

第 2 部

2.5 臨床に関する概括評価

目次

	ページ
略語一覧.....	1
2.5 臨床に関する概括評価	2
2.5.1 製品開発の根拠	2
(1) 尖圭コンジローマの病因、病態	2
(2) 尖圭コンジローマの発生動向と国の対応	2
(3) 尖圭コンジローマの診断と治療	3
(4) 薬物療法と本剤の特徴	5
(5) 開発経緯	6
(6) 非臨床試験の経緯	6
(7) 臨床試験の経緯	7
(8) 申請前相談	10
(9) 今回の承認申請に用いる臨床試験データパッケージ	11
(10) 海外における効能・効果の追加	15
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	16
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	17
(1) 吸収	17
(2) 分布	18
(3) 代謝および排泄	18
(4) 薬物相互作用	20
(5) その他の臨床薬物動態試験	20
(6) 特別な患者集団における薬物動態	21
(7) 臨床薬物動態のまとめ	21
(8) 臨床薬理試験	22
2.5.4 有効性の概括評価	23
(1) 人口統計学および他の基準値の特性	23
(2) 有効性に関する結果	23
(3) 国内外の比較	32
(4) 本剤の用法・用量に関する考察	33
2.5.5 安全性の概括評価	37
(1) 主要な臨床試験における塗布量	39
(2) 有害事象	39
(3) 比較的良好に見られる有害事象	42
(4) 重篤な有害事象	47
(5) その他の重要な有害事象	49
(6) 塗布頻度、塗布時間および塗布期間の検討	50
(7) 臨床検査値、バイタルサインおよび心電図検査の評価	52
(8) 安全性に及ぼす内因性要因の影響	52

(9)	特別な患者集団における安全性	54
(10)	経口投与による安全性の評価	55
(11)	海外健康被験者における皮膚感作性、皮膚光感作性および光毒性の検討 .	55
(12)	非臨床試験で観察された毒性所見からの考察	56
(13)	メラニン含有組織（皮膚、眼）、肝臓および腎臓における有害事象	57
(14)	安全性評価のまとめ	57
(15)	市販後の安全性検討事項および安全性監視計画	59
(16)	海外における市販後の使用経験	64
(17)	有害事象の予防、軽減および管理方法	65
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	67
(1)	本剤の有効性および安全性からみたベネフィットとリスク	67
(2)	既存治療法との比較からみたベネフィットとリスク	68
(3)	ベネフィットとリスクに関する結論	70
2.5.7	参考文献	72

臨床に関する概括評価の項の略語一覧

略語	内容
[¹⁴ C]イミキモド	¹⁴ C 標識イミキモド
2',5'-AS	2',5'-オリゴアデニレートシンセターゼ
AUC	血清中濃度時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	投与後無限大時間までの血清中濃度時間曲線下面積
CD	Cluster of Differentiation
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
C _{max}	最高血清中濃度
CMH 検定	Cochran-Mantel-Haenszel 検定
CYP	チトクローム P450
DNA	デオキシリボ核酸
EDC	Electronic Data Capture、電子的データ収集
FDA	Food and Drug Administration、米国食品医薬品局
GVHD	Graft Versus Host Disease、移植片対宿主病
HIV	Human Immunodeficiency Virus、ヒト免疫不全ウイルス
HPV	Human Papillomavirus、ヒト乳頭腫ウイルス
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use、日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議
IFN	インターフェロン
IL	インターロイキン
mRNA	メッセンジャーRNA
PSUR	Periodic Safety Update Report、定期的安全性最新報告
RNA	リボ核酸
T _{1/2}	消失半減期
TNF	腫瘍壊死因子

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

イミキモド 5%クリームは、欧米の主要国を含む 75 の国と地域で承認されている尖圭コンジローマの外用治療薬であり、サイトカイン産生促進によるウイルス増殖抑制作用および細胞性免疫応答の賦活化によるウイルス感染細胞障害作用を有すると考えられている。国内では、本剤を含め尖圭コンジローマ治療薬は 1 剤も承認されていない。そのため、医療関係者からもイミキモドクリーム等の有用な薬剤が、早期に保険適用内で使用できるようになることが望まれており¹⁾、持田製薬株式会社（以下、持田製薬）は、2001 年より開発を開始した。

(1) 尖圭コンジローマの病因、病態

尖圭コンジローマは、ヒト乳頭腫ウイルス（human papillomavirus : HPV）の感染により、外性器、肛門周囲などにイボ（疣贅）が多発する疾患で、代表的な性感染症のひとつである。

HPV は小型（直径 50～55 nm）の環状 2 本鎖 DNA ウイルスで、現在までに 100 種以上の遺伝子型が報告されている^{2,3)}。尖圭コンジローマの病因となる HPV の遺伝子型は主に 6 型あるいは 11 型である^{4,5)}。一方、尖圭コンジローマの約 10%には、子宮頸癌や陰茎癌などとの関連が指摘され、ハイリスク型と呼ばれる 16、18、52、53、56 あるいは 68 型の単独または混合感染があるとの報告もある^{6,7)}。

尖圭コンジローマの病因ウイルス（HPV）は、主に性的接触により、皮膚や粘膜に生じた外傷部から侵入し、表皮の基底細胞に感染する⁸⁾。感染細胞では、DNA 合成の活性化、癌抑制遺伝子である p53 を介したアポトーシスの阻害により異常細胞増殖が起こり、疣贅が形成されると考えられている⁹⁾。HPV 感染から尖圭コンジローマ発症までの期間は、3 週間から 8 ヶ月（平均 2.8 ヶ月）とされている⁸⁾。HPV の感染性は強く、尖圭コンジローマ患者との性行為により、セックスパートナーの約 70%が尖圭コンジローマを発症したとの報告もある^{7,10)}。

尖圭コンジローマの好発部位は、男性では陰茎の亀頭、冠状溝、包皮内外板および陰囊、女性では大小陰唇、膣前庭、膣および子宮頸部、男女共通では肛門周囲、肛門内および尿道口である⁸⁾。また、口腔粘膜への感染の報告もある⁶⁾。尖圭コンジローマの外観は乳頭状、鶏冠状の腫瘤であり、淡紅色または褐色調を呈する⁸⁾。特殊型として、巨大な乳頭状腫瘤を形成するものもある^{4,6)}。尖圭コンジローマは、一般に自覚症状に乏しいが、大きさや発症部位などにより、疼痛やそう痒を伴うこともある⁸⁾。

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いる⁷⁾。一般に、患者の 20～30%で疣贅が自然消失する一方で¹¹⁾、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⁷⁾。稀ではあるが、尖圭コンジローマに罹患した妊婦からの産道感染により、出生児に尖圭コンジローマや多発性喉頭乳頭腫がみられることがある⁸⁾。

(2) 尖圭コンジローマの発生動向と国の対応

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症）研究事業である「性感染症サーベイランス研究班（班長 熊本悦明）」の 2002 年度調査報告によると、国内の尖圭コンジローマの推定罹患症例数は性感染症患者全体の 5%を占めており、年間 3.9 万人とされている¹²⁾。国立感染症研究所感染症情報センターの感染症発生動向調査では、患者数は、ここ数年、増加傾向を示し、2004 年

は 1999 年の約 2 倍となっている（定点報告）¹³⁾。年代別では、20 歳代が最も多く、男女別の好発年齢は、男性が 20～40 歳、女性が 15～30 歳である¹²⁾。男女比は、1:1.1 の割合である¹²⁾。

国内の尖圭コンジローマの患者数は、米国（50～100 万人¹⁴⁾）に比べ少数であるが、増加傾向にあり、無治療のまま放置された患者を感染源として周囲に感染が広がる危険性がある。最近の若者を対象とした性行動に関する調査でも、初交の低年齢化、セックスパートナー数の増加等の実態が明らかになり、自由な性行動が急速に拡大しつつある。その結果、尖圭コンジローマを含めた性感染症は、一般的な感染症へと変化しつつある。このため、今後国内における性感染症の蔓延を防止するには、若年者に対する性教育を早期から行い、性感染症から自己を防衛するという意識改革を促すことが不可欠である¹⁵⁾。

国の対応としても、1998 年（平成 10 年）に、感染症の発生の予防および蔓延の防止を目的に「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」が制定された。さらに、2000 年（平成 12 年）には、「性感染症に関する特定感染症予防指針」が告示された。尖圭コンジローマは、本指針において特定感染症として取り上げられており、発生の予防および蔓延の防止、良質かつ適切な医療の提供、正しい知識の普及・啓発が必要とされ、本疾患に対する積極的な対応方針が示された。

(3) 尖圭コンジローマの診断と治療

尖圭コンジローマは乳頭状や鶏冠状の特徴的な外観を示すことから、その診断は、通常、視診で行われている^{6,9,14,16,17)}。角化が不十分な病変や形態的に類似したボーエン様丘疹症、扁平コンジローマなどの疾患との鑑別が必要な場合には、確定診断として組織学的診断が用いられる^{1,9,11)}。

尖圭コンジローマの治療は、国内で保険診療が認められている治療薬がないため、外科的療法（液体窒素による凍結療法、電気メスによる電気焼灼、炭酸ガスレーザーによるレーザー蒸散およびメスによる外科的切除）による肉眼的病変の除去が中心である。

疣贅の大きさは、直径 1～4 mm、高さ 2～15 mm⁶⁾が一般的である。外科的療法を利用する場合には、疣贅の大きさや個数、発症した範囲に応じて最も適した治療法を選択する。

全国の一般病院および開業医における産婦人科・皮膚科・泌尿器科の医師 1317 名にインターネットでアンケート調査を行った結果（回答数 561 名）、第一選択療法として実施されている治療法は、頻度の高い順に、凍結療法（37.3%）、電気焼灼（27.9%）、5-FU 軟膏等の薬物治療（10.2%）、レーザー蒸散（9.6%）、外科的切除（9.4%）であった¹⁸⁾。

1) 外科的療法

外科的療法の特徴を表 2.5.1-1 に示す。

(a) 凍結療法¹⁹⁾

麻酔は行わず、綿棒にしみこませた液体窒素を疣贅に押しつけて凍結させ、壊死させた組織が徐々に脱落するのを待つ治療法である。大きな疣贅では効果が十分に得られず、処置時には疼痛が強いため、小さな疣贅で個数が少ない場合に適用される。来院頻度は通常 1～2 週に 1 回、治療期間は 3 ヶ月程度である。特殊な装置は不要であるが、凍結手法に医師の技術と経験を必要とする。3 ヶ月後の再発率は 21～37.5%^{20,21)}と報告されている。凍結による侵襲を伴い、

処置時には強い疼痛が発現し、処置後には水疱、糜爛、潰瘍が見られる。瘢痕はほとんど残らない。

(b) 電気焼灼¹⁹⁾

局所麻酔下で電気メスにて疣贅を焼灼する治療法である。大きな疣贅は焼灼が困難であるため、小～中程度の大きさの疣贅が対象となるが、多発した場合にも適用できる。通常1回の来院で治療できる。装置とそれを扱う医師の技術が必要であり、実施可能な医療機関は限定される。3ヵ月後の再発率は22～24%^{20,22)}と報告されている。焼灼による侵襲を伴い、処置時には出血が、処置後には熱傷、糜爛、潰瘍、疼痛が見られる。また、瘢痕が残る可能性がある。

(c) レーザー蒸散¹⁹⁾

局所あるいは腰椎麻酔下で炭酸ガスレーザーにて疣贅を蒸散する治療法である。大きな疣贅は蒸散が困難であるため、小～中程度の大きさの疣贅が対象となるが、多発した場合にも適用できる。通常1回の来院で治療できる。装置とそれを扱う医師の高度な技術が必要であり、実施可能な医療機関は限定される。2ヵ月後の再発率は33%²³⁾と報告されている。蒸散による侵襲を伴い、処置後には糜爛、潰瘍、疼痛の他、治癒後も赤みや色素沈着の数ヵ月間の持続や、瘢痕が残る可能性がある。

(d) 外科的切除¹⁹⁾

局所麻酔下で眼科用鉗やメスにて疣贅を切除する治療法である。疣贅の大きさや個数にかかわらず適用できる。通常1回の来院で治療できる。特殊な装置は不要であるが、医師の技術が必要とする。3ヵ月後の再発率は18%²⁴⁾と報告されている。物理的な切除による侵襲を伴い、処置時には出血が、処置後には糜爛、潰瘍、疼痛が見られる。また、瘢痕が残る可能性がある。出血を伴うため、処置時のウイルスの伝播により二次的な疣贅の発生も懸念されている²⁵⁾。

表 2.5.1-1 外科的療法の特徴と比較

治療法		凍結療法	電気焼灼	レーザー蒸散	外科的切除
治療	麻酔	不要	局所麻酔	局所/腰椎麻酔	局所麻酔
	治療手段	液体窒素	電気メス	炭酸ガスレーザー	眼科用鉗メス
	対象となる疣贅	大きさ：小 個数：少ない	大きさ：小～中 個数：多発例も可	大きさ：小～中 個数：多発例も可	大きさ：小～大 個数：多発例も可
	来院頻度	1～2週に1回	—	—	—
	治療期間	3ヵ月程度	1回程度	1回程度	1回程度
	設備	不要	必要	必要	不要
	医師の技術	必要	必要	必要（高度）	必要
	再発率（3ヵ月）	21～37.5%	22～24%	33% ^a	18%
有害事象	侵襲	伴う	伴う	伴う	伴う
	局所反応	水疱、糜爛、潰瘍 疼痛	出血、熱傷、糜爛 潰瘍、疼痛	糜爛、潰瘍 疼痛	出血、糜爛、潰瘍 疼痛
	痕跡	ほとんど 残らない	残る可能性あり	残る可能性あり	残る可能性あり

a：2ヵ月後の再発率

外科的療法に共通の問題点は、いずれも侵襲を伴う治療法であり、処置後に糜爛や潰瘍等の局所反応や疼痛が見られることである。また、処置時にウイルスが飛散する可能性もあり、二次的な疣贅発生にも留意が必要である。凍結療法以外の外科的療法は短期間で疣贅を除去できるが、再発を防ぐためには、HPVが潜伏している表皮の基底層まで除去する必要がある。その際、除去の程度が大きい場合は、侵襲が大きく、局所反応や疼痛などの有害事象の発現や瘢痕を生じる可能性も高まる。逆に、除去の程度が小さい場合は、侵襲は小さいが、基底層の感染細胞まで除去できていないと再発の可能性が高まる。つまり、侵襲や有害事象の度合い、術後の瘢痕、再発の有無は術者の技術に左右されることから、医師には熟練した技術が求められる。また、電気焼灼やレーザー蒸散は装置が必要であり、実施可能な医療機関は限定される。従って、外科的療法は、医療機関や診療科（皮膚科、産婦人科、泌尿器科、性病科、肛門科等）を問わず、適用可能な簡便な治療法とは言えない。

(4) 薬物療法と本剤の特徴

国内では、尖圭コンジローマ治療薬として承認された薬剤はないが、「性感染症 診断・治療ガイドライン」⁸⁾や「今日の治療指針」²⁶⁾などの指針には、薬剤療法が紹介されている。「性感染症 診断・治療ガイドライン」⁸⁾には、有効な薬物療法として以下の記述がある。

「80～90%の三塩化酢酸または二塩化酢酸、5-フルオロウラシル軟膏などの外用を行うこともある。巨大な腫瘍を形成したものでは、ブレオマイシンやインターフェロンなどの局所注射を行うこともあるが、治癒しない場合には、治療方法を変えたり、種々の方法を組み合わせて

7日間反復塗布安全性試験とした。

国内第Ⅱ相試験については、管理された質の良い国内臨床試験を実施するために、後期第Ⅱ相試験に先立ち、少数の患者を対象としたパイロット試験を実施することとした。当該試験は、プラセボ対照とし、有効性、安全性および薬物動態を検討することとした。

(b) 国内における健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験

健康男性被験者（19例）を対象とした単回貼布皮膚安全性試験（試験番号 MTD39-32MAN11；2001年■月）では、イミキモド5%クリームを基剤クリームおよび空パッチを対照として、48時間単回パッチ貼布により確認した。

健康被験者（男女各15例）を対象とした7日間反復塗布安全性試験（試験番号 MTD39-32MAN14；2001年■月～■月）では、イミキモド5%クリームを基剤クリームを対照として被験者の背部に1日20時間、7日間反復塗布することにより確認した。また、本試験では経皮吸収性を検討した。

(c) 国内における外性器または肛門周囲に疣贅を有する尖圭コンジローマ患者を対象とした第Ⅰ相試験（パイロット試験）

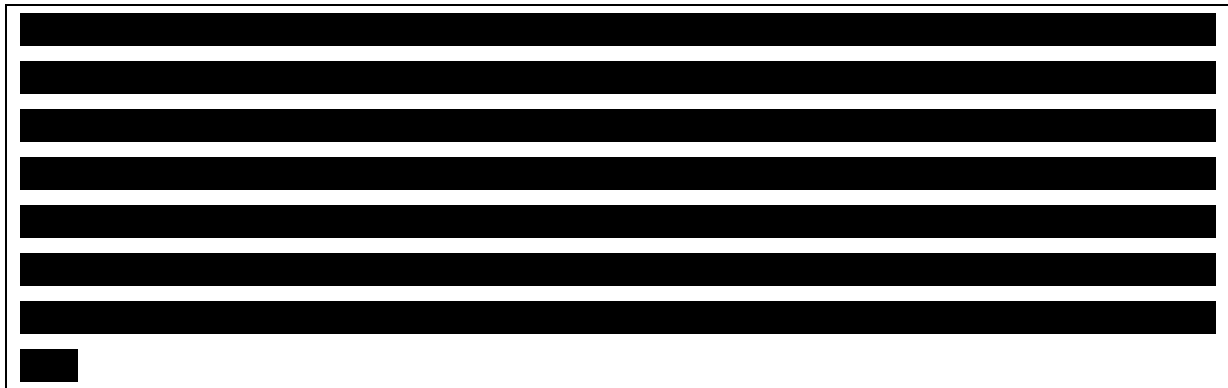
少数例の患者（20例：男性12例、女性8例）を対象としたパイロット試験（試験番号 MTD39-32EGW21；20■年■月～20■年■月）において、イミキモド5%クリームの有効性、安全性ならびに薬物動態をプラセボ（基剤クリーム）を対照として、疣贅部位に1日1回6～10時間、週3回、最大16週間塗布し、検討した。

(d) 治験相談（個別相談）

健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験により、国内におけるイミキモド5%クリームの安全性が確認された。また、パイロット試験により、尖圭コンジローマ患者に対するイミキモド5%クリームの有効性が示唆され、安全性については、臨床上問題となる事象は認められなかった。血清中イミキモドとその活性代謝物濃度の測定では、血清中イミキモド濃度はイミキモド5%クリーム群の9例中4例で検出（77～344 pg/mL）されたが、活性代謝物濃度は定量下限未満（<50 pg/mL）であった。パイロット試験成績より、海外と同様のプラセボ対照試験が、実施可能と考えられた。

持田製薬は、後期第Ⅱ相試験開始前に個別相談（20■年■月■日）を行い、以下の助言を得た（■■■■■：平成■年■月■日）。

相談事項1：持田製薬は、■■■■■「プラセボ対照二重盲検比較試験」を考えている。■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■の妥当性について



この相談結果を踏まえ、後期第Ⅱ相試験（用量反応試験）は、イミキモド5%クリーム群（以下、5%群）、イミキモド1%クリーム群（以下、1%群）および基剤クリーム群（以下、基剤群）の3群とし、症例数は、1群53例、合計159例を目標とした。

(e) 国内における外性器または肛門周囲に疣贅を有する尖圭コンジローマ患者を対象とした第Ⅱ相試験（後期第Ⅱ相試験）

個別相談での用量設定に関する助言を踏まえ、持田製薬は、パイロット試験に続いて、165例（男性76例、女性89例）の尖圭コンジローマ患者を対象に、イミキモド5%クリーム、イミキモド1%クリームおよび基剤クリーム適量を1日1回6～10時間（就寝前塗布）、週3回、最大16週間塗布する後期第Ⅱ相試験（試験番号 MTD39-32EGW22；2004年 月～2005年 月）を実施した。本試験は海外の第Ⅲ相用量反応試験（試験番号 1004-IMIQ）と同様のデザインとした。

(8) 申請前相談

国内後期第Ⅱ相試験（試験番号 MTD39-32EGW22）で、有効性の主要評価項目である疣贅完全消失率について用量反応関係が認められ、また、5%群の疣贅完全消失率が基剤群に対して統計学的に有意に高いことが検証された。

持田製薬は、本試験を含む臨床試験データパッケージで製造販売承認申請が可能と判断し、申請前相談（20 年 月 日）を行い、以下の助言を得た（ ；平成 年 月 日）。

相談事項1： ；
の妥当性について



相談事項 2：尖圭コンジローマに対する治療薬は現在国内にないことから、本剤は臨床上の必要性の極めて高い薬剤と考えられ、
 の妥当性について

この相談結果を踏まえ、申請臨床データパッケージは、評価資料として国内臨床試験成績を中心に構築することとし、海外臨床試験成績は参考資料として評価することとした。
 また、本相談での議論を踏まえ、

