と局所皮膚反応（例えば、紅斑）の重症度との間には相関がある。この局所皮膚反応は局所免疫応答の刺激に関連する可能性がある。患者が不快感または局所皮膚反応の重症度によって、必要があれば、数日間の休薬期間を取ることができる。皮膚反応が和らいだ後にイミキモドクリームによる治療を再開することができる。

治療の臨床効果は治療終了後約 12 週間で、治療した皮膚が再生した後に評価することができる。

sBCC の治療後 36 ヶ月を超える長期間の消失率のデータは現在無いため、他の適切な治療方法を考慮すべきである。

免疫不全患者におけるイミキモドクリームの使用に関する臨床経験はない。

再発および以前に治療したことのある BCC 患者における臨床経験はないため、以前に治療した腫瘍に対する使用は推奨しない。

非盲検試験のデータから大きな腫瘍（ $> 7.25 \text{ cm}^2$ ）は、イミキモド治療に対して反応する可能性は低い。

治療した皮膚表面は太陽光への暴露から保護すること。

日光角化症：

適切な治療を決定するため、臨床的に典型的でない日光角化症、あるいは悪性腫瘍が疑われる病変は、生検を実施すること。

イミキモドは、眼瞼、鼻孔内、耳内、粘膜皮膚境界縁内の唇部の日光角化症の治療について評価されていない。

顔面および頭皮以外の部位の日光角化症の治療のためのイミキモドの使用に関するデータは極めて少ない。前腕および手の日光角化症における有効性をサポートするための利用可能なデータはないため、その使用は推奨しない。

イミキモドは、皮角で認められるような著しい過角化あるいは肥厚性の日光角化症の病変の治療には推奨しない。

治療中および治癒するまでは、患部皮膚が正常な皮膚と顕著に異なって見えることがある。局所皮膚反応がよく見られるが、この皮膚反応は一般的に治療中に重症度が軽減するかまたはイミキモドクリームによる治療中止後に消失する。完全消失率と局所皮膚反応（例えば、紅斑）の重症度との間には相関がある。この局所皮膚反応は局所免疫応答による刺激に関連する可能性がある。患者の不快感または局所皮膚反応の重症度によって、必要があれば、数日間の休薬期間を取ることができる。皮膚反応が和らいだ後にイミキモドクリームによる治療を再開することができる。

各治療期は、塗布忘れ、あるいは休薬した場合でも、4週間を超えないこと。

治療の臨床効果は治療終了後約4～8週間で、治療した皮膚が再生した後に評価することができる。

免疫不全患者におけるイミキモドクリームの使用に関する臨床経験はない。

1あるいは2コースの治療後に消失した日光角化症がその後再発した場合の再治療に関するデータはない。したがって、そのような使用は推奨しない。

非盲検試験のデータでは8個以上の日光角化症の病変のある被験者は、8個より少ない患者に比し、低い完全消失率を示した。

治療した皮膚表面は太陽光の曝露から保護すること。

4.5 他の医薬品との相互作用およびその他の相互作用の形態

相互作用の試験は実施されていない。これは、免疫抑制剤との相互作用の試験も含む。イミキモドクリームは経皮からの吸収が少ないため、全身性に作用する薬物との相互作用はわずかと考えられる。

イミキモドクリームは、免疫賦活化作用があるため、免疫抑制剤による治療を受けている患者には注意して使用すること（4.4 項参照）。

4.6 妊娠および授乳

イミキモドの妊娠への曝露に関する臨床データはない。動物における試験で、妊娠、胚/胎児の発達、出産あるいは生後発育に直接的あるいは間接的な悪影響は示されていない（5.3 項参照）。妊娠している女性に処方する場合は注意が払われなければならない。

イミキモドを局所に単回または反復投与後において、血清中に定量できる濃度（> 5 ng/ml）のイミキモドは検出されていないので、授乳中の女性に対して使用するか否かについて特に助言を与えることはできない。

4.7 自動車運転および機械操作の能力に及ぼす影響

自動車運転および機械操作の能力に及ぼす影響に関する試験は行われていない。4.8 項に記載されている好ましくない作用から、治療が自動車運転および機械操作の能力へ影響することはなさそうである。

4.8 好ましくない作用

a) 一般的説明：

外性器疣贅：

週 3 回塗布したピボタル試験において、イミキモドクリームによる治療と多分関連があるまたは関連あるかもしれないと判断された、最も高頻度に報告された副作用は疣贅治療部位の塗布部位反応であった（イミキモド治療患者の 33.7%）。頭痛（3.7%）、インフルエンザ様疾患（1.1%）および筋痛（1.5%）を含む若干の全身性副作用も報告された。