(9) 今回の承認申請に用いる臨床試験データパッケージ

本剤は、国内試験にて、有効性が検証され、臨床的に意義のある有効性を有すると考えられた。また、主要な有害事象は評価可能であった。これらの成績を基に、申請前相談での相談結果を踏まえ、本承認申請に用いる臨床試験データパッケージとして、有効性は、パイロット試験および後期第Ⅱ相試験の成績を評価資料とした。安全性は、単回貼布試験および反復塗布試験を加えた国内臨床試験 4 試験の成績を評価資料とした（表 2.5.1-2）。

また、参考資料は、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、患者を対象として臨床薬理また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、32 週間塗布試験 2 試験およ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 試験に、尖圭コンジローマの主な適用部位は光暴露がないが、光感作性または光毒性を検討した 2 試験を加えた計 34 試験とした（表 2.5.1-3）。

表 2.5.1-2 臨床試験データパッケージ（評価資料：すべて国内臨床試験）

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 基剤および無 塗布対照	1回 48時間 単回 5%、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%、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 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%、基剤クリーム 疣贅部位に塗布	20 (12/8)
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%、1%、基剤クリーム 疣贅部位に塗布	165 (76/89)

表 2.5.1-3 臨床試験データパッケージ (参考資料: 1 試験を除き、海外臨床試験)

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)
第Ⅲ相用量反応試験 1004-IMIQA	安全性 有効性	患者	第Ⅲ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%、1%、基剤クリーム 疣贅部位に塗布	311 (180/131)
第Ⅲ相週3回塗布試験 1109-IMIQA	安全性 有効性	患者	第Ⅲ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%、基剤クリーム 疣贅部位に塗布	195 (195/0)
第Ⅲ相週3回塗布試験 1110-IMIQA	安全性 有効性	患者	第Ⅲ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%、基剤クリーム 疣贅部位に塗布	138 (0/138)
第Ⅲ相連日塗布試験 1005-IMIQA	安全性 有効性	患者	第Ⅲ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 連日 最大16週間 5%、1%、基剤クリーム 疣贅部位に塗布	279 (154/125)
第Ⅱ相週3回 22~26時間塗布試験 R-837T-017 ^a	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回22~26時間 週3回 最大8週間 5%、基剤クリーム 疣贅部位に塗布	108 (98/10)
臨床薬理試験 1199-IMIQA	安全性 作用機序	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週間 5%、基剤クリーム 疣贅部位に塗布	22 (12/10)
反復塗布試験 R-837T-003-01 ^a	安全性	健康被 験者	第Ⅰ相 非盲検	1回23時間 連日 7日間 1%クリーム(イミキモドとして5, 10, 15 mg)を前腕部に塗布	30 (30/0)
反復塗布試験 R-837T-008-01 ^a	安全性	健康被 験者	第Ⅰ相 非盲検	1回23時間 連日 7日間 5%クリーム(イミキモドとして5, 10, 15, 20, 25 mg)を前腕部に塗布	30 (30/0)
標識体単回塗布試験 1102-IMIQA	安全性 薬物動態	健康被 験者	第Ⅰ相 非盲検	1回8時間 単回 0.1 mLの ¹⁴ C]5%クリーム 前腕部に塗布	7 (4/3)
標識体単回塗布試験 1214-IMIQA	安全性 薬物動態	健康被 験者	第Ⅰ相 非盲検	1回8時間 単回 0.1 mLの ¹⁴ C]5%クリーム 前腕部に塗布	6 (3/3)
累積皮膚刺激性試験 1213-IMIQA	安全性 累積皮膚 刺激性	健康被 験者	第Ⅰ相 非盲検 基剤および VICL ^b 対照	1回23.5時間 連日 21日間 0.1 mLおよび0.2 mLの 5%、基剤クリーム、VICL ^b パッチを背部に貼布	40 (18/22)
累積皮膚刺激性試験 1160-IMIQA	安全性 累積皮膚 刺激性	健康被 験者	第Ⅰ相 非盲検 基剤および VICL ^b 対照	1回24時間 週5回 3週間 0.1 mLおよび0.2 mLの 5%、基剤クリーム、VICL ^b パッチを背部に貼布	23 (12/11)
皮膚感作性試験 1212-IMIQA	安全性 皮膚感作 性	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 0.2 mLの5%、基剤クリーム パッチを上腕部に貼布	139 (59/80)

a : 3M社が米国申請に用いた試験

b : Vaseline Intensive CareTM Lotion

(続く)

表 2.5.1-3 臨床試験データパッケージ (参考資料: 1 試験を除き、海外臨床試験) (続き)

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)
皮膚感受性試験 1161-IMIQA	安全性 皮膚感受性	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 0.2 mL の 5%、基剤クリーム パッチを上腕または背部に貼布	160 (62/98)
週 3 回 24 時間塗布試験 R-837T-004 ^a	安全性 有効性	患者	第 II 相 非盲検	1 回 24 時間 週 3 回 3 週間 5%、1%クリーム 疣贅部位に塗布	40 (40/0)
連日 24 時間塗布試験 R-837T-005 ^a	安全性 有効性	患者	第 II 相 非盲検	1 回 24 時間 連日 10 日間 5%、1%クリーム 疣贅部位に塗布	49 (49/0)
ゲル剤の経皮投与試験 R-837T-001-01 ^a	安全性 有効性 薬物動態	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 (イミキモドと して 2,3,4 mg)、残りの半数に基剤ゲル を疣贅部位に塗布	5 (5/0)
臨床薬物動態試験 1103-IMIQA	安全性 有効性 薬物動態	患者	第 I 相 非盲検	1 日 1 回 6~10 時間 連日 最大 16 週間 5%クリーム 疣贅部位に塗布	16 (10/6)
電気焼灼後の 疣贅再発抑制試験 1027-IMIQA	安全性 有効性	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%、基剤クリーム 電気焼灼後の疣贅除去部位に塗布	24 (12/12)
凍結療法後の 疣贅再発抑制試験 1042-IMIQA	安全性 有効性	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%、基剤クリーム 凍結療法後の疣贅除去部位に塗布	18 (14/4)
HIV 陽性患者対象試験 1112-IMIQA	安全性 有効性	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 週または 24 週間 5%、基剤クリーム 疣贅部位に塗布	100 (97/3)
経口および皮下投与試験 R-837-018-01	安全性 相対的の生 物学的利用 率の評価	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 100 mg カプセル 絶食下または高脂肪食摂取後 単回皮下 30 mg 溶液 絶食下	20 (20/0)
経口投与試験 R-837-JP-001 ^c	安全性 薬物動態	健康被 験者	第 I 相 単盲検 基剤対照	単回経口 0,50,100,150,200 mg 投与前 12 時間の絶食下	32 (32/0)
経口投与試験 R-837-019-01	安全性 薬物動態 バイオロ ジカルマ ーカーの 評価	健康被 験者	第 I 相 ランダム化 単盲検 基剤対照	単回経口 0,100,200,300 mg 投与前 12 時間の絶食下	24 (24/0)
経口投与試験 R-837-022-01	安全性 バイオロ ジカルマ ーカーの 評価	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: 100 mg カプセルを 1 週間 ごと 100 mg 用量増加 (最大 500 mg)、 最大 5 週間 用量維持期: 最大耐量より低用量 (100 mg カプセルまたは 25 mg カプセル) で 12 週間投与	12 (11/1)
包皮切開術未施行患者 対象試験 1147-IMIQA	安全性 有効性	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%クリーム 疣贅部位に塗布	5 (5/0)

a: 3M 社が米国 FDA 申請に用いた試験

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

(続く)

表 2.5.1-3 臨床試験データパッケージ (参考資料: 1 試験を除き、海外臨床試験) (続き)

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)
包皮切開術未施行患者 対象試験 1203-IMIQ	安全性 有効性	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%クリーム 疣贅部位に塗布	64 (64/0)
臨床薬物動態試験 1253-IMIQ	安全性 有効性 薬物動態	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%クリーム 疣贅部位に塗布	12 (6/6)
包皮切開術未施行患者 対象試験 1255-IMIQ	安全性 有効性	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%クリーム 疣贅部位に塗布	36 (36/0)
外科的療法との 疣贅再発率比較試験 1426-IMIQ	安全性 有効性	患者	第Ⅲb相 ランダム化 非盲検	A群: 外科的療法 B群: 5%クリーム、1日1回6~10時間、週3回、最大16週間、疣贅部位に塗布 C群: 外科的療法による疣贅除去後、5%クリーム、1日1回6~10時間、週3回、最大12週間、疣贅除去部位に塗布	358 (254/104)
32週間塗布試験 1233-IMIQ	安全性 有効性	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%クリーム 疣贅部位に塗布	784 (469/315)
32週間塗布試験 1243-IMIQ	安全性 有効性	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%クリーム 疣贅部位に塗布	943 (533/410)
皮膚光感作性試験 1244-IMIQ	安全性 光感作性	健康被験者	第Ⅰ相 非盲検 基剤対照	感作誘導期: 1日1回20~24時間 週2回 3週間 チャレンジ期: 1回20~24時間 単回 5%クリーム パッチを背下部に貼布	120 (63/57)
光毒性試験 1249-IMIQ	安全性 光毒性	健康被験者	第Ⅰ相 非盲検 基剤対照	1回24時間 単回 5%クリーム パッチを背下部に貼布	21 (9/12)

(10) 海外における効能・効果の追加

3M社は、日光角化症の効能で2004年3月に米国で、2006年11月に欧州でそれぞれ承認を得た。また、表在型基底細胞癌の効能で2004年7月に米国および欧州で承認を得た(1.6項)。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

生物薬剤学に該当する試験は実施していない。

本項では、海外の第Ⅲ相試験に用いられたイミキモド 5%クリーム複数の製剤処方（U-2e および U-2h）の同等性について記載する。

U-2e 処方と U-2h 処方は、 および安定性を改善するために 含量（ %または %）などの変更が行われた。含量および成分の差異を検討したところ、これらは皮膚刺激性に影響しないものと考えられた。

放出試験およびウサギ皮膚 10 日間累積刺激性試験などの非臨床試験で、両処方の比較検討が実施され、U-2e 処方と U-2h 処方は同等と判断された。

健康被験者対象の臨床試験における成績を比較したところ、皮膚刺激性および¹⁴Cイミキモドの皮膚吸収性に処方間の差は認められなかった。

患者対象試験としては、両処方で行われた第Ⅲ相週 3 回塗布試験の成績を比較した。5%群の疣贅完全消失率は、U-2e 処方より U-2h 処方が低かったが、被験者の罹病期間の違いや疣贅面積あたりの薬剤塗布量の違いなど、処方以外の要因が考えられた。また、疣贅再発率、完全消失までの時間には処方間の違いは認められなかった。最も多く認められた有害事象である局所皮膚反応および塗布部位反応の発現率を比較したところ、若干ばらつきが見られたが、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、U-2e 処方と U-2h 処方に本質的な差はなく、両処方の含量および成分の差異は、皮膚刺激性に影響しないものと考えられた。また、非臨床および臨床試験成績より、処方の違いが、有効性および安全性に及ぼす影響は、ほとんどないものと考えられた（2.7.1.3 項）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

健康被験者および尖圭コンジローマ患者を対象に、イミキモドおよびイミキモドとほぼ同程度の IFN- α 産生促進活性を有する代謝物である S-26704 および S-27700 (2.6.2.3 (3) 1) 項) の薬物動態を検討した。また、尖圭コンジローマ患者を対象とした臨床薬理試験を実施し、イミキモド 5% クリームの作用機序を検討した。

なお、本項では特に断わらない限り、申請処方である U-2e 処方のイミキモド 5% クリームを用いた試験成績を記載した。また、薬物動態パラメータについては、特に断わらない限り平均値を示した。

(1) 吸収

1) 健康被験者における血清中濃度 (試験番号 MTD39-32MAN14、参考資料 試験番号 1214-IMIQ および 1102-IMIQ)

国内の健康被験者の背部にイミキモド 5% クリーム (イミキモドとして約 12 mg) を 1 回 20 時間、7 日間反復塗布した。塗布開始後 14 日までの血清中イミキモド濃度は、20 例中 5 例の被験者で検出され、その濃度は 52~99 pg/mL であった。他の被験者 (15 例) では、すべての測定時点で定量下限未満 (< 50 pg/mL) であった (表 2.5.3-1)。

表 2.5.3-1 国内の健康被験者にイミキモド 5% クリームを 7 日間反復塗布したときの血清中イミキモド濃度 (pg/mL)

性別	塗布開始後日数				
	1 日	4 日	7 日	9 日	14 日
男性	ND (0/10)	ND (0/10)	65 (1/10)	ND (0/10)	ND (0/10)
女性 ^a	ND (0/10)	62, 87 (2/10)	52 - 99 (4/9)	58 (1/9)	ND (0/9)
全体	ND (0/20)	62, 87 (2/20)	52 - 99 (5/19)	58 (1/19)	ND (0/19)

ND: 定量下限未満 (< 50 pg/mL)

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

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

海外の健康被験者 6 例の前腕部に、¹⁴C]イミキモド 5% クリーム (イミキモドとして約 5 mg) を 8 時間塗布したときの塗布開始後 1~48 時間の血清中放射能濃度は、すべての時点において定量下限未満 (< 1 ng eq./mL) であった。被験者ごとの尿および糞中への放射能排泄率の合計より、経皮吸収率の平均値は塗布量の 0.4% (範囲: 0.1~0.8%) であると考えられた。同様の用法・用量で U-2h 処方の¹⁴C]イミキモド 5% クリームを塗布したときにも、血清中放射能濃度は検出されず、経皮吸収率の平均値は塗布量の 0.1% (範囲: 0.0~0.3%) であった。

2) 患者における血清中濃度 (試験番号 MTD39-32EGW21、参考資料 試験番号 1253-IMIQ)

国内の尖圭コンジローマ患者 9 例の疣贅部位に、イミキモド 5% クリームを 1 日 1 回 6~10 時間、週 3 回、最大 16 週間塗布したときの血清中イミキモド濃度は、4 例で検出され、その濃

度は 77~344 pg/mL であった。他の 5 例では定量下限未満 (< 50 pg/mL) であった。

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

また、イミキモド 5% クリームを塗布したとき (参考資料 試験番号 1253-IMIQ) の、イミキモド皮下投与 (参考資料 試験番号 R-837-018-01) に対する相対的生物学的利用率は約 9% であった。

(2) 分布

1) ヒト血漿たん白結合 (試験番号 R-842-DM-17)

In vitro でのヒト血漿中イミキモドのたん白結合率は 87.5~92.9% であり、S-26704 のたん白結合率は 61.8~64.1% であった。イミキモドおよび S-26704 は、主に血漿中のアルブミンに結合すると考えられた。

(3) 代謝および排泄

1) *In vitro* 代謝試験 (試験番号 R-837-DM-79)

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験において、イミキモドの 2、6、7、8 および 9 位が水酸化された芳香環水酸化体、1 位のイソブチル基の 2' および 3' 位が水酸化されたアルキル水酸化体 (S-26704 および S-27700) ならびに 5 位がオキシド化された 5-*N*-オキシド体の計 8 種類の代謝物が検出された (図 2.5.3-1)。 *In vitro* での主要な代謝物は、8-水酸化体および 5-*N*-オキシド体であり、それぞれ全代謝物の約 45% および約 25% であった。

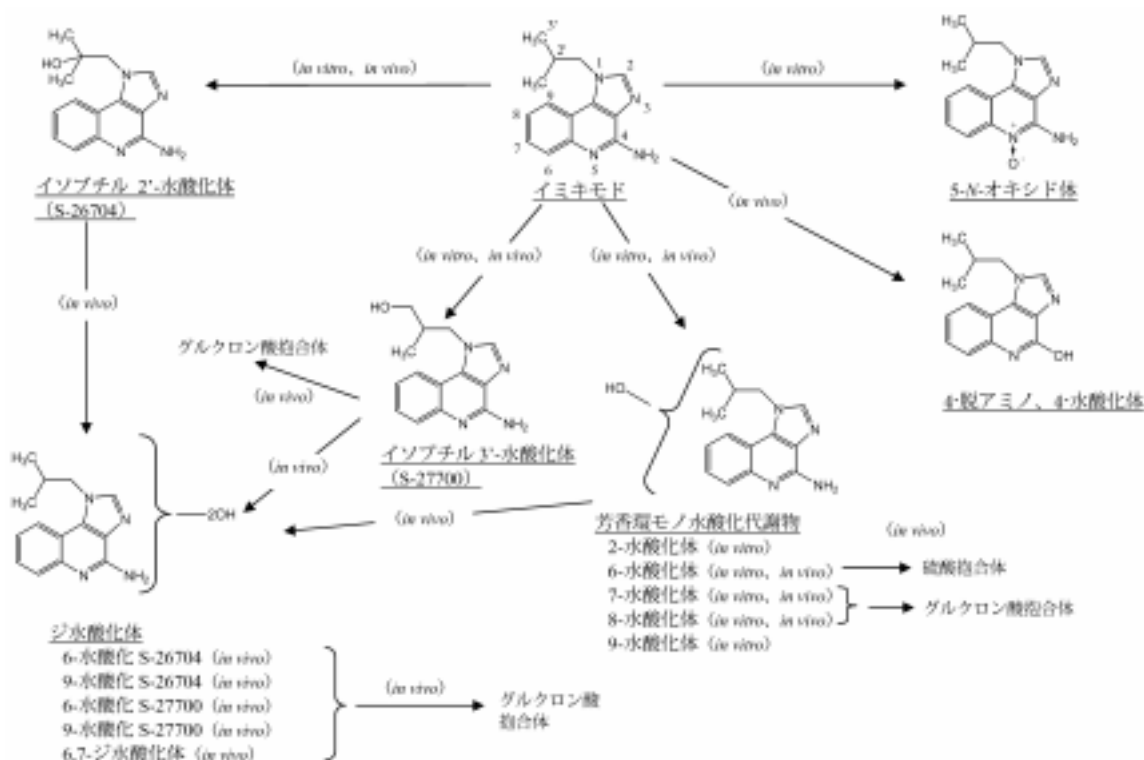


図 2.5.3-1 ヒトにおける推定代謝経路

2) ヒト尿中の代謝物検索試験 (参考資料 試験番号 R-837-DM-62)

イミキモド 200 mg を単回経口投与した海外の健康被験者より採取した投与後 0~12 時間のプール尿中に、11 種類の代謝物が検出された。このうち 9 種類は、イミキモドの 6、7、8 および 9 位 (芳香環) ならびに 2' および 3' 位 (イソブチル基) が水酸化された代謝物の硫酸抱合体あるいはグルクロン酸抱合体であり、残りの 2 種類はイミキモドの 2' 位あるいは 4 位が水酸化された代謝物であった (図 2.5.3-1)。

3) 健康被験者における成績 (試験番号 MTD39-32MAN14、参考資料 試験番号 1214-IMIQ および 1102-IMIQ)

国内の健康被験者 20 例の背部に、イミキモド 5% クリーム (イミキモドとして約 12 mg) を 1 回 20 時間、7 日間反復塗布したときの血清中 S-26704 および S-27700 濃度は、全例ですべての測定時点において定量下限未満 (< 50 pg/mL) であった。イミキモド、S-26704 および S-27700 の尿中排泄率は、最高でそれぞれ塗布量の 0.0051%、0.0096% および 0.0017% と低かった。

海外の健康被験者 6 例の前腕部に、 ^{14}C イミキモド 5% クリーム (イミキモドとして約 5 mg) を 8 時間塗布したときの尿および糞中への放射能排泄率は、塗布放射量のそれぞれ 0.3% および 0.1% であった。同様の用法・用量で U-2h 処方方のイミキモド 5% クリームを塗布したときの尿および糞中への放射能排泄率は、塗布放射量のそれぞれ 0.1% および 0.0% であった。

4) 患者における成績 (試験番号 MTD39-32EGW21、参考資料 試験番号 1253-IMIQ)

国内の尖圭コンジローマ患者 9 例の疣贅部位に、イミキモド 5% クリーム適量を 1 日 1 回 6~10 時間、週 3 回、最大 16 週間塗布したときの血清中 S-26704 および S-27700 濃度は、全例

ですべての測定時点において定量下限未満 (< 50 pg/mL) であった。イミキモド、S-26704 および S-27700 は、9 例中それぞれ 6 例、7 例および 5 例の尿中に検出された。

海外の尖圭コンジローマ患者 12 例の疣贅部位に、イミキモド 5% クリーム適量を 1 日 1 回 6 ~10 時間、週 3 回、最大 16 週間塗布したときの血清中 S-26704 濃度は、12 例中 3 例で検出され、その最高値は 145 pg/mL であった。他の 9 例では、すべての時点において定量下限未満 (< 50 pg/mL) であった。また、血清中 S-27700 濃度は、12 例中 5 例で検出され、その最高値は 136 pg/mL であった。他の 7 例では、すべての時点において定量下限未満 (< 50 pg/mL) であった。塗布開始日、治験薬塗布期 4 週および 16 週におけるイミキモド、S-26704 および S-27700 の各塗布量に対する尿中排泄率の合計は 0.05~3.28% であった。

(4) 薬物相互作用 (試験番号 R-842-DM-17 および 0903)