プラセボ対照試験および非盲検試験においてイミキモドクリームで治療した 2292 例の患者から報告された副作用を以下に示す。これらの有害事象は少なくともイミキモドによる治療と因果関係があるかもしれないと考えられる。

表在型基底細胞癌：

週 5 回塗布による試験において患者の 58% が少なくとも一つの有害事象を経験した。この試験において最も高頻度に報告されたイミキモドクリームに多分関連があるまたは関連あるかもしれないと判断された有害事象は適用部位の障害であり、発現率は 28.1% であった。背部痛（1.1%）およびインフルエンザ様疾患（0.5%）を含む若干の全身性副作用がイミキモドクリームを使用

した患者により報告されている。

表在型基底細胞癌を対象としたプラセボ対照の第 III 相臨床試験においてイミキモドクリームで治療した 185 例の患者から報告された副作用を以下に示す。これらの有害事象は少なくともイミキモドによる治療と因果関係があるかもしれないと考えられる。

日光角化症：

週 3 回、4 週間を 2 コースまで塗布したピボタル試験において、イミキモド群の患者の 56% は少なくとも一つの有害事象を経験した。これらの試験で最も高頻度に報告された、イミキモドクリームに多分関連があるまたは関連あるかもしれないと判断された有害事象は塗布部位反応（イミキモド治療患者の 22%）であった。筋痛（2%）を含む若干の全身性副作用がイミキモドクリームを使用した患者により報告された。

日光角化症を対象としたプラセボ対照の第 III 相臨床試験においてイミキモドクリームで治療した 252 例の患者から報告された副作用を以下に示す。これらの有害事象は少なくともイミキモドによる治療と因果関係があるかもしれないとみなされている。

b) 有害事象の一覧表：

頻度は非常に多い（10%超）、多い（1%～10%）、少ない（0.1%～1%）と定義する。臨床試験におけるもっと低頻度の有害事象は本表には記載していない。

	外性器疣贅 （週 3 回、16 週間） N=2292	表在型基底細胞癌 （週 5 回、6 週間） N=185	日光角化症（週 3 回、 4 あるいは 8 週間） N=252
感染および寄生虫症：			
感染	多い	多い	少ない
膿疱		多い	少ない
単純ヘルペス	少ない		
性器カンジダ症	少ない		
膣炎	少ない		
細菌感染	少ない		
真菌感染	少ない		
上気道感染	少ない		
外陰部炎	少ない		
鼻炎			少ない
インフルエンザ			少ない
血液およびリンパ系障 害：			
リンパ節症	少ない	多い	少ない

代謝および栄養障害：			
食欲不振	少ない		多い
精神障害：			
不眠症	少ない		
うつ病	少ない		少ない
易刺激性		少ない	
神経系障害：			
頭痛	多い		多い
錯感覚	少ない		
浮動性めまい	少ない		
偏頭痛	少ない		
傾眠	少ない		
眼障害：			
結膜刺激			少ない
眼瞼浮腫			少ない
耳および迷路障害：			
耳鳴	少ない		
血管障害：			
潮紅	少ない		
呼吸器、胸郭および縦隔障害：			
咽頭炎	少ない		
鼻炎	少ない		
鼻閉			少ない
咽頭喉頭痛			少ない
胃腸障害：			
嘔気	多い	少ない	多い
腹痛	少ない		
下痢	少ない		少ない
嘔吐	少ない		
直腸障害	少ない		
直腸しぶり	少ない		
口内乾燥		少ない	
皮膚および皮下組織障害：			
そう痒症	少ない		
皮膚炎	少ない	少ない	

毛包炎	少ない		
紅斑性皮疹	少ない		
湿疹	少ない		
発疹	少ない		
多汗	少ない		
蕁麻疹	少ない		
日光角化症			少ない
紅斑			少ない
顔面浮腫			少ない
皮膚潰瘍			少ない
筋骨格系および結合組織障害：			
筋痛	多い		多い
関節痛	少ない		多い
背部痛	少ない	多い	
四肢痛			少ない
腎臓および尿路障害：			
排尿困難	少ない		
生殖系および乳房障害：			
男性生殖器痛	少ない		
陰茎障害	少ない		
性交困難	少ない		
勃起不全	少ない		
子宮腔脱	少ない		
膣痛	少ない		
萎縮性膣炎	少ない		
外陰部障害	少ない		
全身障害および投与局所様態：			
塗布部位そう痒感	非常に多い	非常に多い	非常に多い
塗布部位疼痛	非常に多い	多い	多い
塗布部位灼熱感	多い	多い	多い
塗布部位刺激感	多い	多い	多い
塗布部位紅斑		多い	多い
塗布部位反応			多い
塗布部位出血		多い	少ない

塗布部位丘疹		多い	少ない
塗布部位異常感覚		多い	少ない
塗布部位発疹		多い	
疲労	多い		多い
発熱	少ない		少ない
インフルエンザ様疾患	少ない	少ない	
疼痛	少ない		
無力症	少ない		少ない
倦怠感	少ない		
悪寒	少ない		少ない
塗布部位皮膚炎			少ない
塗布部位分泌物		少ない	少ない
塗布部位知覚過敏			少ない
塗布部位炎症		少ない	
塗布部位浮腫		少ない	少ない
塗布部位痂皮		少ない	少ない
塗布部位癬痕			少ない
塗布部位皮膚損傷		少ない	
塗布部位腫脹		少ない	少ない
塗布部位潰瘍			少ない
塗布部位小水疱		少ない	少ない
塗布部位熱感			少ない
嗜眠		少ない	
不快感			少ない
炎症			少ない

c)高頻度に発現する有害事象：

外性器疣贅：

プラセボ対照試験において、治験責任(分担)医師は試験実施計画書で指定された臨床徴候(皮膚反応)を評価するように要求された。この試験実施計画書で要求された臨床徴候の評価は、イミキモドクリームを週3回塗布したプラセボ対照試験において紅斑(61%)、糜爛(30%)、表皮剥離/薄片剥離/落屑(23%)および浮腫(14%)を含む局所皮膚反応が多いことを示している(詳細については4.4項参照)。紅斑のような局所皮膚反応は恐らくイミキモドクリームの薬理作用の延長である。

周辺部位の皮膚反応、主に紅斑(44%)もプラセボ対照試験において報告された。この皮膚反

応はイミキモドクリームと接触した可能性のある非疣贅部位に認められた。多くの皮膚反応は重症度が軽度から中等度であり、治療中止後2週間以内に消失した。しかし、一部の症例で、重度の反応が認められ、治療を要する、または機能障害を引き起こした。きわめて稀な例として、女性における尿道口での重度の皮膚反応により排尿困難に至った(4.4項参照)。

表在型基底細胞癌：

プラセボ対照試験において、治験責任(分担)医師は試験実施計画書に指定された臨床徴候(皮膚反応)を評価するように要求された。この試験実施計画書で要求された臨床徴候の評価は、イミキモドクリームを週5回塗布した試験において重度の紅斑(31%)、重度の糜爛(13%)および重度の痂皮(19%)が非常に多いことを示している。紅斑のような局所皮膚反応は恐らくイミキモドクリームの薬理作用の延長である。

イミキモドによる治療中に皮膚感染が観察されている。重篤な後遺症は生じていないが、傷ついた皮膚における感染の可能性は常に考慮すべきである。

日光角化症：

イミキモドクリームを週3回、4あるいは8週間塗布した試験において、最も高頻度で認められた塗布部位反応は、適用部位のそう痒感(14%)、適用部位の灼熱感(5%)であった。重度の紅斑(24%)、重度の痂皮(20%)は非常に多く認められた。紅斑のような局所皮膚反応は恐らくイミキモドクリームの薬理作用の延長である。休薬期間に関する情報は4.2および4.4項参照。

イミキモドによる治療中に皮膚感染が観察されている。重篤な後遺症は生じていないが、傷ついた皮膚における感染の可能性は常に考慮すべきである。

d) 全ての適応症に関係する有害事象：

イミキモドクリームの使用による局所性の色素脱失および色素沈着が報告されている。経過観察情報によると、一部の患者においてこの皮膚の色素変化は永続する可能性が示された。

日光角化症の治療にイミキモドを使用して検討した臨床試験において、治療部位あるいはその周辺部位の脱毛症が0.4%(5/1214例)認められた。市販後において、表在型基底細胞癌および外性器疣贅の治療中に脱毛症の疑いが報告された。

臨床試験において、ヘモグロビン、白血球数、絶対好中球数および血小板の減少が観察されている。この減少は正常の血液学的な予備能を持つ患者において臨床的な意義はないと考えられる。臨床試験において、血液学的な予備能が減少した患者の調査は実施されていない。市販後において、臨床的介入が必要とされる血液学的パラメータの減少が報告された。

稀ではあるが、自己免疫疾患の悪化が報告されている。

臨床試験で、多形紅斑を含む遠隔部位の皮膚科学的な副作用の稀な事例が報告されている。市販後に、多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群および皮膚エリテマトーデスを含む重篤な皮膚反応が報告された。