ヒト血漿を用いた *in vitro* 試験において、ジアゼパム、フェニトイン、ワルファリン等 14 種の薬物を治療域での血漿中濃度の約 3 倍 (ワルファリンは約 50 倍) の濃度で添加しても、イミキモドおよび S-26704 のたん白結合率は、非添加時と比較してほとんど変わらなかった。以上より、イミキモドおよび S-26704 の血漿たん白質への結合が、併用薬により阻害される可能性は低いと考えられた。

また、イミキモドは、5 種の CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2C8/9、CYP2C19、CYP2D6 および CYP3A4) の代謝活性を阻害しなかったことから、イミキモドが CYP 酵素による代謝を阻害する可能性は低いと考えられた。

(5) その他の臨床薬物動態試験

1) 国内の健康被験者における単回経口投与 (参考資料 試験番号 R-837-JP-001)

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

投与後 48 時間までの S-26704 の尿中排泄率は、いずれの投与群においてもイミキモドおよび S-27700 に比して高かった。イミキモド、S-26704 および S-27700 の尿中排泄率の合計は、すべての投与群において投与量の 4% 未満であった。

2) 海外の健康被験者における単回皮下および単回経口投与 (参考資料 試験番号 R-837-018-01)

海外の健康被験者 16 例にイミキモド 30 mg を絶食下单回皮下投与したときの血清中イミキモド濃度は、投与後 0.7 時間に C_{max} 123 ng/mL に達し、 $T_{1/2}$ 2.1 時間で速やかに低下した。イミキモド 100 mg を絶食下单回経口投与したときの血清中イミキモド濃度は、投与後 2.6 時間に C_{max} 128 ng/mL に達し、 $T_{1/2}$ 3.0 時間で速やかに低下した。同用量を非絶食下で単回経口投与したときの血清中イミキモド濃度は、投与後 3.8 時間に C_{max} 120 ng/mL に達し、 $T_{1/2}$ 2.5 時間で速やかに低下した。

投与後 24 時間までの S-26704 の尿中排泄率は、いずれの投与群においてもイミキモドおよび S-27700 に比して高かった。イミキモド、S-26704 および S-27700 の尿中排泄率の合計は、すべ

ての投与群において投与量の3%未満であった。

(6) 特別な患者集団における薬物動態

国内の尖圭コンジローマ患者にイミキモド5%クリームを塗布したときに検出された血清中イミキモド濃度は、77~344 pg/mLであった。また、海外の尖圭コンジローマ患者に塗布したときの被験者ごとのC_{max}は68~1983 pg/mLであり、試験期間を通じての全被験者でのC_{max}の平均値は405 pg/mLであった。この濃度（平均値：405 pg/mL、範囲：68~1983 pg/mL）は、ヒト末梢血単核球を用いたときの薬理作用発現濃度（0.5 µg/mL）（2.6.2.3（3）1）項）の約1200分の1（範囲：約250分の1~7400分の1）、および、イミキモドを健康被験者に経口投与したときの有害事象が認められなかった投与量（50 mg）（2.7.4.5.5項）でのC_{max}（59 ng/mL）の約150分の1（範囲：約30分の1~870分の1）であった。また、活性代謝物であるS-26704およびS-27700の血清中濃度（いずれも150 pg/mL未満）も、薬理作用発現濃度（0.5 µg/mL）の3400分の1以下、有害事象が認められなかった投与量でのC_{max}（S-26704：10 ng/mL、S-27700：16 ng/mL）の67分の1以下であった。これらのことから、肝障害あるいは腎障害を有する患者へ塗布された場合に、イミキモドおよび薬理作用を有する代謝物の血中濃度が上昇しても、血中濃度が薬理作用発現濃度に達したり、全身性の有害事象が発現する可能性は低いと推察された。また、一般に高齢者の経皮吸収が非高齢者に比して高まることはないと報告されている²⁸）。以上より、特別な患者集団における薬物動態試験は実施しなかった。

(7) 臨床薬物動態のまとめ

イミキモドクリームを健康被験者の前腕部に塗布したときの経皮吸収率は0.4%であり、また、尖圭コンジローマ患者の疣贅部位に塗布したときの皮下投与に対する相対的生物学的利用率は約9%であった。

イミキモド5%クリームを尖圭コンジローマ患者に塗布したときの血清中イミキモド濃度は、ヒト末梢血単核球を用いたときの薬理作用発現濃度の約1200分の1（範囲：約250分の1~7400分の1）、および、イミキモドを健康被験者に経口投与したときの有害事象が認められなかった投与量でのC_{max}の約150分の1（範囲：約30分の1~870分の1）であった。また、活性代謝物であるS-26704およびS-27700の血清中濃度も、薬理作用発現濃度の3400分の1以下、有害事象が認められなかった投与量でのC_{max}の67分の1以下であった。したがって、本剤を塗布したとき、全身性の有害事象が発現する可能性は低いものと推察された。

尖圭コンジローマ患者に本剤を反復塗布したときの塗布開始日（初回投与時）の血清中イミキモド濃度のT_{1/2}（7.7時間）は、イミキモドを単回皮下投与（T_{1/2}=2.1時間）あるいは単回経口投与（T_{1/2}=1.4~3.0時間）したときに比して延長した。ヒトにおける塗布部位皮膚中のイミキモド濃度は測定していないが、マウスに¹⁴Cイミキモドクリームを塗布したときの角質層および角質下皮膚の放射能分布を検討した試験成績では、角質層に移行した放射能は角質下の皮膚組織に浸透したのち、徐々に循環血中に移行すると考えられた（2.6.4.9（2）項）。

一般に角質層は、塗布した薬剤の皮膚透過時の主たるバリアーおよび薬剤のリザーバーとしての役割を果たすことが知られており^{29~34}）、角質層を透過した薬剤は、その後、バリアー能の低い角質下皮膚へ移行したのち、毛細血管を経て体循環に入るとされている。したがって、

上述の成績より、本剤をヒトに塗布したときの体内動態は皮膚からの吸収過程が律速となり、イミキモドは角質層に移行および貯留し、徐々に角質下皮膚へ浸透したのち循環血中に移行すると考えられた。

イミキモド、S-26704 および S-27700 の尿中への排泄はわずかであり、循環血中へ移行したイミキモドは、水酸化体を主とする複数の代謝物へ変換されたのち、遊離体あるいは抱合体として主に尿中に排泄されると考えられた。

(8) 臨床薬理試験

1) 海外の尖圭コンジローマ患者における作用機序検討試験(参考資料 試験番号 1199-IMIQ)

尖圭コンジローマ患者 22 例の疣贅部位に、イミキモド 5% クリームあるいは基剤クリーム適量を、1 日 1 回 6~10 時間、週 3 回、最大 16 週間塗布した。治験薬塗布開始前、治験薬塗布期 6 週および終了時に、疣贅面積を指標として有効性を評価するとともに、疣贅部位の生検を行い、各種サイトカイン mRNA 量、免疫担当細胞マーカー mRNA 量、HPV-DNA 量および HPV の E7 mRNA および L1 mRNA 量を測定することにより、イミキモドの作用機序を検討した。

治験薬塗布期終了時において、5%群では 17 例中 16 例で疣贅面積が 50%以上減少し、このうち 7 例では疣贅が完全消失した。一方、基剤群では、治験薬塗布期終了時において、5 例中 1 例で疣贅が完全消失した。

治験薬塗布期 6 週および終了時において、5%群の HPV-DNA 量は基剤群に比し低値を示した。また、HPV-DNA 量の最大変化率と疣贅面積減少率との間に負の相関が認められたことから、イミキモドは疣贅部位における HPV 感染細胞を減少させることにより、疣贅を縮小させることが示唆された。また、5%群では、疣贅部位において IFN- α および TNF- α の mRNA 量が増加し、IFN- α および TNF- α により誘導され、抗ウイルス作用を示す 2',5'-AS の mRNA 量も増加した。さらに、5%群では、疣贅部位において IL-12 p40 および IFN- γ の mRNA 量が増加した。IL-12 は、活性化マクロファージから産生され、T 前駆細胞のヘルパー T 細胞 (タイプ I) への分化促進、T 細胞からの IFN- γ 産生促進活性を有することが知られており、細胞性免疫応答のキーサイトカインである。また、疣贅部位において、ヘルパー T 細胞およびキラー T 細胞のマーカー (それぞれ CD4、CD8) mRNA の増加が認められ、これら免疫担当細胞の疣贅部位への集積が示唆されたことから、イミキモドは、疣贅部位における細胞性免疫応答を賦活化していると考えられた。

以上より、イミキモドは疣贅部位において、サイトカイン産生促進によるウイルス増殖抑制作用および細胞性免疫応答の賦活化によるウイルス感染細胞障害作用を示し、患者本来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た。

2.5.4 有効性の概括評価

イミキモドクリームの有効性は、外性器または肛門周囲の尖圭コンジローマ患者を対象に、1日1回6～10時間、週3回、最大16週間塗布で実施した国内後期第Ⅱ相試験（試験番号 MTD39-32EGW22）および国内パイロット試験（試験番号 MTD39-32EGW21）の成績に基づき評価した。

参考資料として、1日1回6～10時間、週3回、最大16週間塗布で実施した海外第Ⅲ相用量反応試験（試験番号 1004-IMIQ）および海外第Ⅲ相週3回塗布試験（試験番号 1109-IMIQ および 1110-IMIQ）の成績を示した。また、1日1回6～10時間、連日、最大16週間塗布で実施した海外第Ⅲ相連日塗布試験（試験番号 1005-IMIQ）、外科的療法との疣贅再発率比較試験（試験番号 1426-IMIQ）および32週間塗布で実施した海外第Ⅲb相32週間塗布試験（試験番号 1233-IMIQ および 1243-IMIQ）の成績も示した。

(1) 人口統計学のおよび他の基準値の特性

本疾患の特性で、全国規模の調査報告があるものは、年代別罹患率とその男女比である。国内第Ⅱ相試験（試験番号 MTD39-32EGW21 および MTD39-32EGW22）に組み入れられた被験者の年齢は20～75歳であり、20歳代が55.7%を占めていた。また、女/男比は1.1であった。これは「性感染症サーベイランス研究班（班長 熊本悦明）」の2002年度調査報告¹²⁾における好発年齢（20歳代）および女/男比（1.1）と類似していた。

(2) 有効性に関する結果

1) 国内後期第Ⅱ相試験

本剤の有効性は、全症例を解析の対象とした「疣贅完全消失率」、「疣贅完全消失率（Kaplan-Meier 推定値）の経時変化」、「疣贅面積減少率の経時変化」、「疣贅個数減少率の経時変化」、「疣贅面積の部分消失率」および「疣贅個数の部分消失率」、ならびに部分集団を解析の対象とした「完全消失例における疣贅完全消失までの時間」および「完全消失に至らなかった症例における疣贅面積減少率」についても検討した。

(a) 治験薬塗布期終了時の疣贅完全消失率（主要評価）

治験薬塗布期終了時の疣贅完全消失率は、イミキモド5%クリーム群（以下、5%群）、イミキモド1%クリーム群（以下、1%群）および基剤クリーム群（以下、基剤群）で、それぞれ63.6%、40.4%および34.0%であり、用量反応関係が認められた（性別で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定（以下、CMH検定）、 $p=0.0050$ ）。5%群の疣贅完全消失率は基剤群に比し有意に高く（性別で調整したCMH検定、 $p=0.0022$ ）、その差は29.7%であり、十分に臨床的意義があると考えられる。なお、5%群の疣贅完全消失率は1%群に比し有意に高かった（追加解析、性別で調整したCMH検定、 $p=0.0137$ ）。

なお、男性では用量反応関係が認められたが、女性では認められなかった（追加解析、表2.5.4-1）。

表 2.5.4-1 国内後期第 相試験における治験薬塗布期終了時の疣贅完全消失率

		5%群	1%群	基剤群	P 値	
					3 群 ^a	5%群 vs 基剤群 ^b
全症例	疣贅完全消失率	63.6% (35/55 例)	40.4% (23/57 例)	34.0% (18/53 例)	0.0050	0.0022
	両側 95%信頼区間	49.6 - 76.2%	27.6 - 54.2%	21.5 - 48.3%		
男性	疣贅完全消失率	69.2% (18/26 例)	28.0% (7/25 例)	24.0% (6/25 例)	0.0010	0.0014
	両側 95%信頼区間	48.2 - 85.7%	12.1 - 49.4%	9.4 - 45.1%		
女性	疣贅完全消失率	58.6% (17/29 例)	50.0% (16/32 例)	42.9% (12/28 例)	0.2363	-
	両側 95%信頼区間	38.9 - 76.5%	31.9 - 68.1%	24.5 - 62.8%		

括弧内の数値は、完全消失例数/FAS 解析対象例数を示す

- : 用量反応関係がないため、記載せず

a : 相関がないことを帰無仮説とし、順位スコアを用い、性別で調整した CMH 検定 (有意水準、両側 5%)。また、性別ごとの検定は追加解析

b : 順位スコアを用い、性別で調整した CMH 検定 (有意水準、両側 5%)。また、性別ごとの検定は追加解析

5%群の累積の疣贅完全消失率は、治験薬塗布期 4 週、8 週および 16 週で、それぞれ 14.5%、36.4%および 63.6%と推移し、塗布期間が長くなるのに伴い 16 週まで漸増した。

なお、男女ともに、5%群の累積の疣贅完全消失率は、塗布期間が長くなるのに伴い漸増した。

(b) 疣贅完全消失率 (Kaplan-Meier 推定値) の経時変化 (副次評価)

疣贅完全消失率 (Kaplan-Meier 推定値) の経時変化について 3 群間に有意差が認められた (図 2.5.4-1、一般化 Wilcoxon 検定、 $p=0.0025$)。5%群の疣贅完全消失率 (Kaplan-Meier 推定値) は、治験薬塗布期を通じて基剤群に比し高く推移した (一般化 Wilcoxon 検定、 $p=0.0028$)。

なお、男性では 3 群間および 5%群と基剤群間に有意差が認められたが、女性では 3 群間に有意差は認められなかった。

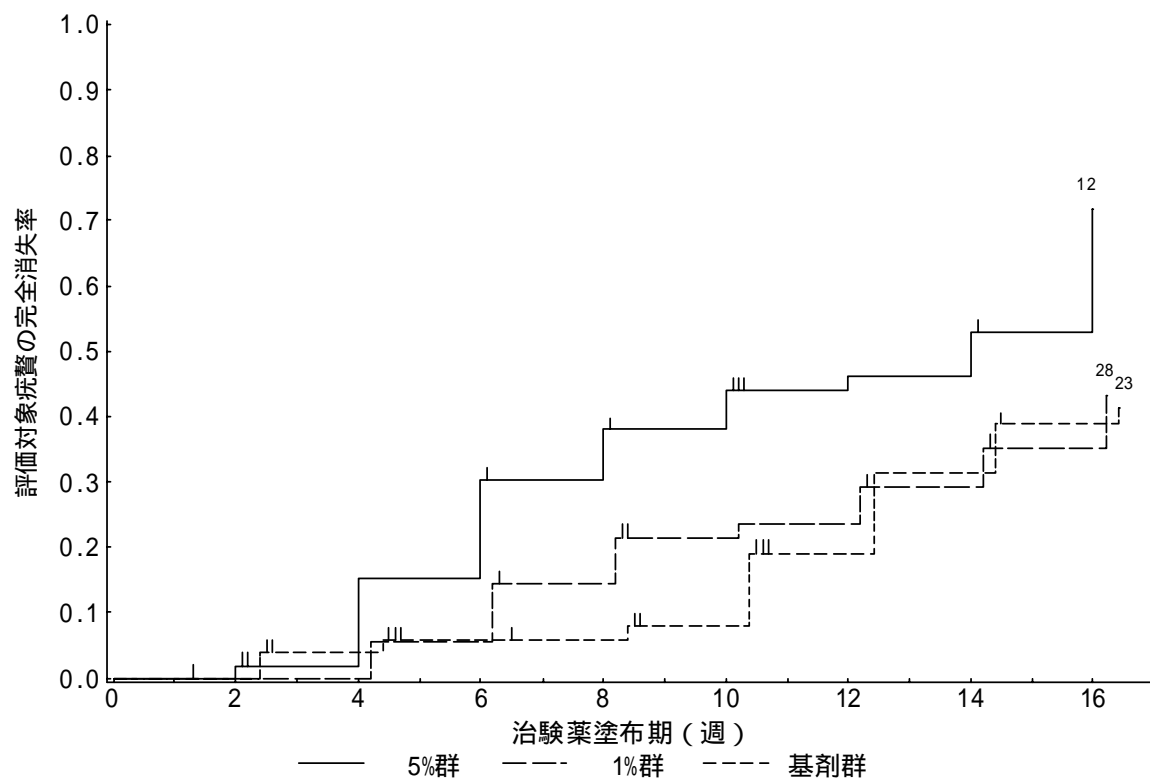


図 2.5.4-1 国内後期第 相試験における疣贅完全消失率 (Kaplan-Meier 推定値) の経時変化 (全症例)

ひげの数 (治験薬塗布期 1~14 週) および数値 (治験薬塗布期 16 週) は、各観察時点において完全消失せずに中止または終了した症例の数を示す。

(c) 疣贅面積減少率の経時変化 (副次評価)

5%群の疣贅面積減少率 (中央値) は、治験薬塗布期 4 週、8 週および 16 週で、それぞれ 78.6%、88.1% および 100.0% であり、4 週までの変化が大きく、以後は緩やかに増加した (図 2.5.4-2)。一方、1%群および基剤群では経時的に緩やかに増加した。5%群の疣贅面積減少率は治験薬塗布期を通じて基剤群に比し高く推移し、5%群では疣贅面積が早期に減少すると考えられた (経時的な疣贅面積減少率に対する分散分析)。

なお、男女ともに、5%群の疣贅面積減少率 (中央値) は、治験薬塗布期 4 週で約 80% に達し、以後は緩やかに増加した。

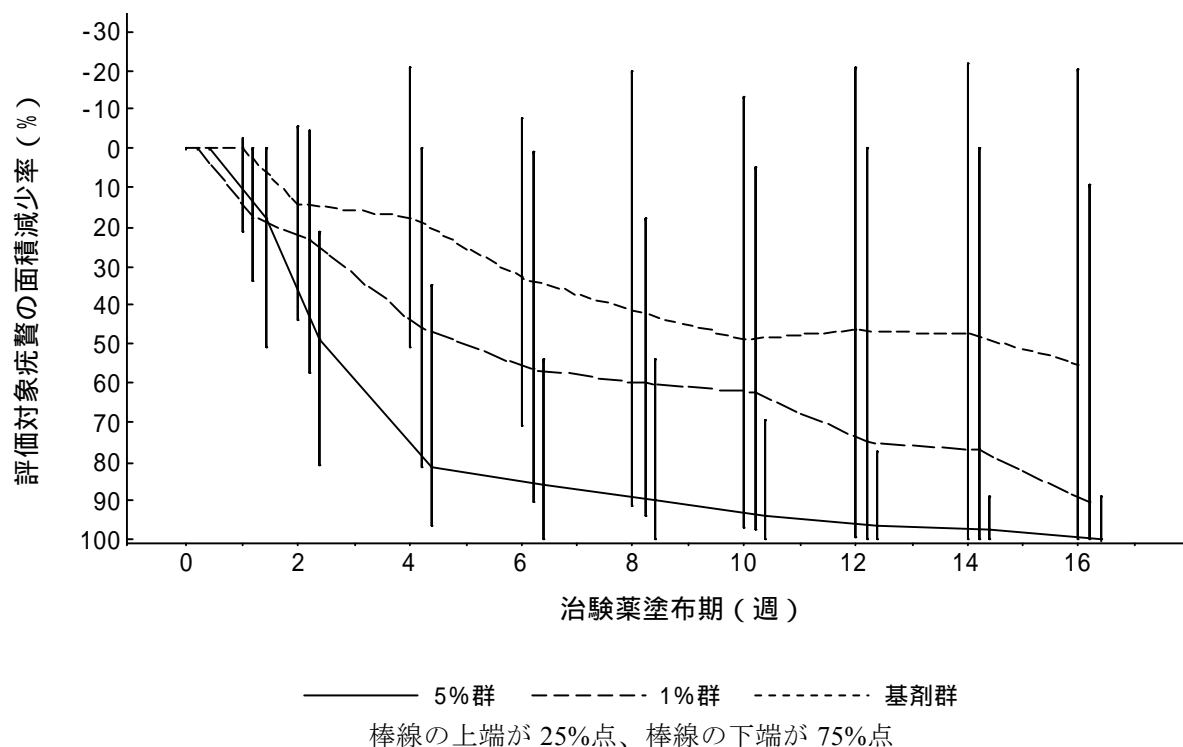


図 2.5.4-2 国内後期第 相試験における疣贅面積減少率（中央値）の経時変化（全症例）

(d) 疣贅個数減少率の経時変化（その他の評価）

5%群の疣贅個数減少率（中央値）は、治験薬塗布期 4 週、8 週および 16 週で、それぞれ 50.0%、66.7%および 100.0%であった。5%群の疣贅個数減少率は、治験薬塗布期を通じて基剤群に比し高く推移し、疣贅個数が早期に減少すると考えられた（経時的な疣贅個数減少率に対する分散分析）。