4.9 過量投与

局所適用した場合、経皮吸収が少ないためにイミキモドクリームによる全身性の過量投与はありそうもない。ウサギにおける試験では経皮致死量は 5 g/kg を超える投与量であることが示されている。イミキモドクリームの持続的な皮膚過量投与により重度の局所皮膚反応を生じる可能性がある。

偶発的な誤飲の場合、1 パック約 16 個分の容量に相当するイミキモド 1 回 200 mg の投与により嘔気、嘔吐、頭痛、筋痛および発熱が生じる可能性がある。200 mg 以上の反復経口投与により報告された最も臨床的に重篤な有害事象は低血圧であり、これは経口または静脈輸液による水分補給によって回復した。

5. 薬理特性

5.1 薬力学的特性

外性器疣贅、表在型基底細胞癌および日光角化症：

薬物治療群：局所用化学療法薬、抗ウイルス薬：ATC コード：D06BB10

イミキモドは免疫応答調節薬である。飽和結合試験において、イミキモドに対する膜受容体は応答する免疫細胞に存在することを示している。イミキモドは直接的な抗ウイルス作用を持たない。動物モデルにおいて、イミキモドはウイルス感染に対して有効であり、主としてアルファインターフェロンおよびその他のサイトカインを誘導することにより抗腫瘍薬として作用する。性器疣贅の組織へイミキモドクリームを適用することによりアルファインターフェロンおよびその他のサイトカインを誘導することは臨床試験においても示されている。

イミキモドの局所適用によりアルファインターフェロンおよびそのほかのサイトカインの全身性の濃度が増加することは薬物動態試験において示された。

外性器疣贅：

臨床的有効性：

3 つの主要な第 III 相有効性試験の結果から、16 週間のイミキモドによる治療は、治療した疣贅の完全消失率から判定して、基剤による治療よりも有意に有効であることが示された。

イミキモドで治療した女性患者 119 例において、併合成績の完全消失率は 60% であり、これに比し、基剤による治療患者 105 例では 20% であった(消失率の差の 95% 信頼区間: 20% から 61%、 $p < 0.001$)。疣贅が完全に消失したイミキモドによる治療患者において、消失までの時間の中央値は 8 週間であった。

イミキモドで治療した男性患者 157 例において、併合成績の完全消失率は 23% であり、これに

比し、基剤による治療患者 161 例では 5%であった(消失率の差の 95%信頼区間:3%から 36%、 $p < 0.001$)。疣贅が完全に消失したイミキモド治療患者において消失までの時間の中央値は 12 週間であった。

表在型基底細胞癌：

臨床的有効性：

2 つの基剤対照二重盲検臨床試験において、イミキモドを週 5 回 6 週間塗布した時の有効性が検討された。標的腫瘍は組織学的に最小 0.5 cm² および最大直径 2 cm の大きさの単一の原発表在型基底細胞癌であることを確認した。眼、鼻、口、耳または髪の毛の生え際から 1 cm 以内にある腫瘍は除外した。二つの試験を併合した解析において、組織学的消失は患者の 82% (152/185) に認められた。臨床的評価も含めて評価した場合、この複合的エンドポイントにより判断された消失は患者の 75% (139/185) に認められた。一方、基剤群での組織学的消失および複合エンドポイントにより判断された消失は、それぞれ 3% (6/179) および 2% (3/179) であり、イミキモド群との間に有意差が認められた ($p < 0.001$)。治療期間中に見られた局所皮膚反応(例えば、紅斑)の重症度と基底細胞癌の完全消失率の間に有意な相関が認められた。

長期非盲検試験の 3 年間のデータから、腫瘍の臨床的消失後、36 ヶ月間消失が維持された被験者の推定割合は、すべての被験者のうち 80.5% [95%信頼区間 (75.4%, 85.6%)] であった。消失後 36 ヶ月間を超える再発率に関するデータは現在無い。

日光角化症：

臨床的有効性：

2 つの基剤対照二重盲検臨床試験において、イミキモドを週 3 回、4 週間を 1 あるいは 2 コース (4 週間、無塗布の期間を空ける) 塗布した時の有効性が検討された。脱毛している頭皮、あるいは顔面の近接する治療領域 25 cm² 内に、臨床的に典型的で、肉眼で見え、分散した、過角化のない、非肥厚性の日光角化症の病変を有する患者を対象にした。4~8 個の日光角化症病変を治療した。併合成績の完全消失率 (プラセボ群を差し引いたイミキモド群) は 46.1% (信頼区間 39.0%, 53.1%) であった。