なお、男女ともに、5%群の疣贅個数減少率は、治験薬塗布期を通じて基剤群に比し高く推移した。

(e) 治験薬塗布期終了時の疣贅面積の部分消失率（その他の評価）

治験薬塗布期終了時の疣贅面積減少率について、0～100%まで 10%刻みで部分消失率を検討した（100%部分消失率は疣贅完全消失率と同じ）。いずれの部分消失率においても、用量反応関係が認められた。5%群の部分消失率は基剤群に比し有意に高かった（表 2.5.4-2）。

なお、男性では 0～100%部分消失率について、女性では 40～90%部分消失率について、用量反応関係が認められた（CMH 検定、いずれも $p < 0.05$ ）。これらの部分消失率では、男女ともに、5%群が基剤群に比し有意に高かった（CMH 検定、いずれも $p < 0.05$ ）。

表 2.5.4-2 国内後期第 相試験における治験薬塗布期終了時の疣贅面積の部分消失率
(全症例)

疣贅面積 減少率	5%群 (n=55)	1%群 (n=57)	基剤群 (n=53)	P 値 ^a	
				3 群 ^b	5%群 vs 基剤群 ^c
100%	35 (63.6%)	23 (40.4%)	18 (34.0%)	0.0050	0.0022
>90%	42 (76.4%)	29 (50.9%)	21 (39.6%)	0.0002	0.0001
>80%	43 (78.2%)	31 (54.4%)	21 (39.6%)	0.0001	<0.0001
>70%	46 (83.6%)	32 (56.1%)	24 (45.3%)	<0.0001	<0.0001
>60%	47 (85.5%)	33 (57.9%)	25 (47.2%)	<0.0001	<0.0001
>50%	47 (85.5%)	36 (63.2%)	27 (50.9%)	0.0002	0.0001
>40%	48 (87.3%)	36 (63.2%)	30 (56.6%)	0.0007	0.0004
>30%	51 (92.7%)	38 (66.7%)	33 (62.3%)	0.0007	0.0001
>20%	51 (92.7%)	40 (70.2%)	34 (64.2%)	0.0013	0.0003
>10%	53 (96.4%)	42 (73.7%)	34 (64.2%)	0.0001	<0.0001
>0%	53 (96.4%)	44 (77.2%)	34 (64.2%)	0.0001	<0.0001

表中の数値は部分消失例数 (% : 部分消失例数/FAS 解析対象例数) 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、性別で調整した CMH 検定 (有意水準、両側 5%)

c : 順位スコアを用い、性別で調整した CMH 検定 (有意水準、両側 5%)

(f) 治験薬塗布期終了時の疣贅個数の部分消失率 (その他の評価)

疣贅面積と同様に、治験薬塗布期終了時の疣贅個数減少率について、0~100%まで 10%刻みで部分消失率を検討した (100%部分消失率は疣贅完全消失率と同じ)。いずれの部分消失率においても、用量反応関係が認められた (性別で調整した CMH 検定、いずれも $p < 0.05$)。5%群の部分消失率は基剤群に比し有意に高かった (性別で調整した CMH 検定、いずれも $p < 0.05$)。

なお、男性では 0~100%部分消失率について、女性では 0~70%部分消失率について、用量反応関係が認められた (CMH 検定、いずれも $p < 0.05$)。また、これらの部分消失率では、男女ともに、5%群が基剤群に比し有意に高かった (CMH 検定、いずれも $p < 0.05$)。

(g) 完全消失に至らなかった症例における疣贅面積減少率 (その他の評価)

完全消失に至らなかった症例における治験薬塗布期終了時の疣贅面積減少率 (中央値) は、5%群、1%群および基剤群で、それぞれ 74.2%、20.1%および-6.7%であった。なお、全症例において治験薬塗布期終了時の疣贅面積が治験薬塗布開始前より増大した症例数は、5%群、1%群および基剤群で、それぞれ 2 例 (3.6%)、11 例 (19.3%) および 18 例 (34.0%) であり、5%群の悪化例 (面積増大例) は少なかった。以上より、5%群では、ほとんどの症例で疣贅面積が減少し、完全消失に至らない場合でも、疣贅面積の減少効果が期待できると考えられた。

なお、男性の完全消失に至らなかった症例における疣贅面積減少率 (中央値) は、5%群、1%群および基剤群で、それぞれ 57.7%、8.3%および-22.0%、女性でそれぞれ 82.6%、32.1%および 30.6%であった。

(h) 完全消失例における疣贅完全消失までの時間 (副次評価)

完全消失例における疣贅完全消失までの時間の中央値 (最小値~最大値) は、5%群、1%群および基剤群で、それぞれ 8.1 週 (2~17 週)、8.0 週 (4~16 週) および 11.1 週 (2~16 週) で

あり、3 群間に大きな違いは認められなかった。なお、男女ともに、全症例と類似した成績であり、3 群間に大きな違いは認められなかった。

(i) 部分集団

各背景因子の水準で部分集団に分け、治験薬塗布期終了時の疣贅完全消失率を指標にイミキモド 5%クリームの有効性を検討した結果、特別な留意が必要になる特定の集団はないと考えられた (2.7.6.4 項 試験番号 MTD39-32EGW22 表 2.7.6.4-56)。

なお、疣贅完全消失率は、男性では、5%群、1%群および基剤群で、それぞれ 69.2%、28.0% および 24.0%であり、用量反応関係が認められたのに対し、女性では、それぞれ 58.6%、50.0% および 42.9%であり、5%群が高値であったものの、用量反応関係は認められなかった (いずれも CMH 検定、男性： $p=0.0010$ 、女性： $p=0.2363$)。この結果は、女性では、疣贅面積減少率が 90%を超えたものの、完全消失にわずかに至らない症例が 5%群が多かったため生じたと考えられた。一方、疣贅面積減少を考慮した解析では用量反応関係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。

以上より、性別を含め、特別な留意が必要になる特定の集団はないと考えられた。

(j) 結論

主要評価である治験薬塗布期終了時の疣贅完全消失率について、用量反応関係が認められた。5%群の疣贅完全消失率 63.6%は、基剤群 34.0%に比し有意に高く、その差は 29.7%であり、臨床的な意義を有すると判断した。部分集団の検討では、特別な留意が必要になる特定の集団はないと考えられた。

副次およびその他の評価項目である、疣贅面積減少率および疣贅個数減少率の経時変化、疣贅面積および疣贅個数の部分消失率、完全消失に至らなかった症例における疣贅面積減少率は、主要評価項目である疣贅完全消失率を支持する成績であった。

なお、5%群の疣贅面積減少率 (中央値) は治験薬塗布期 4 週までに 78.6%に達し、5%群で基剤群に比し早期に疣贅面積が減少すると考えられた。また、5%群ではほとんどの症例で疣贅面積が減少した。完全消失に至らない場合でも、疣贅面積減少率 (中央値) は基剤群の-6.7%に対し 5%群で 74.2%に達しており、5%群では疣贅面積の減少効果が期待できると考えられた。

以上より、イミキモド 5%クリームの外性器または肛門周囲の尖圭コンジローマに対する有効性が示された。なお、完全消失例における疣贅完全消失までの時間 (中央値) は、塗布群間に大きな違いは認められなかった。

2) 国内パイロット試験

主要評価である治験薬塗布期終了時の疣贅完全消失率は、5%群および基剤群で、それぞれ 77.8% (7/9 例) および 54.5% (6/11 例) であった。また、治験薬塗布期終了後の 12 週間の観察期間中、5%群 (7 例) および基剤群 (6 例) のいずれの被験者にも再発疣贅は認められなかった。

3) 海外第Ⅲ相試験（参考資料）

外性器または肛門周囲の尖圭コンジローマ患者を対象に、1日1回6～10時間、週3回、最大16週間塗布で実施した海外第Ⅲ相用量反応試験（試験番号 1004-IMIQ）および海外第Ⅲ相週3回塗布試験（試験番号 1109-IMIQ および 1110-IMIQ）の疣贅完全消失率、疣贅再発率等の成績および部分集団の成績を参考として記載した。

(a) 治験薬塗布期終了時の疣贅完全消失率（主要評価）

試験別の治験薬塗布期終了時の疣贅完全消失率を表 2.5.4-3 に示し、国内後期第Ⅱ相試験の成績を参考として併記した。

海外第Ⅲ相用量反応試験（試験番号 1004-IMIQ）において、治験薬塗布期終了時の疣贅完全消失率は、5%群、1%群および基剤群でそれぞれ 50%、21%および 11%であり、3群間に有意差が認められた（Fisher の正確検定、 $p < 0.0001$ ）。また、5%群の疣贅完全消失率は、1%群および基剤群に比し有意に高かった（Fisher の正確検定、いずれも $p < 0.0001$ ）。

また、海外第Ⅲ相用量反応試験（試験番号 1004-IMIQ）で、男女ともに、疣贅完全消失率に3群間で有意差が認められ、5%群が1%群および基剤群に比し有意に高かった（Fisher の正確検定、いずれも $p \leq 0.0015$ ）。男女それぞれで実施した海外第Ⅲ相週3回塗布試験（試験番号 1109-IMIQ および 1110-IMIQ）の両試験においても、5%群の疣贅完全消失率は基剤群に比し有意に高かった（Fisher の正確検定、それぞれ $p = 0.012$ および $p = 0.00016$ ）。

上記3試験の疣贅完全消失率は、国内後期第Ⅱ相試験と比較し、いずれの塗布群も低値を示した。なお、男女別としても、国内外ともに5%群の疣贅完全消失率は1%群および基剤群に比し高かった。国内では、男女で5%群の疣贅完全消失率に差はなかったが、海外では、女性に比し男性で低かった。

表 2.5.4-3 試験別の治験薬塗布期終了時の疣贅完全消失率

試験		海外第Ⅲ相 用量反応試験	海外第Ⅲ相週 3 回塗布試験		国内後期 第Ⅱ相試験
試験番号		1004-IMIQA	1109-IMIQA	1110-IMIQA	MTD39- 32EGW22 ^b
全 症 例	5%群	50% (54/109 例)	15% (14/94 例)	49% (36/73 例)	63.6% (35/55 例)
	1%群	21% (21/102 例)	-	-	40.4% (23/57 例)
	基剤群	11% (11/100 例)	4% (4/101 例)	18% (12/65 例)	34.0% (18/53 例)
男 性	5%群	33% (21/ 63 例)	15% (14/94 例)	-	69.2% (18/26 例)
	1%群	7% (4/ 57 例)	-	-	28.0% (7/25 例)
	基剤群	5% (3/ 60 例)	4% (4/101 例)	-	24.0% (6/25 例)
女 性	5%群	72% (33/ 46 例)	-	49% (36/73 例)	58.6% (17/29 例)
	1%群	38% (17/ 45 例)	-	-	50.0% (16/32 例)
	基剤群	20% (8/ 40 例)	-	18% (12/65 例)	42.9% (12/28 例)

-: 該当なし

a: 括弧内の数値は、完全消失例数/ITT 解析対象例数を示す

b: 括弧内の数値は、完全消失例数/FAS 解析対象例数を示す

(b) 疣贅再発率 (副次評価)

試験別の疣贅再発率を表 2.5.4-4 に示し、国内パイロット試験の成績を参考として併記した。

海外第Ⅲ相用量反応試験 (試験番号 1004-IMIQA) における疣贅再発率は、5%群、1%群および基剤群でそれぞれ 13%、0%および 10%であり、3 群間に有意差は認められなかった。また、男女それぞれで実施した海外第Ⅲ相週 3 回塗布試験 (試験番号 1109-IMIQA および 1110-IMIQA) においても、5%群と基剤群の 2 群間に有意差は認められなかった。しかしながら、国内パイロット試験を含め、すべての試験において、5%群の疣贅再発率は外科的療法の 18~37.5% (表 2.5.1-1) に比し低値であった。

表 2.5.4-4 試験別の疣贅再発率 (観察期間 12 週間)

試験	海外第Ⅲ相 用量反応試験	海外第Ⅲ相週 3 回塗布試験		国内パイロット試験
試験番号	1004-IMIQA	1109-IMIQA	1110-IMIQA	MTD39-32EGW21
5%群	13% (6/45 例)	15% (2/13 例)	10% (3/31 例)	0% (0/7 例)
1%群	0% (0/18 例)	-	-	-
基剤群	10% (1/10 例)	0% (0/4 例)	0% (0/11 例)	0% (0/6 例)

-: 該当なし

(c) 副次評価およびその他の評価

海外第Ⅲ相用量反応試験 (試験番号 1004-IMIQA) の全症例、男性および女性、性別ごとに実施した海外第Ⅲ相週 3 回塗布試験 (試験番号 1109-IMIQA および 1110-IMIQA) の男性および

女性において、疣贅完全消失率（Kaplan-Meier 推定値）の経時変化について、塗布群間に有意差が認められ、5%群が基剤群に比し高く推移した。また、疣贅面積減少率（中央値）の経時変化および疣贅個数減少率（中央値）の経時変化については、5%群が1%群あるいは基剤群に比し有意に高く推移した。疣贅面積の部分消失率および疣贅個数の部分消失率については、10%刻みのいずれの部分消失率においても、5%群が1%群あるいは基剤群に比し有意に高かった。疣贅消失維持率（完全消失例で疣贅消失後12週間再発しなかった被験者のITT解析対象集団に対する割合）については、5%群が基剤群に比し有意に高かった。一方、完全消失例を解析の対象とした疣贅完全消失までの時間および疣贅再発率（Kaplan-Meier 推定値）の経時変化には、塗布群間に有意差は認められなかった。

(d) 部分集団

海外第Ⅲ相週3回塗布試験併合成績（試験番号 1004-IMIQ、1109-IMIQ および 1110-IMIQ）において、各背景因子の水準で分けたいずれの部分集団においても、5%群の疣贅完全消失率は1%群や基剤群に比し高かった。このことから、特別な留意が必要になる特定の集団はないと考えられた。

(e) 結論

海外における検証的な3試験（試験番号 1004-IMIQ、1109-IMIQ および 1110-IMIQ）のいずれにおいても、5%群の疣贅完全消失率は基剤群に比し有意に高く、男女を問わず、外性器または肛門周囲の尖圭コンジローマ患者における有効性が認められた。また、特別な留意が必要になる特定の集団はないと考えられた。

4) 連日塗布試験（参考資料 試験番号 1005-IMIQ）

連日塗布の有効性および安全性を検討するため、外性器または肛門周囲の尖圭コンジローマ患者を対象に、1日1回6～10時間、連日、最大16週間塗布試験を実施した。

主要評価である治験薬塗布期終了時の疣贅完全消失率は、5%群、1%群および基剤群で、それぞれ52%（49/94例）、14%（13/90例）および3%（3/95例）であり、3群間に有意差が認められた（Fisherの正確検定、実施医療機関および性別で調整したCMH検定、いずれも $p<0.0001$ ）。また、5%群の疣贅完全消失率は、1%群および基剤群に比し有意に高かった（Fisherの正確検定、実施医療機関および性別で調整したCMH検定、いずれも $p<0.0001$ ）。

5) 外科的療法との疣贅再発率の比較（参考資料 試験番号 1426-IMIQ）

外科的療法（電気焼灼、レーザー蒸散など）とイミキモド外用療法（イミキモド5%クリーム）の1日1回6～10時間、週3回、最大16週間塗布）の疣贅再発率を比較するため、ランダム化非盲検多施設共同試験を実施した。

疣贅再発率（観察期間6ヵ月間）は、イミキモド外用療法群で6.0%（6/100例）、外科的療法群で23.9%（22/92例）であった。

6) 32 週間塗布試験 (参考資料 試験番号 1233-IMIQ および 1243-IMIQ)

16 週間を超える長期間塗布の有効性を検討するため、外性器または肛門周囲の尖圭コンジローマ患者を対象に、1 日 1 回 6~10 時間、週 3 回、最大 32 週間塗布試験を 2 試験実施した。

疣贅完全消失率は、治験薬塗布第 1 期 (16 週まで) では、1233-IMIQ 試験および 1243-IMIQ 試験で、それぞれ 35.2% (276/784 例) および 47.8% (451/943 例) であった。継続塗布による治験薬塗布第 2 期 (16 週から 32 週まで) では、それぞれ 6.8% (53/784 例) および 5.5% (52/943 例) であった。また、すべての疣贅完全消失例のうち、治験薬塗布第 1 期 (16 週まで) に疣贅完全消失に至った症例の割合は、それぞれ 83.9% (276/329 例) および 89.7% (451/503 例) であり、疣贅完全消失例のほとんどが 16 週間以内に疣贅完全消失に至った。

(3) 国内外の比較

1) 疣贅完全消失率

国内後期第Ⅱ相試験 (試験番号 MTD39-32EGW22) における疣贅完全消失率は、海外における検証的な 3 試験 (試験番号 1004-IMIQ、1109-IMIQ および 1110-IMIQ) のいずれと比較しても高かった (表 2.5.4-3)。そこで、国内第Ⅱ相週 3 回塗布試験 (試験番号 MTD39-32EGW21 および MTD39-32EGW22) および海外第Ⅲ相週 3 回塗布試験 (試験番号 1004-IMIQ、1109-IMIQ および 1110-IMIQ) の成績より、国内外の疣贅完全消失率の違い、および、疣贅完全消失率に影響する要因を検討した。

国内外で、分布が異なる被験者背景は、「身長」、「体重」、「疣贅面積」、「疣贅個数」、「罹病期間」、「性別」、「飲酒 (現在)」、「前治療歴」、「疣贅部位」であった。ロジスティック回帰分析により疣贅完全消失率の国内外差への影響が示唆された因子は、「性別」、「罹病期間」および「疣贅個数」であった。

罹病期間については、国内外ともに、罹病期間が短いほど疣贅完全消失率が高かった。国内外の被験者背景を比較すると、国内の罹病期間が海外より短かった。これらのことから、罹病期間が国内外の疣贅完全消失率の違いに影響する要因の一つと考えられた。

疣贅個数については、疣贅個数が少ないほど疣贅完全消失率が高かった。国内外の被験者背景を比較すると、国内の疣贅個数が海外より少なかった。これらのことから、疣贅個数も国内で疣贅完全消失率が高かった要因の一つである可能性が示された。

性別については、国内では男女に疣贅完全消失率の違いはなかったが、海外では男性の疣贅完全消失率が女性に比し低かった。また、海外では国内に比し男性被験者の比率が高かった。これらのことが、国内外の疣贅完全消失率の違いの要因の一つと考えられた。なお、海外の男性で、疣贅完全消失率が低かった要因の一つは、罹病期間が長いことと考えられた。

さらに、部分集団の検討により、ロジスティック回帰分析で認められた「性別」、「罹病期間」および「疣贅個数」以外に、疣贅完全消失率の国内外差に影響する可能性がある他の要因としては、「疣贅面積」および「前治療歴」が考えられた。また、水準間差は大きくないが国内外の分布に有意な相違が認められた「飲酒 (現在)」や「疣贅部位」も他の要因として疣贅完全消失率の国内外差に関与していると考えた。

以上より、国内外の疣贅完全消失率の違いには、国内外の被験者の罹病期間、疣贅個数および性別が影響している可能性が示唆されたが、これらの因子のみによって疣贅完全消失率の違い

いを完全に説明することは難しく、他の要因が複雑に関与しているものと考えられた。したがって、イミキモドの有効性に必ずしも国内外差があるとは考えられなかった。

2) 疣贅再発率

本剤の作用機序は、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ことであり、その消失過程は、HPV 感染細胞を宿主の細胞性免疫により排除するという点で自然消失と同じである。また、この疣贅消失過程はヒトで共通であると考えられる。このことより、本剤塗布後の疣贅再発率は国内外で同じと考えられる。実際、5%群および基剤群における3ヵ月までの疣贅再発率は、海外第Ⅲ相週3回塗布試験(試験番号 1004-IMIQ、1109-IMIQ および 1110-IMIQ)でそれぞれ10~15%および0~10%、国内パイロット試験でそれぞれ0% (0/7 例) および0% (0/6 例) であり、国内外で同様であった。

(4) 本剤の用法・用量に関する考察

1) 薬物動態からの検討

マウス経皮吸収試験成績から、角質層に移行したイミキモドは角質下の皮膚組織に浸透したのち、徐々に血中移行すると考えられた。海外の尖圭コンジローマ患者の疣贅部位にイミキモドを塗布したときの血中イミキモド濃度半減期は、皮下あるいは経口投与時に比し長かった。これらのことから、本剤をヒトに塗布したとき、イミキモドは角質層に移行して貯留し、徐々に角質下皮膚へ浸透したのち循環血中に移行すると考えられる。イミキモド5%クリームを海外の健康被験者の前腕部に8時間塗布したときの経皮吸収率は0.4%であり、海外尖圭コンジローマ患者の疣贅部位にイミキモド5%クリームを1日1回6~10時間、週3回、最大16週間塗布したときの皮下投与に対する相対的生物学的利用率は約9%であった。また、イミキモド5%クリームを尖圭コンジローマ患者の疣贅部位に1日1回6~10時間、週3回、最大16週間塗布したときの血清中イミキモド濃度は、国内で77~344 pg/mL (9例中4例)、海外では試験期間を通じての全被験者のC_{max} 平均値は405 pg/mLであった。この濃度(405 pg/mL)は、ヒト末梢血単核球を用いたときの薬理作用発現濃度の約1200分の1、ヒトにイミキモドを経口投与したときに有害事象が認められなかった投与量でのC_{max} の約150分の1であった。以上のことから、イミキモド5%クリームを尖圭コンジローマ患者に塗布したときに全身性の有害事象が発現する可能性は低いと考えられた。

2) 臨床薬理からの検討

1日1回6~10時間、週3回、最大16週間塗布で実施した臨床薬理試験において、イミキモド5%クリーム塗布により、HPV-DNA 量の最大変化率と疣贅面積減少率との間に負の相関が見られた。また、疣贅部位でのIFN- α 、IFN- γ 等のサイトカイン mRNA 量および免疫担当細胞のマーカーであるCD4およびCD8 mRNA 量は増加した。したがって、イミキモド5%クリームは、疣贅部位においてサイトカイン産生促進によるウイルス増殖抑制作用および細胞性免疫応答の賦活化によるウイルス感染細胞障害作用を示し、患者本来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た。

3) 有効性からの検討

海外の承認用法の1日1回6～10時間、週3回、最大16週間塗布で実施した国内後期第Ⅱ相試験（試験番号 MTD39-32EGW22）において、疣贅完全消失率は、5%群、1%群および基剤群で、それぞれ63.6%、40.4%および34.0%であり、用量反応関係が認められた。5%群の疣贅完全消失率は1%群および基剤群に比し有意に高かった。さらに、5%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%であり、臨床的な意義を有すると判断した。なお、海外第Ⅲ相週3回塗布試験3試験（試験番号 1004-IMIQ、1109-IMIQ および 1110-IMIQ）のいずれの試験においても、5%群の疣贅完全消失率は基剤群に比し有意に高く、国内外で有効性が示された。

また、部分集団の検討から、本剤の有効性は、罹病期間、疣贅個数および性別等に影響される可能性が示唆されたが、使用にあたって特別な留意が必要になるような特定の集団はないと考えられた。なお、国内後期第Ⅱ相試験においては、疣贅完全消失率について、男性では用量反応関係が認められたが、女性では認められなかった。この結果は、女性では完全消失に至ら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、疣贅面積減少を考慮した解析では用量反応関係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。

塗布期間についてみると、国内後期第Ⅱ相試験において、5%群の疣贅完全消失率は治験薬塗布期16週まで累積的に漸増し、16週時点での疣贅完全消失率は63.6%であった。また、5%群の疣贅完全消失までの時間の中央値は8.1週であり、半数が8週以内に、残り半数は16週までに消失した。経時的に疣贅面積減少率（中央値）の推移をみると、5%群では、治験薬塗布期4週で78.6%、8週で88.1%と4週までの変化が大きく、以後は16週まで緩やかに増加した。一方、治験薬塗布期16週時点で完全消失に至らなかった症例においても、疣贅面積減少率（中央値）は5%群で74.2%に達していた。また、5%群において疣贅面積が増大した症例は2例（3.6%）と少なかった。

ほとんどの症例において、本剤が有効か無効かの判断が16週時点までに可能と考えられ、16週を超えて本剤が継続塗布され、さらなる効果が期待される症例は少ないと考えられた。また、海外第Ⅲ相週3回塗布試験（試験番号 1109-IMIQ、1110-IMIQ）では、塗布開始後16週時点の疣贅面積減少率が50%以上であった症例のうち、無塗布観察期（4週間）に移行した症例の31.6～50.0%が完全消失に至っており、16週時点で完全消失に至らなくても疣贅の縮小効果が認められた場合には、本剤塗布終了後に無塗布の経過観察を選択する可能性も考えられた。海外第Ⅲb相32週間塗布試験（試験番号 1233-IMIQ、1243-IMIQ）では、疣贅完全消失例のほとんどが16週間以内に疣贅完全消失に至った。

以上より、16週間は十分な塗布期間であることから、16週間の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いと考える。

なお、塗布頻度を連日とした海外第Ⅲ相連日塗布試験（試験番号 1005-IMIQ）の疣贅完全消失率を海外第Ⅲ相週3回塗布試験併合成績（試験番号 1004-IMIQ、1109-IMIQ および 1110-IMIQ）と比較した。その結果、5%群の疣贅完全消失率は、週3回塗布および連日塗布でそれぞれ38%および52%であり、連日塗布で高かった。しかし、週3回塗布試験3試験のうち、

海外第Ⅲ相用量反応試験（試験番号 1004-IMIQ）における5%群の疣贅完全消失率は50%であり、連日塗布との差はわずかであった。これらのことから、塗布頻度の増加（週3回→連日）により、5%群の疣贅完全消失率は増加する可能性が示唆されたが、その増加の程度は必ずしも大きくはないと考えられた。

以上より、1日1回6～10時間、週3回、最大16週間塗布により、イミキモド5%クリームは十分な有効性を示すものと考えられた。

4) 安全性からの検討

国内第Ⅱ相週3回塗布試験併合成績（試験番号 MTD39-32EGW21 および MTD39-32EGW22）において、塗布部位の有害事象（局所皮膚反応と塗布部位反応）は5%群で75.0%と高頻度に発現した。また、紅斑、糜爛、表皮剥離、浮腫および疼痛の発現率に用量反応関係が認められ、5%群の発現率は高かった。海外第Ⅲ相週3回塗布試験併合成績（試験番号 1004-IMIQ、1109-IMIQ および 1110-IMIQ）においても、疣贅部位の紅斑、糜爛、表皮剥離、浮腫および塗布部位反応は高頻度に認められ、5%群の発現率は1%群および基剤群に比し高かった。以上より、イミキモドの用量の増加に伴い、塗布部位の有害事象の発現率は増加すると考えられた。

国内第Ⅱ相週3回塗布試験併合成績において、5%群の塗布部位の有害事象の多くは軽度または中等度であり、重度の症例は7.8%、中止例は7.8%に認められたが、ほとんどが消失または回復した。海外第Ⅲ相週3回塗布試験併合成績においても、塗布部位の有害事象の多くは軽度または中等度であった。重度の局所皮膚反応は270例中18件、重度の塗布部位反応は4.4%に認められたが、中止例は0.7%と少なかった。国内外ともに塗布部位の有害事象で重篤なものは認められなかった。

なお、国内外の比較により、重度の局所皮膚反応の項目別発現率に若干の違いが認められたが、局所皮膚反応が海外に比し国内でより重症とは考えられなかった。また、塗布部位反応の項目別発現率に若干の違いが認められたが、これは、局所皮膚反応に基づく疼痛やそう痒感に対する感受性の違いや、疼痛に対する訴えの多様性（疼痛、刺激感、灼熱感、圧痛など）の違いによるものと考えられた。これらのことより、本剤塗布による局所皮膚反応および塗布部位反応は、国内外で本質的に異ならないと考えられた。

国内第Ⅱ相週3回塗布試験併合成績において、休薬例（重度の塗布部位の有害事象を含む）では、塗布を再開した全例で完全消失または治験薬塗布期16週まで塗布継続可能であった。一方、海外では、週3回塗布試験での塗布部位の有害事象による中止例は0.7%と少なかった。また、休薬を許容した試験デザインで実施された連日塗布試験（試験番号 1005-IMIQ）でも休薬例は50%と多かったが、塗布部位の有害事象による中止例は1.1%と少なかった。以上より、イミキモド5%クリームの塗布により高頻度に認められた塗布部位の有害事象は、必要に応じて休薬することにより塗布の継続が可能であり、イミキモド5%クリームの忍容性はあると考えられた。

また、塗布頻度を連日とした海外第Ⅲ相連日6～10時間塗布試験（試験番号 1005-IMIQ）および塗布時間を1回22～26時間とした海外第Ⅱ相週3回22～26時間塗布試験（試験番号 R-837T-017）の塗布部位の有害事象を、海外第Ⅲ相週3回6～10時間塗布試験併合成績と比較

した。その結果、週3回塗布に比し連日塗布で、塗布部位の局所皮膚反応および塗布部位反応の発現率は高く、重度の発現率が高かった(5%群の重度の紅斑発現率:週3回3.7%→連日22.8%、5%群の重度の塗布部位反応発現率:週3回4.4%→連日29.3%)。また、6~10時間塗布に比し22~26時間塗布で、重度の紅斑の発現率は高かった(5%群:6~10時間塗布3.7%→22~26時間塗布31.3%)。以上より、塗布頻度の増加(週3回→連日)により、塗布部位の有害事象の発現率および重症度は高くなると考えられた。また、塗布時間の延長(6~10時間→22~26時間)により、局所皮膚反応の重症度が高くなると考えられた。

5) 結論

1日1回6~10時間、週3回、最大16週間塗布で実施した国内後期第Ⅱ相試験において、尖圭コンジローマに対するイミキモド5%クリームの有効性が示された。5%群の疣贅完全消失率は治験薬塗布期16週まで累積的に漸増し、16週時点での疣贅完全消失率は63.6%であった。治験薬塗布期16週時点で完全消失に至らなかった症例においても、疣贅面積減少率(中央値)は、74.2%に達していた。また、5%群において、疣贅面積が増大した症例は2例(3.6%)と少なかった。これらのことから、本剤を16週まで塗布することで、ほとんどの症例で疣贅面積が減少し、十分な有効性が期待できると考えられた。

イミキモド5%クリームの塗布により塗布部位の有害事象が高頻度に発現するが、多くは軽度または中等度であり、必要に応じて休薬することにより治療の継続が可能であり、1日1回6~10時間、週3回、最大16週間塗布の忍容性はあると考えられた。なお、海外試験の結果、塗布頻度の増加や塗布時間の延長により、塗布部位の有害事象の発現率および重症度が高まると考えられ、忍容性は、1日1回6~10時間の週3回塗布が連日塗布や1回22~26時間塗布に優ると考えられた。

また、本剤を16週まで塗布することで、十分な有効性が期待されることから、16週間の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いと考える。

以上より、尖圭コンジローマに対するイミキモド5%クリームの推奨用法・用量は「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。」とした。なお、塗布にあたっては、患者の利便性も考慮し、就寝する直前に塗布することが望ましいため、「就寝前に塗布する。」とした。また、塗布時間の延長により、局所皮膚反応の重症度が高まると考えられるため、「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。」とした。さらに、用法・用量に関連する使用上の注意には、「本剤塗布後6~10時間を目安に洗い流すこと。(塗布時間の延長により、重度の皮膚障害があらわれやすくなる。）」、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、「本剤の使用期間は原則として16週間までとすること。」を記載した。

2.5.5 安全性の概括評価

イミキモドクリーム®の安全性の検討に用いた臨床試験を表 2.5.5-1 にまとめた。

安全性の評価は持田製薬が実施した国内 4 試験（以下、国内 4 試験）を評価資料とし、3M 社が実施した海外 27 試験およびスリーエムヘルスケア株式会社が実施した国内経口投与試験 1 試験は参考資料として検討した。

尖圭コンジローマ患者に対する安全性は、国内第Ⅱ相 1 日 1 回 6～10 時間、週 3 回塗布試験 2 試験の併合成績（以下、国内第Ⅱ相週 3 回塗布試験併合成績）、海外第Ⅲ相 1 日 1 回 6～10 時間、週 3 回塗布試験 3 試験の併合成績（以下、海外第Ⅲ相週 3 回塗布試験併合成績）、用法違いの海外第Ⅲ相 1 日 1 回 6～10 時間、連日塗布試験、海外第Ⅱ相 1 回 22～26 時間、週 3 回塗布試験および海外第Ⅲb 相 32 週間塗布試験 2 試験の成績について検討した。なお、国内第Ⅱ相週 3 回塗布試験併合成績の安全性評価対象例数はイミキモド 5%クリーム群（以下、5%群）64 例、イミキモド 1%クリーム群（以下、1%群）57 例、基剤クリーム群（以下、基剤群）64 例、海外第Ⅲ相週 3 回塗布試験併合成績は 5%群 273 例、1%群 97 例、基剤群 261 例、海外第Ⅲb 相 32 週間塗布試験 2 試験は 1672 例であった。

特殊集団に対する安全性は、海外の HIV 陽性の尖圭コンジローマ患者対象試験 1 試験および包皮切開術未施行の尖圭コンジローマ患者対象試験 3 試験の成績について検討した。

死亡およびその他の重篤な有害事象については、国内 4 試験（計 234 例）と 3M 社が米国申請に用いた 19 試験（計 1591 例）および上記特殊集団の 4 試験（計 204 例）、その他の重要な有害事象については国内 4 試験および 3M 社が米国申請に用いた 19 試験について検討した。

海外の市販後の安全性は、2005 年 2 月までに報告された定期的安全性最新報告（PSUR：第 1 版～第 9 版）と 2006 年 2 月までに 3M 社から持田製薬に報告された「SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT」（CIOMS フォーム）の重篤な有害事象について検討した。

なお、全身投与経路の安全性の検討として、3M 社またはスリーエムヘルスケア株式会社が実施した経口投与試験 3 試験の成績を参考として記載した。

表 2.5.5-1 安全性評価に用いた臨床試験のまとめ

項目	国内			海外 ^a				
	試験内容 (試験番号)	症例数 ^b	資料区分	試験内容 (試験番号)	症例数 ^b	資料区分		
健康被験者における安全性	単回貼布 (MTD39-32MAN11 ^c)	19	評価	反復塗布 (R-837T-003-01 ^d) (R-837T-008-01 ^d)	30 30	参考		
	反復塗布 (MTD39-32MAN14 ^c)	30	評価	累積皮膚刺激性 (1213-IMI ^d) (1160-IMI ^d)	40 23	参考		
				皮膚感作性 (1212-IMI ^d) (1161-IMI ^d)	139 160	参考		
				皮膚光感作性 (1244-IMI ^d) 光毒性 (1249-IMI ^d)	120 21	参考		
患者対象、1日1回6~10時間、週3回塗布の安全性	併合	第Ⅱ相/パイロット (MTD39-32EGW21 ^c)	20	評価	併合	第Ⅲ相/用量反応 (1004-IMI ^d)	298	参考
		後期第Ⅱ相/用量反応 (MTD39-32EGW22 ^c)	165	評価		第Ⅲ相 (1109-IMI ^d)	195	
						第Ⅲ相 (1110-IMI ^d)	138	
患者対象、用法の違いによる安全性	-	-	-	-	1日1回6~10時間、連日塗布 第Ⅲ相 (1005-IMI ^d)	270	参考	
					1回22~26時間、週3回塗布 第Ⅱ相 (R-837T-017 ^d)	103	参考	
特殊集団における安全性	-	-	-	-	HIV陽性の尖圭コンジローマ患者 (1112-IMI ^d)	100	参考	
					包皮切開術未施行の尖圭コンジローマ患者 (1203-IMI ^d) (1255-IMI ^d) (1147-IMI ^d)	64 35 5	参考	
上記試験以外に「死亡およびその他重篤な有害事象」について検討した試験	-	-	-	-	8試験 (健康被験者対象2試験 [1214-IMI ^d , 1102-IMI ^d]、患者対象6試験 [R-837T-004 ^d , R-837T-005 ^d , R-837T-001-01 ^d , 1103-IMI ^d , 1027-IMI ^d , 1042-IMI ^d])	165	参考	
市販後における患者対象、用法を越える塗布による安全性	-	-	-	-	1日1回6~10時間、週3回塗布、最大32週間塗布 (1233-IMI ^d) (1243-IMI ^d)	1672	参考	
経口投与の安全性	健康被験者経口投与 ^e (R-837-JP-001)	32	参考		健康被験者経口投与 (R-837-019-01)	24	参考	
					無症候性 HIV 陽性患者「経口投与 (R-837-022-01)	12	参考	

- : 該当なし

a : 3M社が実施した試験

b : 安全性の評価対象例数 (基剤群を含む)

c : 持田製薬が実施した国内4試験

d : 米国申請に用いた19試験

e : スリーエムヘルスケア株式会社が実施した試験

f : 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

(1) 主要な臨床試験における塗布量

主要な臨床試験のイミキモド総塗布量（中央値）を表 2.5.5-2 に示した。

表 2.5.5-2 国内外の主要な臨床試験における塗布群別被験者数およびイミキモド総塗布量

地域	項目	試験番号	用法・用量	塗布群	症例数 ^a	イミキモド総塗布量 中央値 (mg)	
国内	患者対象、1日1回 6~10時間、週3回 塗布の安全性	MTD39-32EGW21	1日1回 6~10時間 週3回、 最大 16週間塗布	5%群	9	-	
				基剤群	11		
		MTD39-32EGW22		5%群	55		
				1%群	57		
海外		1004-IMIQ		基剤群	53		
				5%群	105		110.0
		1109-IMIQ		1%群	95		31.0
				基剤群	94		
	1110-IMIQ	5%群	93	88.3			
		基剤群	100				
	5%群	70	64.3				
	基剤群	60					

- : データなし（塗布量の調査実施せず）

a : 国内試験では安全性評価対象例数、海外試験では塗布量のデータがある症例数

(2) 有害事象

イミキモド 5%クリーム塗布により、国内外ともに塗布部位の有害事象である局所皮膚反応と塗布部位反応が高頻度に認められた。「局所皮膚反応」とは、治験薬の塗布部位（疣贅部位と周辺部位）に発現した反応のうち、医師の判定した他覚所見（紅斑、糜爛、表皮剥離、浮腫、痂皮、潰瘍、小水疱および硬結の8項目）と定義した。また、「塗布部位反応」とは、治験薬の塗布部位に発現した反応のうち、自覚症状および「局所皮膚反応」以外の他覚所見であり、疼痛、そう痒感等の総称である。

1) 国内第 相週 3 回塗布試験併合成績（試験番号 MTD39-32EGW21、MTD39-32EGW22）

有害事象の発現率は5%群、1%群、基剤群で、それぞれ92.2%、84.2%、89.1%であった。因果関係を否定できない有害事象は5%群、1%群、基剤群で、それぞれ82.8%、59.6%、62.5%であり、5%群の発現率が高かった。5%群の因果関係を否定できない塗布部位の有害事象（局所皮膚反応と塗布部位反応）の発現率は75.0%で、因果関係を否定できない有害事象（82.8%）の約90%を占めていた（表 2.5.5-3）。

表 2.5.5-3 国内第 相週 3 回塗布試験併合成績における有害事象の要約

有害事象	5%群 (n=64)	1%群 (n=57)	基剤群 (n=64)	P値 ^a
有害事象	59 (92.2 %)	48 (84.2 %)	57 (89.1 %)	0.6216
因果関係を否定できない有害事象	53 (82.8 %)	34 (59.6 %)	40 (62.5 %)	0.0143
因果関係を否定できない塗布部位の有害事象	48 (75.0 %)	23 (40.4 %)	27 (42.2 %)	0.0002
因果関係を否定できない局所皮膚反応	43 (67.2 %)	17 (29.8 %)	19 (29.7 %)	< 0.0001
因果関係を否定できない塗布部位反応	32 (50.0 %)	13 (22.8 %)	14 (21.9 %)	0.0009

表中の数値は有害事象発現例数 (%)

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

5%群において10%以上の発現率を示した因果関係を否定できない有害事象を表2.5.5-4に示した。5%群での「比較的良好に見られる因果関係を否定できない有害事象(10%以上)」は、紅斑(54.7%)、糜爛(34.4%)、表皮剥離(32.8%)、疼痛(28.1%)、鼻咽頭炎(20.3%)、浮腫(17.2%)、そう痒感(14.1%)および痂皮(12.5%)であり、ほとんどが塗布部位の有害事象(局所皮膚反応と塗布部位反応)であった。紅斑、糜爛、表皮剥離、疼痛および浮腫は用量反応関係が認められたが、鼻咽頭炎、そう痒感および痂皮は用量反応関係が認められなかった(表2.5.5-4)。塗布部位の有害事象は、被験者が来院せず転帰不明であった1例を除き、無処置あるいは薬物治療等により全例で消失または回復した。

表 2.5.5-4 国内第 相週 3 回塗布試験併合成績における 10%以上の発現率を示した因果関係を否定できない有害事象^a

有害事象	5%群 (n=64)	1%群 (n=57)	基剤群 (n=64)	P値 ^b
全ての因果関係を否定できない有害事象の合計	53 (82.8 %)	34 (59.6 %)	40 (62.5 %)	0.0143
投与部位紅斑〔紅斑〕	35 (54.7 %)	13 (22.8 %)	15 (23.4 %)	0.0002
皮膚潰瘍〔糜爛〕	22 (34.4 %)	5 (8.8 %)	8 (12.5 %)	0.0016
投与部位擦過傷〔表皮剥離〕	21 (32.8 %)	9 (15.8 %)	7 (10.9 %)	0.0010
投与部位疼痛〔疼痛〕	18 (28.1 %)	4 (7.0 %)	2 (3.1 %)	< 0.0001
鼻咽頭炎	13 (20.3 %)	13 (22.8 %)	7 (10.9 %)	0.1910
投与部位浮腫〔浮腫〕	11 (17.2 %)	2 (3.5 %)	4 (6.3 %)	0.0257
投与部位そう痒感〔そう痒感〕	9 (14.1 %)	6 (10.5 %)	7 (10.9 %)	0.5897
投与部位反応〔痂皮〕	8 (12.5 %)	1 (1.8 %)	5 (7.8 %)	0.2438