2 つの観察検討を併合した 1 年間のデータから、1 あるいは 2 コースの治療期後に臨床的に消失したと判断された患者における再発率は 27% (35/128 例) であった。個々の病変の再発率は 5.6% (41/737 病変) であった。対応する基剤群での再発率は 47% (8/17 例) および 7.5% (6/80 病変) であった。扁平上皮癌 (SCC) への進行率は 1.6% (2/128 例) であった。

1 年を超える再発率および進行率のデータは無い。

5.2 薬物動態学的特性

外性器疣贅、表在型基底細胞癌および日光角化症：

放射性標識体イミキモドを局所に単回投与後、0.9%未満がヒト被験者の皮膚から吸収された。

全身循環に吸収された少量の薬物は約 3 対 1 の平均比率で尿および糞の両経路により速やかに排泄された。定量可能な薬物濃度 (> 5 ng/ml) は局所に単回または反復投与後の血清中に検出されなかった。

全身暴露 (経皮透過性) は尿および糞中の¹⁴C]イミキモドの炭素-14 の回収から計算した。

日光角化症患者 58 例にイミキモド 5% クリームを週 3 回 16 週間塗布した時、皮膚を通した全身への吸収はわずかであった。

経皮吸収の程度は、この試験の最初と最後の投与の間で有意な変化を示さなかった。塗布 16 週間後における血清薬物濃度のピーク値は、塗布後 9 から 12 時間の間に観察された。顔 (12.5 mg、1 パック)、頭皮 (25 mg、2 パック) および手/腕 (75 mg、6 パック) に適用した場合のピーク値は、それぞれ 0.1, 0.2, および 1.6 ng/mL であった。頭皮および手/腕の塗布群では適用表面積は管理されなかった。用量依存性は観察されなかった。見かけの半減期は、以前行われた皮下投与により認められた半減期 2 時間よりは約 10 倍長かったことから、皮膚に薬物が長時間滞留していることが示された。この患者において、塗布 16 週時の尿中排泄率は投与量の 0.6% 未満であった。

5.3 非臨床安全性データ

通常的安全性薬理試験、変異原性試験および催奇形性試験に基づき、非臨床データから、ヒトに対する特別な危険性は示されなかった。

4 ヶ月間のラットにおける経皮投与と毒性試験において、有意な体重減少および脾臓重量の増加が 0.5 および 2.5 mg/kg において観察された; マウスにおける 4 ヶ月間経皮試験では同様の作用は見られなかった。特に高用量において、局所皮膚刺激が両動物種において観察された。

週 3 回経皮投与による 2 年間のマウス発がん性試験では適用部位に腫瘍を誘発しなかった。しかし、投与動物の肝細胞の腫瘍の発生率は対照群より多かった。この機序は不明であるが、イミキモドはヒト皮膚からの全身吸収は少なく、変異原性は無いため、全身暴露によるヒトに対するリスクは低そうである。さらに、ラットにおける 2 年間の経口投与発がん性試験において、いずれの部位にも腫瘍は見られなかった。

イミキモドクリームはアルビノヘアレスマウスにおいて模擬の太陽光紫外線照射 (UVR) に暴露する光発がん性バイオアッセイで評価された。動物にイミキモドクリームを週 3 回投与し、40 週間週 5 日照射した。マウスではさらに 12 週間、合計 52 週間管理した。低 UVR 対照群と比較して基剤クリームを投与されたマウスの群において腫瘍は早期にそして多数発生した。ヒトに対する重要性は不明である。イミキモドクリームの局所投与はいずれの用量においても、基剤クリーム対照群と比較して腫瘍発生を増強しなかった。

6. 薬剤学的特性

6.1 基剤成分のリスト

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
グリセリン
パラオキシ安息香酸メチル (E218)
パラオキシ安息香酸プロピル (E216)
キサントガム
精製水

6.2 配合禁忌

あてはまるものはない。

6.3 有効期間

2年間

6.4 保管上の特別な注意

25 を超える温度で保管しないこと。

パックは開封した後は、再使用してはならない。

6.5 容器の性質および内容

12 個の 1 回用ポリエステル/アルミホイルパック (クリーム 250 mg) 入りの箱。

6.6 廃棄およびその他の取り扱いに関する特別な注意

特別な基準はない。

7. 販売承認所有者

Laboratoires 3 M Santé

Boulevard de l'Oise

F-95029 Cergy Pontoise Cedex

France

8. 販売承認番号

EU/1/98/080/001

9. 最初の承認日/承認の更新

最初の承認日：1998年9月18日

最終の更新日：2003年9月18日

10. 文書の更新日