表中の数値は有害事象発現例数 (%)

a : 5%群において10%以上の発現率を示した有害事象

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

2) 海外第 相週 3 回塗布試験併合成績(参考資料 試験番号 1004-IMI Q、1109-IMI Q、1110-IMI Q)

海外試験では、局所皮膚反応を有害事象として取り扱わず、来院日ごとの調査項目として集計したが、本項以降、局所皮膚反応の重要性から局所皮膚反応を有害事象として取り扱い検討した。なお、局所皮膚反応は項目ごとの発現例数は集計されているが、局所皮膚反応の全体の発現例数の集計はないため、件数で記載した。

疣贅部位の局所皮膚反応は、5%群、1%群、基剤群で、それぞれ270例中409件、97例中44件、256例中110件、周辺部位の局所皮膚反応は、それぞれ269件、40件、52件に認められ、5%群が多かった。局所皮膚反応以外の有害事象の発現率は5%群、1%群、基剤群で、それぞれ77.7%、57.7%、63.6%であった。そのうち因果関係を否定できないものは、それぞれ47.6%、24.7%、27.6%であり、5%群の発現率が1%群および基剤群に比し高かった。因果関係を否定できない塗布部位反応の発現率は、5%群、1%群、基剤群で、それぞれ43.6%、18.6%、23.0%であり、5%群の発現率は1%群および基剤群に比し高かった。5%群の因果関係を否定できない塗布部位反応(43.6%)で、因果関係を否定できない局所皮膚反応以外の有害事象(47.6%)の約90%を占めていた(表2.5.5-5)。

表 2.5.5-5 海外第 相週 3 回塗布試験併合成績における有害事象の要約

有害事象	5%群 (n=273)	1%群 (n=97)	基剤群 (n=261)	P値 ^b
局所皮膚反応の有害事象（疣贅部位） の発現件数 ^a	409	44	110	-
局所皮膚反応の有害事象（周辺部位） の発現件数 ^a	269	40	52	-
局所皮膚反応以外の有害事象の発現例数（%）	212（77.7%）	56（57.7%）	166（63.6%）	0.0001 ^c
局所皮膚反応以外の因果関係を否定 できない有害事象の発現例数（%）	130（47.6%）	24（24.7%）	72（27.6%）	<0.0001 ^d
因果関係を否定できない 塗布部位反応の発現例数（%）	119（43.6%）	18（18.6%）	60（23.0%）	<0.0001 ^e

- : 実施せず

a : 局所皮膚反応の評価対象例数は 5%群 270 例、1%群 97 例、基剤群 256 例

b : Fisher の正確検定（有意水準、両側 5%）の 3 群比較

c : Fisher の正確検定の対比較（有意水準、両側 5%）：5%群 vs 基剤群（ $p=0.0004$ ）、5%群 vs 1%群（ $p=0.0003$ ）、1%群 vs 基剤群（ $p=0.328$ ）

d : Fisher の正確検定の対比較（有意水準、両側 5%）：5%群 vs 基剤群（ $p<0.0001$ ）、5%群 vs 1%群（ $p<0.0001$ ）、1%群 vs 基剤群（ $p=0.687$ ）

e : Fisher の正確検定の対比較（有意水準、両側 5%）：5%群 vs 基剤群（ $p<0.0001$ ）、5%群 vs 1%群（ $p<0.0001$ ）、1%群 vs 基剤群（ $p=0.392$ ）

5%群において 10%以上の発現率を示した局所皮膚反応以外の有害事象を表 2.5.5-6 に示した。5%群での「比較的よく見られる局所皮膚反応以外の有害事象（10%以上）」は、塗布部位反応（44.7%）、頭痛（17.9%）および上気道感染（11.7%）であった。塗布部位反応の発現率は 5%群が 1%群および基剤群に比し高かったが、頭痛および上気道感染は、塗布群間の発現率には大きな差は認められなかった（表 2.5.5-6）。

表 2.5.5-6 海外第 相週 3 回塗布試験併合成績における 10%以上の発現率を示した局所皮膚反応以外の有害事象^a

有害事象	5%群 (n=273)	1%群 (n=97)	基剤群 (n=261)	P 値 ^b
全ての局所皮膚反応以外の有害事象の合計	212 (77.7%)	56 (57.7%)	166 (63.6%)	0.0001 ^c
投与部位反応〔塗布部位反応〕	122 (44.7%)	19 (19.6%)	65 (24.9%)	<0.0001 ^d
頭痛	49 (17.9%)	12 (12.4%)	41 (15.7%)	0.4570
上気道感染	32 (11.7%)	5 (5.2%)	33 (12.6%)	0.1070

表中の数値は有害事象発現例数（%）

a : 5%群において 10%以上の発現率を示した局所皮膚反応以外の有害事象

b : Fisher の正確検定（有意水準、両側 5%）の 3 群比較

c : Fisher の正確検定の対比較（有意水準、両側 5%）：5%群 vs 基剤群（ $p=0.0004$ ）、5%群 vs 1%群（ $p=0.0003$ ）、1%群 vs 基剤群（ $p=0.328$ ）

d : Fisher の正確検定の対比較（有意水準、両側 5%）：5%群 vs 基剤群（ $p<0.0001$ ）、1%群 vs 基剤群（ $p=0.328$ ）、5%群 vs 1%群（ $p<0.0001$ ）

3) 有害事象のまとめ

国内外ともに、イミキモド 5%クリーム塗布により、塗布部位の有害事象（局所皮膚反応と塗布部位反応）が高頻度に認められた。

(3)比較的良好に見られる有害事象

1) 塗布部位の有害事象（局所皮膚反応と塗布部位反応）

国内第Ⅱ相週3回塗布試験併合成績では、局所皮膚反応および塗布部位反応は因果関係を否定できない有害事象について検討した。海外第Ⅲ相週3回塗布試験併合成績では、局所皮膚反応および塗布部位反応は有害事象について検討した。

(a) 国内第 相週3回塗布試験併合成績（試験番号 MTD39-32EGW21、MTD39-32EGW22）

a) 因果関係を否定できない局所皮膚反応

局所皮膚反応の発現率は、5%群、1%群、基剤群で、それぞれ67.2%、29.8%、29.7%であり、用量反応関係が認められ、5%群の発現率が高かった。5%群の局所皮膚反応は、紅斑、糜爛、表皮剥離が高頻度に認められ、これらの3項目で局所皮膚反応の72.9%（78/107件）を占めていた。これらの局所皮膚反応はいずれも用量反応関係が認められ、5%群の発現率が高かった（表2.5.5-7）。局所皮膚反応の重症度は多くが軽度または中等度であり、重度の局所皮膚反応は5%群5例（7.8%）6件および基剤群1例（1.6%）1件に認められた。5%群の重度の局所皮膚反応は糜爛4件、紅斑1件および表皮剥離1件であった。局所皮膚反応は、被験者が来院せず、転帰不明であった1例を除き、全例で治験薬塗布中あるいは塗布終了後に消失または回復した。

また、局所皮膚反応はいずれの項目においても特定の時期に高頻度に発現する傾向は認められず、発現回数は1回あるいは2回（期間は2～4週間）が多かった。

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。その結果、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。なお、重度の症例の3例中2例は経過観察期4週の来院日までに消失した。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。

表 2.5.5-7 国内第 相週3回塗布試験併合成績における因果関係を否定できない局所皮膚反応

局所皮膚反応	5%群 (n=64)			1%群 (n=57)			基剤群 (n=64)			P値 ^a
	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	
投与部位紅斑〔紅斑〕	35	54.7	35	13	22.8	13	15	23.4	15	0.0002
皮膚潰瘍〔糜爛〕	22	34.4	22	4	7.0	4	8	12.5	8	0.0015
投与部位擦過傷〔表皮剥離〕	21	32.8	21	9	15.8	9	7	10.9	7	0.0010
投与部位浮腫〔浮腫〕	11	17.2	11	2	3.5	2	4	6.3	4	0.0257
投与部位反応〔痂皮〕	8	12.5	8	1	1.8	1	5	7.8	6	0.2438
投与部位潰瘍〔潰瘍〕	6	9.4	6	1	1.8	1	0	0.0	0	0.0061
投与部位小水疱〔小水疱〕	3	4.7	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0.0367
投与部位硬結〔硬結〕	1	1.6	1	2	3.5	2	1	1.6	1	0.9770
全ての因果関係を否定できない局所皮膚反応の合計	43	67.2	107	17	29.8	32	19	29.7	41	< 0.0001

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

b) 因果関係を否定できない塗布部位反応

塗布部位反応の発現率は、5%群、1%群、基剤群で、それぞれ 50.0%、22.8%、21.9%であり、用量反応関係が認められ、5%群の発現率が高かった。5%群の塗布部位反応は、疼痛、そう痒感および刺激感が高頻度に認められ、これらの3項目で塗布部位反応の76.7% (33/43件)を占めていた。このうち疼痛は、用量反応関係が認められ、5%群の発現率が高かった(表 2.5.5-8)。塗布部位反応の重症度はほとんどが軽度または中等度であり、重度のものは基剤群で1例(1.6%)1件(そう痒感)に認められた。いずれの塗布部位反応も治験薬塗布中あるいは塗布終了後に消失または回復した。

表 2.5.5-8 国内第 相週 3 回塗布試験併合成績における因果関係を否定できない塗布部位反応

塗布部位反応	5%群 (n=64)			1%群 (n=57)			基剤群 (n=64)			P値 ^a
	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	
投与部位疼痛〔疼痛〕	18	28.1	18	4	7.0	4	2	3.1	2	< 0.0001
投与部位そう痒感〔そう痒感〕	9	14.1	9	6	10.5	6	7	10.9	7	0.5897
投与部位刺激感〔刺激感〕	6	9.4	6	4	7.0	4	1	1.6	1	0.0857
単純ヘルペス	2	3.1	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0.0904
痔核	2	3.1	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0.0848
皮膚亀裂	1	1.6	1	1	1.8	1	2	3.1	2	0.5192
投与部位不快感	1	1.6	1	1	1.8	1	0	0.0	0	0.3963
膣カンジダ症	1	1.6	1	0	0.0	0	1	1.6	1	0.9893
排便痛	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0.2254
排尿困難	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0.2254
投与部位出血	1	1.6	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0.2331
投与部位変色	0	0.0	0	2	3.5	2	0	0.0	0	0.9989
皮膚潰瘍〔糜爛〕	0	0.0	0	1	1.8	1	0	0.0	0	0.9833
投与部位毛包炎	0	0.0	0	1	1.8	1	0	0.0	0	0.9849
尖圭コンジローム	0	0.0	0	0	0.0	0	2	3.1	2	0.0957
湿疹	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0.2414
外陰裂傷	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.6	1	0.2183
全ての因果関係を否定できない塗布部位反応の合計	32	50.0	43	13	22.8	20	14	21.9	17	0.0009

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

c) 局所皮膚反応と塗布部位反応の関連性

局所皮膚反応と塗布部位反応の関連性を 5%群の成績で検討した結果、因果関係を否定できない紅斑、糜爛、表皮剥離を発現した症例のうち、因果関係を否定できない疼痛、そう痒感または刺激感が発現していた症例の割合は、それぞれ 65.7%、68.2%、90.5%であり、紅斑、糜爛、表皮剥離が発現した症例の多くは、塗布部位の疼痛、そう痒感または刺激感を発現していた。

塗布部位反応と局所皮膚反応の関連性を 5%群の成績で検討した結果、因果関係を否定できない疼痛、そう痒感、刺激感を発現した症例のうち、因果関係を否定できない局所皮膚反応 (8項目) が発現していた症例の割合は、それぞれ 94.4%、88.9%、100.0%であり、塗布部位の疼痛、そう痒感、刺激感が発現した症例のほとんどは、局所皮膚反応を発現していた。

(b)海外第 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)

a) 局所皮膚反応

5%群の疣贅部位の局所皮膚反応は、紅斑、糜爛および表皮剥離が高頻度に認められ、これらの3項目で総件数の75.1% (307/409件) を占めていた。紅斑の発現率は5%群、1%群、基剤群で、それぞれ60.7%、25.8%、21.5%、糜爛は、それぞれ30.4%、5.2%、7.0%、表皮剥離は、それぞれ22.6%、4.1%、7.8%であり、いずれも5%群の発現率が1%群および基剤群に比し高かった。なお、周辺部位の局所皮膚反応は疣贅部位に比し発現率、重症度ともにやや低かった(表2.5.5-9)。疣贅部位の局所皮膚反応の重症度は多くが軽度または中等度であり、重度のものは5%群、1%群、基剤群で、それぞれ18件、1件、0件認められた。5%群での重度の局所皮膚反応は紅斑10例(3.7%)、糜爛3例(1.1%)、潰瘍3例(1.1%)、表皮剥離1例(0.4%)および浮腫1例(0.4%)であった。局所皮膚反応は、経過観察期終了時(塗布終了後12週)までに全例で消失または回復した。また、局所皮膚反応はいずれの項目においても特定の時期に高頻度に発現する傾向は認められず、発現回数は1回あるいは2回(期間は2~4週間)が多かった。

表 2.5.5-9 海外第 相週3回塗布試験併合成績における局所皮膚反応

局所皮膚反応		5%群 (n=270)		1%群 (n=97)		基剤群 (n=256)		P値 ^a
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	
疣贅部位	紅斑	164	60.7	25	25.8	55	21.5	<0.0001 ^{b,c}
	糜爛	82	30.4	5	5.2	18	7.0	<0.0001 ^{b,c}
	表皮剥離	61	22.6	4	4.1	20	7.8	<0.0001 ^{b,c}
	浮腫	39	14.4	3	3.1	6	2.3	<0.0001 ^{b,c}
	痂皮	24	8.9	3	3.1	4	1.6	0.0004 ^b
	潰瘍	16	5.9	0	0.0	2	0.8	0.0004 ^{b,c}
	小水疱	6	2.2	0	0.0	0	0.0	0.0192 ^b
	硬結	17	6.3	4	4.1	5	2.0	0.0441 ^b
周辺部位	紅斑	119	44.1	21	21.6	25	9.8	<0.0001 ^{b,c,d}
	糜爛	42	15.6	5	5.2	10	3.9	<0.0001 ^{b,c}
	表皮剥離	43	15.9	6	6.2	6	2.3	<0.0001 ^{b,c}
	浮腫	21	7.8	2	2.1	2	0.8	<0.0001 ^b
	痂皮	17	6.3	0	0.0	1	0.4	<0.0001 ^{b,c}
	潰瘍	16	5.9	2	2.1	4	1.6	0.0166 ^b
	小水疱	4	1.5	1	1.0	1	0.4	0.4399
	硬結	7	2.6	3	3.1	3	1.2	0.3920

a: Kruskal-Wallis 検定 (有意水準、両側 5%) の 3 群比較 (表 2.7.4.2-29、2.7.4.7 付録 表 2.7.4.7-9)

b: Wilcoxon 検定の対比較 (有意水準、両側 5%) : 5%群 vs 基剤群 (p<0.05)

c: Wilcoxon 検定の対比較 (有意水準、両側 5%) : 5%群 vs 1%群 (p<0.05)

d: Wilcoxon 検定の対比較 (有意水準、両側 5%) : 1%群 vs 基剤群 (p<0.05)

b) 塗布部位反応

5%群の疣贅部位の塗布部位反応は、発現率の高い順に、そう痒感、灼熱感、疼痛、圧痛であり、これらの4項目で総件数の80.3% (139/173件) を占めていた。このうち、そう痒感および灼熱感は5%群の発現率が1%群および基剤群に比し高かった(表2.5.5-10)。塗布部位反応の重症度は多くが軽度または中等度であり、重度のものは5%群、1%群、基剤群で、それぞれ12例(4.4%)、1例(1.0%)、1例(0.4%)認められた。5%群で2例以上認められた重度の塗布部位反応はそう痒

感6例、灼熱感3例および疼痛2例であった。

表 2.5.5-10 海外第 相週 3 回塗布試験併合成績における主な塗布部位反応^a

部位	投与部位反応〔塗布部位反応〕	5%群 (n=273)	1%群 (n=97)	基剤群 (n=261)	P 値 ^b
疣贅部位	かゆみ/掻痒 (症)〔そう痒感〕	72 (26.4%)	11 (11.3%)	37 (14.2%)	0.0002 ^c
	灼熱感	44 (16.1%)	6 (6.2%)	20 (7.7%)	0.0025 ^d
	疼痛	12 (4.4%)	1 (1.0%)	3 (1.1%)	0.0410 ^e
	圧痛	11 (4.0%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)	0.0270 ^f
周辺部位	かゆみ/掻痒 (症)〔そう痒感〕	12 (4.4%)	4 (4.1%)	5 (1.9%)	0.2180
	灼熱感	6 (2.2%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0.1170
	疼痛	6 (2.2%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0.1170
	圧痛	3 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.2930

表中の数値は塗布部位反応発現例数 (%)

a: 5%群において発現率の高かった上位 4 項目の塗布部位反応

b: Fisher の正確検定 (有意水準、両側 5%) の 3 群比較

c: Fisher の正確検定の対比較 (有意水準、両側 5%): 5%群 vs 基剤群 (p=0.001)、1%群 vs 基剤群 (p=0.601)、5%群 vs 1%群 (p=0.002)

d: Fisher の正確検定の対比較 (有意水準、両側 5%): 5%群 vs 基剤群 (p=0.003)、1%群 vs 基剤群 (p=0.819)、5%群 vs 1%群 (p=0.015)

e: Fisher の正確検定の対比較 (有意水準、両側 5%): 5%群 vs 基剤群 (p=0.033)、1%群 vs 基剤群 (p=1.000)、5%群 vs 1%群 (p=0.197)

f: Fisher の正確検定の対比較 (有意水準、両側 5%): 5%群 vs 基剤群 (p=0.055)、1%群 vs 基剤群 (p=0.566)、5%群 vs 1%群 (p=0.074)

(c) 塗布部位の有害事象のまとめ

国内外ともに、イミキモド 5%クリーム塗布により、塗布部位の有害事象が高頻度に認められた。高頻度に認められた局所皮膚反応は紅斑、糜爛および表皮剥離であり、塗布部位反応は疼痛、そう痒感等の塗布部位の自覚症状であった。その重症度は多くが軽度または中等度であったが、少数例で重度の糜爛、紅斑、そう痒感および灼熱感等が認められた。国内では、ほとんどの塗布部位の有害事象は消失または回復した。なお、国内外の比較では、国内では重度の糜爛の発現率が高かったが、海外では重度の紅斑の発現率が高く、重度の潰瘍の発現が見られていることから、局所皮膚反応が海外に比し国内でより重症とは考えられなかった。また、主な塗布部位反応は国内では発現率が高い順に、疼痛、そう痒感、刺激感、海外ではそう痒感、灼熱感、疼痛であった。塗布部位反応の項目別発現率に若干の違いが認められたが、疼痛に関連する塗布部位反応の発現率の違いは、国内外の患者の局所皮膚反応に基づく疼痛に対する感受性の違いおよび疼痛に対する訴えの多様性の違いによるものと考えられ、そう痒感の発現率の違いは、国内外の患者の局所皮膚反応に基づくそう痒感に対する感受性の違いによるものと考えられた。これらのことより、本剤塗布による局所皮膚反応および塗布部位反応は、国内外で本質的に異ならないと考えられた。

国内試験で局所皮膚反応について分析した結果、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。紅斑、糜爛、表皮剥離が発現した症例の多くは、塗布部位の疼痛、そう痒感または刺激感を発現していた。また、塗布部位の疼痛、そう痒感、刺激感が発現した症例のほとんどは、局所皮膚反応を発現していた。

また、国内第Ⅱ相週 3 回塗布試験併合成績と海外第Ⅲ相週 3 回塗布試験併合成績から、局所

皮膚反応の有無と疣贅完全消失の関連が示唆され、さらに局所皮膚反応の重症度と疣贅完全消失の関連が示唆された。

2) 塗布部位（患部）以外に発現した局所反応

本剤が誤用等、偶発的に塗布部位（患部）以外に暴露されることにより、患部以外の局所皮膚反応が発現する可能性を検討した。国内臨床試験（2試験64例）および海外臨床試験（14試験667例）において、本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、それぞれ4例（6.3%）および22例（3.3%）と患部の局所反応の発現率に比し低かった。また、患部以外の局所反応による中止は、国内および海外で、それぞれ0.0%および0.4%、休薬は、それぞれ0.0%および0.6%であり、低頻度であった。海外の市販後の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。

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、および近接部位または離れた部位における本剤の偶発的な暴露によるものと考えられた。

3) その他の因果関係を否定できない有害事象

国内後期第Ⅱ相試験において、因果関係を否定できない鼻咽頭炎は5%群で高頻度（21.8%）に認められた。鼻咽頭炎がインフルエンザであった可能性および治験薬との関連性について検討した。鼻咽頭炎の発現率は5%群、1%群、基剤群で、それぞれ21.8%、22.8%、13.2%であり、塗布群間で用量反応関係は認められなかった。鼻咽頭炎の有害事象の医師記載名は全例「感冒」または「風邪」であり、重症度はすべて軽度、多くは一過性の発現であった。半数以上が無処置あるいは一般薬による薬物治療であり、抗インフルエンザ薬の服用はなく、中止、休薬に至った症例はなかった。鼻咽頭炎とイミキモドクリーム塗布時期には一定の傾向は認められず、発現時期は感冒の好発時期に連動していた。さらに、医師のコメントには本剤との因果関係を強く疑うコメントはなかった。また、本剤の薬理作用から鼻炎、咳嗽、喉痛等の鼻咽頭炎、上気道感染の発現は考え難く、海外では認められていない。

これらのことから、本有害事象は日常で偶発的に起こる感冒症状であり、鼻咽頭炎の発現とイミキモドクリーム塗布との関連性は低いと考えられ、特に注意喚起すべき事象ではないと判断した。

(4) 重篤な有害事象

国内4試験および海外の23試験（3M社が米国申請に用いた19試験および特殊集団の4試験）について検討した（表2.5.5-1）。また、海外の市販後の重篤な有害事象は、1998年5月から2005年2月（推定使用患者数約460万人）までに報告された定期的安全性最新報告（PSUR：第1版～第9版）および2001年5月から2006年2月までに3M社から持田製薬に報告された「SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT」（CIOMSフォーム）について検討した。

1) 死亡

国内の4試験（計234例）では、死亡例は認められなかった。

海外の23試験（計1795例）では、イミキモドクリームを塗布した1330例のうち、死亡例が1例認められた。海外の市販後に報告された尖圭コンジローマの治療でイミキモド5%クリームを使用した患者の死亡は6例であった（表2.5.5-11）。

海外の死亡例に特に注目すべきものは見られなかった。

表 2.5.5-11 海外臨床試験および海外の市販後における死亡例一覧

分類	試験（試験番号）	被疑薬	有害事象名	因果関係
臨床試験	第I相 累積皮膚刺激性 (1160-IMIQ)	イミキモド5%クリーム Vaseline Intensive Care™ Lotion 基剤クリーム	薬物中毒（メタンフェタミン とフルオキセチン中毒）	関連なし（not attributed to imiquimod application or trial participation）
市販後の報告		イミキモド5%クリーム	自然流産	-
			悪性新生物 （推定死亡原因は合併症である 慢性リンパ性白血病）	-
			大量のヨードアルコール摂取 による腸出血	なし（not apparently related to imiquimod, 企 業意見：3M社）
			妊娠時の薬物曝露、自然流産	疑い
			死産	評価不能（情報不足）
			死亡、頭蓋内動脈瘤、頭痛	評価不能（情報不足）

-：因果関係の評価なし

2) その他の重篤な有害事象

国内の4試験（計234例）のうち、イミキモドクリームを塗布した160例中2例（1.3%）に死亡以外のその他の重篤な有害事象が認められた。また、海外では23試験（計1795例）のうち、イミキモドクリームを塗布した1330例中13例（1.0%）に認められた。国内外の臨床試験での死亡以外のその他の重篤な有害事象15例のうち、1例が因果関係あり（attributed to imiquimod 5% cream）と判定された（表2.5.5-12）。この1例は、包皮に外方増殖性の疣贅を有していた。塗布開始後16週までに疣贅が登録時に比し80%以上減少したため、試験実施計画書に従い塗布期間を延長したが、塗布開始後20週目に包皮が引き戻せなくなり、刺激感および局所皮膚反応のため塗布を中止した。中止後6週目に包皮狭窄が確認され、中止後9ヵ月目に包皮切開術が施行された。治験責任医師は治験薬および陰茎の疣贅が包皮狭窄の原因の1つであると考えた。

表 2.5.5-12 臨床試験における死亡以外のその他の重篤な有害事象

地域	試験（試験番号）	塗布群	死亡以外のその他の重篤な有害事象	因果関係
国内	後期第Ⅱ相週3回塗布 /用量反応 (MTD39-32EGW22)	5%群	上腕骨骨折	なし
		1%群	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	なし
			B型肝炎	なし
		基剤群	糖尿病	なし
海外	第Ⅲ相週3回塗布 /用量反応 (1004-IMIQ)	5%群	不整脈	関連なし ^a
		5%群	肺癌再発	関連なし ^a
		5%群	暗色尿、筋のこわばり、クレアチンホスホキナーゼ上昇	関連なし ^a
		5%群	前立腺癌、リンパ節郭清	関連なし ^a
		基剤群	顔面および背部の基底細胞癌	関連なし ^a
	第Ⅲ相週3回塗布 (1109-IMIQ)	5%群	重度のウイルス性脊髄膜炎	関連なし ^a
		5%群	深部静脈血栓による重度の下肢痛	関連なし ^a
	第Ⅲ相週3回塗布 (1110-IMIQ)	5%群	家庭内暴力による中等度の腹痛、頭痛および背（部）痛	関連なし ^a
		基剤群	重度のヘルペスおよび中等度のペル麻痺	関連なし ^a
	第Ⅲ相連日塗布 (1005-IMIQ)	5%群	椎間板ヘルニアと診断された重度の背（部）痛	関連なし ^a
		基剤群	肥大扁桃腺切除	関連なし ^a
		基剤群	自動車事故による鼻の骨折、骨盤骨折および左足首関節部骨折	関連なし ^a
	第Ⅱ相連日24時間塗布 (R-837T-005)	5%群	右睾丸捻転	記載なし
	第Ⅰ相 HIV 陽性患者 対象 (1112-IMIQ)	5%群	包皮狭窄、包皮切開術施行	関連あり ^b
5%群		試験期間中の2回の入院（1回目：嘔気、2回目：嘔吐・筋（肉）痛・肋軟骨炎）	関連なし ^a	
5%群		精巣癌、嚢腫増悪による精巣摘除	関連なし ^a	
5%群		肺高血圧、肺塞栓および心筋梗塞による心電図異常による入院	関連なし ^a	

a : 「not attributed to imiquimod application」、「not to be related to study drug」あるいは「non-study drug related」

b : 「attributed to imiquimod 5% cream」

また、1998年5月から2005年2月までにPSUR（第1版～第9版）により報告された重篤な有害事象は、814件であった。10件以上認められた重篤な有害事象は、疼痛、浮腫、潰瘍、紅斑、灼熱感等の皮膚障害、発熱、インフルエンザ様症状、排尿困難、筋痛、疲労、頭痛、悪心および嘔吐であった。なお、これらの収集データには、海外で追加された適応症であり、用法・用量が異なる表在型基底細胞癌および日光角化症あるいはその他適応外疾患（ポーエン病、メ

ラノーマ、悪性黒子等)への使用症例も含まれている。なお、光線曝露に関する重篤な有害事象として小数例ではあるが、海外の市販後において、日光角化症患者および基底細胞癌患者で、光線過敏性反応の重篤な有害事象が各1例報告されている(PSUR第1版～第10版)。

3M社から入手したCIOMSフォームで尖圭コンジローマ患者について詳細に検討したところ、尖圭コンジローマ治療に使用された場合の重篤な有害事象は94例であった。そのうち、77例に潰瘍、浮腫、紅斑、疼痛、灼熱感等の皮膚障害が認められ、その多くは塗布部位の有害事象であった。77例中16例はクリームを多量に塗布した等の用法・用量に不遵守があった症例であった。発現時期について見ると、77例中35例が塗布開始1週間以内の発現であった。女性患者で排尿困難、尿閉、排尿躊躇および排尿障害が17例に認められた。17例全例で塗布部位の浮腫、疼痛、潰瘍、紅斑等の皮膚障害を伴っていた。疣贅部位不明の2例を除き15例が外性器疣贅であったため、外性器に発現した皮膚障害による排尿困難と考えられた。全身性の有害事象であるインフルエンザ様症状は12例に認められた。12例中6例が塗布開始1週間以内の発現であり、12例中6例はインフルエンザ様症状発現と同時期に浮腫、潰瘍あるいは紅斑等を伴っていた。また、皮膚色素変化(尋常性白斑)が1例認められた。なお、非重篤例でも、皮膚色素変化が永続した症例も報告されている。

(5) その他の重要な有害事象

国内の健康被験者および尖圭コンジローマ患者を対象とした4試験(計234例)のうち、イミキモドクリームを塗布した160例において、有害事象による試験中止は5例(3.1%)、有害事象による休薬は6例(3.8%)、その他医学的に重要な有害事象は1例(0.6%)に認められた。いずれも因果関係を否定できないものであった。なお、著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常および重要な併用療法の追加に至った有害事象は認められなかった。

海外の3M社が米国申請に用いた19試験(計1591例)のうち、イミキモドクリームを塗布した1161例中22例(1.9%)に中止例が認められた。中止例の内訳は、有害事象によるものが20例(1.7%)、臨床検査値異常によるものが2例(0.2%)であった。有害事象による中止20例のうち、14例(5%群13例、1%群1例)が塗布部位の有害事象によるものであり、いずれも因果関係を否定できないものであった。

以下に、尖圭コンジローマ患者を対象とした国内第Ⅱ相週3回塗布試験併合成績および海外第Ⅲ相週3回塗布試験併合成績の重要な有害事象について記載した。

1) 国内第Ⅱ相週3回塗布試験併合成績(試験番号 MTD39-32EGW21、MTD39-32EGW22)

有害事象による中止例は5%群で64例中5例(7.8%)に認められた。いずれも因果関係を否定できないものであった。その内訳は糜爛5件、紅斑3件、疼痛、刺激感、単純ヘルペス、排尿困難および潰瘍各1件であり、いずれも塗布部位の有害事象であった。なお、そのうち重度のものは糜爛の2件であった。いずれの有害事象も無処置あるいは薬物治療により消失し、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。

有害事象による休薬例は6例であり、5%群で64例中5例(7.8%)、1%群で57例中1例(1.8%)に認められた。いずれも因果関係を否定できないものであった。5%群5例の内訳は疼痛5件、糜

爛4件であり、いずれも塗布部位の有害事象によるものであった。なお、そのうち重度のものは糜爛の1件であった。休薬例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。休薬後塗布を再開した全例（5例）で完全消失または治験薬塗布期16週まで塗布継続可能であった。

その他医学的に重要な有害事象は、5%群の1例に認められた重度の紅斑であり、因果関係を否定できないものであった。本症例は、治験薬塗布期2週に重度の紅斑が発現し、塗布終了時には軽度まで回復したが、経過観察期2週に中等度となり、薬物治療（薬剤名：リンデロンVG軟膏、アルメタ軟膏）を開始した。経過観察期4週には再び軽度まで回復したが、消失しなかったため、他の薬剤に切り替え（薬剤名：アルキサ軟膏）引き続き追跡調査を実施した結果、経過観察期14週に消失が確認された。本症例は、医学専門家により、「重度の紅斑に対し薬物治療が行われたが治験薬塗布終了後も消失せず、消失までに治験薬塗布終了後14週を要したことから医学的に重要な有害事象」と判断された。

重度の有害事象は5%群で64例中6例（9.4%）、1%群で57例中1例（1.8%）に認められた。そのうち、因果関係を否定できないものは、5%群の5例6件であった。その内訳は、糜爛4件、表皮剥離1件、紅斑1件であり、すべて塗布部位の有害事象であった。糜爛の2例は中止により、糜爛の1例は休薬および薬物治療により、その他はいずれも無処置あるいは薬物治療により消失または回復した。

2) 海外第 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)

有害事象による中止例は5%群で273例中4例（1.5%）に認められ、4例中3例は因果関係を否定できない有害事象であった。その内訳は紅斑、浮腫、炎症および湿潤が1例、そう痒感が1例、頭部ふらふら感、不眠および疲労が1例であり、3例中2例は塗布部位の有害事象を発現していた。そのうち、重度のものはそう痒感の1例であった。なお、有害事象による中止例4例はいずれも塗布終了後に消失または回復した。

重度の疣贅部位の局所皮膚反応は5%群で270例中18件、1%群で97例中1件に認められた。5%群の18件のうち、複数の被験者において認められたものは、紅斑10例、糜爛3例、潰瘍3例であった。重度の局所皮膚反応以外の有害事象のうち、因果関係を否定できないものは19例（5%群17例、1%群2例）であった。5%群の17例中12例が塗布部位反応であり、複数の被験者において認められたものは、塗布部位のそう痒感6例、灼熱感3例、疼痛2例であった。5%群で塗布部位反応が発現した12例は、いずれも無処置あるいは薬物治療により回復した。その他の重度の有害事象は、疲労感、排尿困難、腹痛、頭痛および外陰異形成各1例であった。外陰異形成を除き、いずれも消失または回復した。

(6) 塗布頻度、塗布時間および塗布期間の検討

塗布頻度を連日とした海外第Ⅲ相連日塗布試験（試験番号 1005-IMIQ）および塗布時間を22～26時間とした海外第Ⅱ相週3回22～26時間塗布試験（試験番号 R-837T-017）の塗布部位の有害事象を、1日1回6～10時間、週3回塗布した海外第Ⅲ相週3回塗布試験併合成績（試験番号 1004-IMIQ、1109-IMIQ、1110-IMIQ）と比較した。また、本剤の用法である最大16週間を超える塗布期間における安全性の検討として、海外の市販後の海外第Ⅲb相32週間塗布試験

2 試験（計 1672 例）の結果について記載した。さらに、全試験を通しての過量塗布時、塗布推奨時間帯（就寝前）以外塗布時および残存薬剤に起因する安全性情報を検討した。過量塗布による有害事象が発生した際の対処法については、連日塗布試験、22～26 時間塗布試験および海外の市販後の結果から検討した。

1) 塗布頻度の検討（参考資料 試験番号 1005-IMIQ）

週 3 回塗布試験および連日塗布試験で、塗布部位の有害事象の項目は類似していた。

5%群の主な局所皮膚反応である疣贅部位の紅斑の発現率は、週3回塗布試験および連日塗布試験で、それぞれ60.7%および82.6%、糜爛の発現率は、それぞれ30.4%および47.8%、表皮剥離の発現率は、それぞれ22.6%および42.4%であった。また、5%群の重度の疣贅部位の紅斑の発現率は週3回塗布試験および連日塗布試験で、それぞれ3.7%および22.8%であった。

5%群の塗布部位反応の発現率は、週3回塗布試験および連日塗布試験で、それぞれ44.7%および72.8%であった。両試験ともに、そう痒感、疼痛、灼熱感および圧痛が高頻度に認められた。また、5%群の重度の塗布部位反応の発現率は、週3回塗布試験および連日塗布試験で、それぞれ4.4%および29.3%であった。

なお、連日塗布試験の5%群では、被験者の50%が塗布部位の有害事象を理由に休薬した。

塗布頻度が増加すると、局所皮膚反応および塗布部位反応の発現率および重症度は高くなると考えられた。

2) 塗布時間の検討（参考資料 試験番号 R-837T-017）

22～26 時間塗布試験では、局所皮膚反応のうち、紅斑のみを来院日ごとの調査項目とした。重度の紅斑の定義は海外第Ⅲ相 1 日 1 回 6～10 時間、週 3 回塗布試験併合成績の定義と同じであり、比較可能なため、その成績を記載した。

5%群の重度の疣贅部位の紅斑の発現率は、6～10 時間塗布試験および 22～26 時間塗布試験で、それぞれ 3.7%および 31.3%であり、重度の紅斑の発現率が高くなった。

国内外ともに最も高頻度に認められた局所皮膚反応は紅斑であったことを考慮すると、塗布時間の延長により、局所皮膚反応の重症度が高くなると考えられた。

以上より、塗布頻度の増加（週 3 回→週 7 回）により、塗布部位の有害事象の発現率および重症度は高くなり、塗布時間の延長（6～10 時間→22～26 時間）により、局所皮膚反応の重症度が高くなると考えられた。

3) 塗布期間の検討（参考資料 試験番号 1233-IMIQ、1243-IMIQ）

海外第Ⅲb 相 32 週間塗布試験（2 試験）で、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。継続塗布および再塗布による有害事象、塗布部位反応および紅斑の増加は認められず、16 週を超えて塗布した症例で認められた重篤な有害事象（9 例）、は、いずれも因果関係は「多分関連なし」であった。以上より、最大 32 週間塗布しても安全性上の問題はなかった。

4) 過量塗布時、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安全性情報

国内外の患者を対象とした臨床試験 16 試験（5%群 731 例）の結果から、本剤の過量塗布（設定用法・用量を超えた over dose）により塗布部位の有害事象の発現率および重症度が高くなると考えられた。また、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%群 1672 例）の結果から、過量塗布（設定塗布期間以上の塗布）により、最大 32 週間塗布しても安全性上の問題はなかった。

海外の市販後に報告された過量塗布の種類のはほとんどは連日塗布であり、発現した重篤な有害事象の種類は、週 3 回塗布でも認められたものと同じ、皮膚障害、発熱、排尿障害、インフルエンザ様症状であった。なお、国内外の臨床試験およ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。

5) 過量塗布による有害事象が発生した際の対処法（参考資料 試験番号 1005-IMI-Q、R-837T-017、海外の市販後）

過量塗布の試験のうち、週 3 回塗布試験に比し、塗布部位の有害事象の発現率および重症度が高かった連日塗布試験および 22～26 時間塗布試験において、最も頻度が高かった因果関係を否定できない塗布部位反応の対処方法は、22～26 時間塗布試験と週 3 回塗布試験で大きな違いはなかったが、連日塗布試験では週 3 回塗布試験に比し、「処置なし」が減少し、「休薬」が増加した。また、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、外用感染治療薬が使用された。

また、海外の市販後において、過量塗布が報告された症例（16 例）で認められた重篤な有害事象の対処法は、中止 13 例（妊娠による中止 1 例を含む）、薬剤処置 11 例、不明 2 例（重複あり）であった。主なものは、皮膚障害、排尿障害であり、その処置は、皮膚障害に対しては、抗生物質、ステロイド剤、消炎鎮痛剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、塩浴療法、冷湿布、対症療法（詳細不明）が行われ、排尿障害に対しては、カテーテル処置、ステロイド剤、消炎鎮痛剤、塩浴療法による処置が行われた。

(7) 臨床検査値、バイタルサインおよび心電図検査の評価

臨床検査値およびバイタルサインについては国内第Ⅱ相週3回塗布試験併合成績および海外第Ⅲ相週3回塗布試験併合成績について検討した。また、心電図検査は国内第Ⅰ相試験2試験、海外第Ⅰ相試験2試験および海外第Ⅱ相試験2試験について検討した。

5%群の臨床検査値の要約統計量および基準範囲からの増減に関する変動（シフトテーブル）について検討した結果、塗布開始前と塗布終了時で差が認められた検査項目はあったが、いずれの変動も軽微で、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

バイタルサインに臨床的に問題となる変動は認められなかった。

心電図検査で臨床的に問題となるものはなかった。

(8) 安全性に及ぼす内因性要因の影響

国内第Ⅱ相週3回塗布試験併合成績において、安全性評価対象集団の被験者背景の各背景因子の水準で分けた部分集団における因果関係を否定できない有害事象、局所皮膚反応および塗

布部位反応の発現率を検討したところ、部分集団が少数例である場合を除き、5%群が1%群および基剤群に比し高く、各背景因子の水準ごとの部分集団で特に注目すべき集団はなかった。また、海外第Ⅲ相週3回塗布試験併合成績では、性別、年齢別、人種別について検討したところ、大きな違いはなかった。

1) 性別

国内第Ⅱ相週3回塗布試験併合成績および海外第Ⅲ相週3回塗布試験併合成績の有害事象について5%群の成績を男女別に検討した。国内では塗布部位反応全体の発現率およびそう痒感の発現率、海外では塗布部位反応全体の発現率およびそう痒感、灼熱感の発現率は男性に比し女性で高かったものの、男女とも紅斑、糜爛、表皮剥離等の局所皮膚反応およびそう痒感、疼痛等の塗布部位反応が高頻度に認められ、その重症度は男女とも多くが軽度または中等度であったことから、男女で塗布部位の有害事象には大きな違いはないものと考えられた。

国内の塗布部位以外の有害事象および因果関係を否定できない有害事象では、鼻咽頭炎および白血球数増加の発現率が男性に比し女性で高かった。海外の塗布部位以外の有害事象では腹痛、真菌感染（カンジダ症）、尿路感染の発現率が男性に比し女性で高かった。国内外で男女間の鼻咽頭炎、白血球数増加、腹痛、真菌感染（カンジダ症）、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または塗布群間に一定の傾向が認められない事象であり³⁶⁻³⁹⁾、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、イミキモドの反応性に男女差があるとは考えられなかった。

2) 高齢者

高齢者に対する安全性の検討は行っていない。

イミキモド 5%クリームを塗布した時のイミキモドの血中への移行は少なく、血中濃度は、経口投与したときの有害事象が認められなかった投与量での血中濃度の約 150 分の 1 およびヒト末梢血単核球を用いたときの薬理作用発現濃度の約 1200 分の 1 であった。また、一般に高齢者の経皮吸収が、非高齢者に比して高まることはないと報告されている²⁸⁾。さらに、国内での高齢者の尖圭コンジローマの患者数は全患者数の 1.7%と極めて少ない^{12,35)}。したがって、高齢者を対象とした臨床試験は実施しなかった。

なお、登録された 65 歳以上の高齢者の症例数は国内第Ⅱ相週 3 回塗布試験併合成績、海外第Ⅲ相週 3 回塗布試験併合成績で、それぞれ 2 例（1%群 2 例）、7 例（5%群 5 例、基剤群 2 例）であった。高齢者において認められた因果関係を否定できない有害事象は、国内の 2 例では紅斑 2 件、海外の 7 例では塗布部位反応 11 件（そう痒感 3 件、湿潤および出血各 2 件、疼痛、刺激感、ざ瘡および炎症各 1 件）、頭痛、皮膚疾患および感染各 1 件であった。

3) 肝機能または腎機能障害を有する患者

肝機能または腎機能障害を有する患者に対する安全性の検討は行っていない。

イミキモド 5%クリームを塗布したときのイミキモドの血中への移行は少なく、血中濃度は、経口投与したときの有害事象が認められなかった投与量での血中濃度の約 150 分の 1 およびヒト末梢血単核球を用いたときの薬理作用発現濃度の約 1200 分の 1 であった。したがって、肝機

能または腎機能障害を有する患者へ塗布した場合に、イミキモドの血中濃度が上昇したとしても、全身性の有害事象が発現する可能性は低いと考えられた（2.5.3（6）項）。

(9) 特別な患者集団における安全性

1) HIV 陽性患者等の免疫不全患者における安全性（参考資料 試験番号 1112-IMIQ）

HIV 陽性の尖圭コンジローマ患者を対象に 1 日 1 回 6～10 時間、週 3 回塗布した試験で、5% 群で認められた局所皮膚反応の項目および発現率は、海外第Ⅲ相週 3 回塗布試験併合成績と比較した結果、大きな違いはなかった。

2) 包皮切開術未施行患者における安全性（参考資料 試験番号 1203-IMIQ、1255-IMIQ、1147-IMIQ、1112-IMIQ、R-837T-005）

包皮切開術未施行患者を対象に 1 日 1 回 6～10 時間、週 3 回塗布した試験、1 日 1 回 6～10 時間、連日塗布した試験、1 回 24 時間、連日塗布した試験における有害事象の項目および発現率について、海外の第Ⅲ相週 3 回塗布試験併合成績または第Ⅲ相連日塗布試験の成績と比較した結果、大きな違いはなかった。

なお、海外の HIV 陽性の尖圭コンジローマ患者対象の週 3 回塗布試験において、包皮に疣贅を有する男性患者 1 例に、因果関係を否定できない重篤な有害事象（包皮狭窄、包皮切開術施行）が報告された。

包皮切開術未施行の男性患者では、疣贅部位が湿潤性、閉塞性部位であるために局所皮膚反応の重症度が増悪する可能性が示唆された。

3) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者

国内外の臨床試験の結果より、本剤を塗布したときのイミキモドの血中への移行は少なく、血中濃度は低かった。薬物動態試験の結果より、放射性同位元素で標識したイミキモドを母獣ウサギに静脈内投与した際、胎盤移行性が認められたが、母獣の血中濃度に比し胎児中の濃度は低かった。これらのことから、本剤を尖圭コンジローマ患者に塗布したとき、イミキモドの血中への移行は少なく、胎児への移行はさらに少ないと考えられた。また、生殖発生毒性試験の結果より本剤に催奇形作用はなく、母獣の妊娠状態に異常は認められなかった。

これらのことから、妊婦において外用塗布された場合、胎児および妊婦への影響はほとんどないものと考えられた。

以上より、本剤は催奇形作用がないこと、妊娠の維持にも問題はないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人を禁忌にする必要はないと判断した。しかし、イミキモドクリームの臨床試験では妊婦または妊娠している可能性のある患者、および授乳期の患者を安全性上除外すべき患者と規定したため、妊娠および授乳期における安全性についての成績は得られていない。したがって、使用上の注意（案）において【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】の項に、「妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ使用すること。」と記載した。

なお、国内外の臨床試験中に妊娠が確認された症例が認められたが、国内の 5%群に妊娠が確認された症例はなく、海外の 5%群で妊娠の継続を希望した 4 例中 3 例は正常妊娠により出

産し、その他の1例の転帰は不明であった。

4) 薬物相互作用

薬物相互作用を検討するための臨床試験は実施していない。

ヒト血漿を用いた*in vitro*試験において、イミキモドおよび主要な活性代謝物であるS-26704とのたん白結合率を14種の薬物を添加して検討した結果、非添加時と比較してほとんど変化しなかったことから、イミキモドおよびS-26704の血漿たん白への結合が併用薬により阻害される可能性は低いと考えられた(2.5.3(4)項)。

また、イミキモド5%クリームを塗布したときのイミキモドの血中への移行は少なく、血中濃度は、経口投与したときの有害事象が認められなかった投与量での血中濃度の約150分の1およびヒト末梢血単核球を用いたときの薬理作用発現濃度の約1200分の1であった(2.5.3(6)項)。

したがって、イミキモドクリーム塗布時に、イミキモドおよびS-26704の血漿たん白への結合が併用薬により阻害される可能性は少なく、イミキモドの血中濃度が上昇したとしても、全身性の有害事象が発現する可能性は低いと考えられた。

(10) 経口投与による安全性の評価(参考資料 試験番号 R-837-JP-001、R-837-019-01、R-837-022-01)

国内および海外で実施された経口投与による臨床試験の結果から、イミキモドの過度の全身的な暴露の安全性について検討した。

健康被験者を対象とした国内(試験番号 R-837-JP-001:32例)および海外(試験番号 R-837-019-01:24例)の試験ではイミキモド50~300mgが単回経口投与され、海外の無症候性HIV陽性患者を対象とした試験(試験番号 R-837-022-01:12例)ではイミキモド100~500mgが漸増法により経口投与された。主な有害事象は発熱、頭痛、疲労(感)、悪寒、筋(肉)痛、倦怠感、嘔気および嘔吐等のインフルエンザ様症状であった。なお、重篤な有害事象として、発熱と嘔吐を伴う低血圧による入院が無症候性HIV陽性患者を対象とした試験の200mg投与で2例に認められたが、いずれも点滴による水分補給により回復した。

(11) 海外健康被験者における皮膚感作性、皮膚光感作性および光毒性の検討(参考資料 試験番号 1212-IMIQ、1161-IMIQ、1244-IMIQ、1249-IMIQ)

男性および女性健康被験者を対象にDraize変法によるイミキモド5%クリームおよび基剤クリームの皮膚感作性を検討した結果、1212-IMIQ試験において121例中1例(0.8%)にイミキモド5%クリームと基剤クリームの両薬剤で皮膚反応(皮膚感作性)が認められた。本症例は、基剤クリームでも反応が認められたことから、イミキモドによる反応とは考え難かったため、基剤の構成成分について皮膚感作性の追加試験を実施したところ、感作性は認められず、原因は解明できなかった。その他の症例では、皮膚感作性は認められなかった。また、1161-IMIQ試験(160例)において皮膚感作性は認められなかった。

本剤は紫外線吸収性があることから、ヒトでの皮膚光感作性試験および光毒性試験を指示されたため、皮膚光感作性試験(試験番号 1244-IMIQ)および光毒性試験(試験番号 1249-IMIQ)

を実施した。その結果、本剤および基剤はともに皮膚光感作性および光毒性は示さなかった。

(12) 非臨床試験で観察された毒性所見からの考察

イミキモドクリームまたはイミキモドの局所刺激性、反復経皮投与毒性、生殖発生毒性およびがん原性を検討した。

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験で、ごく軽度の一次刺激性が認められ、ウサギ皮膚 10 日間累積刺激性試験では軽度～中等度の刺激性が認められた (2.6.6.9 (6) 項)。また、マウスおよびラットを用いた 4 ヶ月間経皮投与試験の結果、マウスでごく軽度～軽度の皮膚刺激性、ラットで強い皮膚刺激性 (著しい皮膚損傷) が認められた (2.6.6.9 (2) 1) 項)。また、国内外の臨床試験においても高頻度に塗布部位の有害事象が認められていることから、使用上の注意において注意喚起することとした。

ラットおよびウサギを用いた胚・胎児の発生への影響を検討する試験およびラットを用いた妊娠前、妊娠期および授乳期投与試験においてイミキモドに催奇形作用は認められなかったものの、ラットに 20 mg/kg/day (AUC で換算した臨床暴露量との比較でヒト女性の経皮投与の 136 倍に相当) 経口投与したとき、イミキモド投与による母獣への影響に伴う胎児の骨化遅延が認められた (2.6.6.9 (5) 項)。このことより、使用上の注意 (案) において【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】の項に、「動物実験 (ラット) において 20 mg/kg/day の経口投与により、母獣の摂餌量減少及び体重増加抑制による二次的な変化と考えられる胎児体重減少傾向及び骨化遅延が認められている。なお、動物実験 (ラット、ウサギ) において催奇形作用は認められていない。」と記載した。

マウス 24 ヶ月間経皮投与がん原性試験の結果、肝細胞腺腫 (良性) および腺癌 (悪性) の各々の発現頻度はともに自然発生の変動範囲内であったが、雄マウスの高用量群で肝細胞腺腫の増加、肝細胞腺癌の増加傾向および肝臓腫瘍 (肝細胞腺腫+肝細胞腺癌) の増加が認められた。しかし、試験に使用した CD-1 マウスの雄では肝臓腫瘍が頻発することが知られており、本試験で認められた肝細胞腺腫および腺癌の各々の発現頻度はともに自然発生の変動範囲内であった。また、関連する前腫瘍病変の増加はみられず、試験条件、試験施設および試験時期を揃えて実施したマウス 18 ヶ月間経皮投与がん原性試験の結果からも、イミキモドの催腫瘍性を疑わせる所見はなかった。さらに、本試験では、ラット 26 週間経口投与毒性試験でみられたような全身性の変化が認められなかったことから、本試験の投与条件下 (3 回/週の経皮投与) においては、イミキモドによる全身への影響は弱かったものと推察された。したがって、今回認められた肝臓腫瘍の増加は、イミキモド投与による影響ではないものと推察されたが、この肝臓腫瘍の発現頻度は、いずれも高用量群で高かったことから、イミキモド投与との関連を完全には否定できないものと考えられた。しかし、これらの肝臓腫瘍が認められた時の曝露量はヒト経皮投与時の曝露量に比して十分に高い (98 倍) ことより、ヒトで腫瘍性病変が誘発される可能性は低いものと推察された。(2.6.6.9 (4) 項)。そこで、肝臓腫瘍の増加の事実については、使用上の注意 (案) の【その他の注意】の項に、「経皮投与によるマウス 24 ヶ月がん原性試験において、雄マウスに高用量を投与したとき、いずれも自然発生頻度の範囲内ではあったものの、肝細胞腺腫の増加及び肝細胞腺癌の増加傾向が認められた。」と記載した。

また、マウス 24 ヶ月間経皮投与がん原性試験において、基剤 (対照) 群を含む全群の雌雄

の投与部位で皮膚乳頭腫（良性）の発現頻度が背景データに比して増加したが、イミキモド投与群の発現頻度は、いずれも基剤（対照）群に比し低く、イミキモドとは関連のない変化と考えられた。なお、マウス 24 ヶ月経皮投与がん原性試験で用いた（U-2h 系）クリーム基剤中には、皮膚乳頭腫発生との関連を疑わせる成分はなく、また申請処方系（U-2e 系）クリーム基剤中にも、ヒトの皮膚で長期に使用した際に催腫瘍性を懸念すべき成分は見当たらないことから、本剤を適用期間（最大 16 週間）内で使用した際に、ヒトで皮膚腫瘍が発生する可能性は低いものと考えられた。（2.6.6.9（4）項）。

また、マウス 18 ヶ月間経皮投与がん原性試験およびラット 24 ヶ月間経口投与がん原性試験において、イミキモド投与による特定の腫瘍性病変の増加は認められなかった（2.6.6.9（4）項）。なお、市販後、FDA より米国添付文書へ「肝細胞腺腫および肝細胞腺癌の合計発現率の有意な増加」および「基剤群における皮膚乳頭腫の発生」の追記を要請され、本文書の改訂において、「発癌性、変異原性、生殖機能障害」の項に、これらの記載が追加された。

（13）メラニン含有組織（皮膚、眼）、肝臓および腎臓における有害事象

本剤を塗布した際に、皮膚から吸収されて循環血中へ移行した本薬あるいはその代謝物が肝臓、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き、これらの臓器において安全面で問題を生じる可能性は低いと考えられた。しかしながら、塗布部位皮膚の色素変化（色素沈着あるいは色素減少）は永続する症例が認められたことから、使用上の注意（案）の【重要な基本的注意】の項に、「塗布部位及びその周辺に色素沈着、あるいは色素脱失があらわれることがあり、これらの変化が永続することがある。」と記載した。

（14）安全性評価のまとめ

イミキモド 5%クリーム塗布による外性器または肛門周囲の尖圭コンジローマ患者での安全性評価は、国内第Ⅱ相週 3 回塗布試験併合成績（試験番号 MTD39-32EGW21、MTD39-32EGW22）64 例および参考資料である海外第Ⅲ相週 3 回塗布試験併合成績（試験番号 1004-IMIQ、1109-IMIQ、1110-IMIQ）273 例について検討した。

国内試験では、5%群で 10%以上の発現率を示した因果関係を否定できない有害事象は、紅斑（54.7%）、糜爛（34.4%）、表皮剥離（32.8%）、疼痛（28.1%）、鼻咽頭炎（20.3%）、浮腫（17.2%）、そう痒感（14.1%）および痂皮（12.5%）であり、塗布部位の有害事象（局所皮膚反応と塗布部位反応）の発現率が高かった。このうち紅斑、糜爛、表皮剥離、疼痛および浮腫の 5%群の発現率は 1%群および基剤群に比し高かった。また、紅斑、糜爛および表皮剥離で局所皮膚反応の 72.9%、疼痛、そう痒感および刺激感で塗布部位反応の 76.7%を占めていた。5%群の重度の局所皮膚反応が 64 例中 5 例 6 件に認められ、その内訳は糜爛 4 件、紅斑 1 件、表皮剥離 1 件であった。重度の塗布部位反応は認められなかった。5%群の有害事象による中止例は 64 例中 5 例（7.8%）に認められ、いずれも塗布部位の有害事象によるものであった。そのうち複数に認められたものは糜爛 5 件および紅斑 3 件であった。5%群の有害事象による休薬例は 5 例（7.8%）で、いずれも塗布部位の有害事象によるものであった。ほとんどの症例で塗布部位の有害事象は治験薬塗布中あるいは塗布終了後に消失または回復した。

海外試験では、5%群で最も発現率の高い因果関係を否定できない有害事象は、塗布部位反応（43.6%）で、主なものは疣贅部位のそう痒感（26.4%）および灼熱感（16.1%）であり5%群の発現率は1%群および基剤群に比し高かった。また、5%群で局所皮膚反応も高頻度で認められ、主なものは疣贅部位の紅斑（60.7%）、糜爛（30.4%）、表皮剥離（22.6%）および浮腫（14.4%）であり、5%群の発現率は1%群および基剤群に比し高かった。また、疣贅部位の紅斑、糜爛および表皮剥離で疣贅部位の局所皮膚反応の75.1%、疣贅部位のそう痒感、灼熱感、疼痛および圧痛で疣贅部位の塗布部位反応の80.3%を占めていた。5%群の重度の局所皮膚反応（疣贅部位）は270例中18件に認められ、その主なものは紅斑10例、糜爛3例および潰瘍3例であった。重度の塗布部位反応は273例中12例（4.4%）に認められ、その主なものはそう痒感6例、灼熱感3例および疼痛2例であった。5%群の有害事象による中止例は273例中4例（1.5%）に認められたが、そのうち2例（0.7%）は塗布部位の有害事象（紅斑、浮腫、炎症および湿潤が1例、そう痒感が1例）によるものであった。

国内試験でのイミキモド5%クリーム の総塗布症例数は64例と少数ではあるが、海外試験と同様に塗布部位の有害事象（局所皮膚反応と塗布部位反応）は高頻度に発現した。その重症度は多くは軽度または中等度であった。また、主な局所皮膚反応の発現率、重症度および塗布部位反応の全体の発現率、重症度は国内外で類似していた。なお、主な重度の局所皮膚反応の項目別発現率に若干の違いが認められ、国内では重度の糜爛の発現率が高く、海外では重度の紅斑の発現率が高く、重度の潰瘍の発現が見られていることから、局所皮膚反応が海外に比し国内でより重症とは考えられなかった。一方、主な塗布部位反応は、国内では発現率が高い順に、疼痛、そう痒感、刺激感、海外ではそう痒感、灼熱感、疼痛であり、塗布部位反応の項目別発現率に若干の違いが認められたが、これは、局所皮膚反応に基づく疼痛やそう痒感に対する感受性の違いや、疼痛に対する訴えの多様性（疼痛、刺激感、灼熱感、圧痛など）の違いによるものと考えられた。これらのことより、重度の局所皮膚反応の項目別発現率および塗布部位反応の項目別発現率に国内外で若干の違いが認められたが、本剤塗布による局所皮膚反応および塗布部位反応は、国内外で本質的に異ならないと考えられた。

国内試験の休薬例の分析において、休薬例（重度の塗布部位の有害事象を含む）では塗布を再開した全例（5例）で完全消失または治験薬塗布期16週まで塗布継続可能であった。また、主な局所皮膚反応の重症度と塗布終了から局所皮膚反応の消失までの期間の関係を検討したところ、局所皮膚反応の重症度が高くなると局所皮膚反応の消失までの期間が長くなった。さらに、海外の週3回塗布試験では休薬例については集計されていないが、休薬を許容した試験デザインで実施された連日塗布試験では、塗布部位の有害事象の発現率および重症度が週3回塗布試験に比して高く、休薬例は94例中47例（50%）と多かったが、中止例は1例（1.1%）と少なかった。これらのことから、国内試験での塗布部位の有害事象による中止例は64例中5例（7.8%）に認められたが、必要に応じて休薬することで本剤の塗布は継続可能と考えられた。

本剤は1997年米国で承認以降推定約460万人の患者に処方されており、1998年5月から2005年2月までにPSURにより報告された重篤な有害事象は814件であった。そのうち10件以上認められた重篤な有害事象は、皮膚障害（疼痛、浮腫、潰瘍、紅斑、灼熱感等）、排尿困難（排尿異常、排尿躊躇、尿閉等）、発熱、インフルエンザ様症状、筋痛、疲労、頭痛、悪心および嘔吐であった。CIOMSフォームで詳細に検討したところ、これらの重篤な有害事象のうち、皮膚障

害の多くは塗布部位の有害事象であり、皮膚障害を発現した患者の約半数が塗布開始1週間以内の発現であった。排尿困難を発現した患者はいずれも塗布部位の有害事象である浮腫や疼痛等を伴っていた。また、海外の連日塗布試験および22～26時間塗布試験の結果、塗布部位の有害事象の発現率および重症度は、塗布頻度の増加または塗布時間の延長により高くなると考えられた。

以上より、塗布部位の有害事象は国内外で高頻度に認められたことから重要なリスクと考えられた。しかしながら、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。

なお、用法・用量の遵守および塗布部位の有害事象の管理方法を注意喚起する必要があると判断し、塗布部位の有害事象が高頻度に認められることおよび管理方法を使用上の注意に記載することとした。さらに、本剤の適正使用のためには、医療従事者および患者の使用方法に関する十分な理解が必要であると考え、医療従事者に対しては、「医薬品の「使用上の注意」の解説」(案)を、患者に対しては、わかりやすく説明した患者説明用資料を作成し、情報提供を行う。

(15) 市販後の安全性検討事項および安全性監視計画

ICH E2E ガイドラインを参考に、安全性検討事項（重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスクおよび重要な不足情報）について検討した。

1) 重要な特定されたリスク

非臨床試験において、イミキモドクリーム of 皮膚刺激性が認められている。また、イミキモドはその薬理作用により塗布部位において炎症性サイトカインの産生亢進や炎症性細胞の浸潤を引き起こすと考えられた。塗布部位の有害事象（局所皮膚反応と塗布部位反応）は国内外ともに高頻度に発現していること、重度および中止症例が認められること、さらに海外の市販後で重篤な塗布部位の有害事象が報告されていることから、重要な特定されたリスクと考える。

2) 重要な潜在的リスク

本剤の血中への移行はわずかであるが、イミキモドは IFN- α の産生を促進することから、全身性の有害事象が生じる可能性も否定できない。全身性の有害事象であるインフルエンザ様症状は国内試験では認められていないが、海外第Ⅲ相週3回塗布試験併合成績では2.2% (6/273例) に認められ、その重症度は中等度2例、軽度4例であった。また、海外の市販後の PSUR においても重篤な有害事象として、インフルエンザ様症状は20例報告されており、CIOMS フォームで詳細に検討したところ、インフルエンザ様症状が認められた患者の約半数が塗布開始1週間以内の発現であり、同時期に浮腫、潰瘍あるいは紅斑等の塗布部位の有害事象を伴っている患者も認められた。

以上より、全身性の有害事象であるインフルエンザ様症状は国内試験では認められず、海外試験でも少数例であり重度の症例も認められていないが、海外の市販後では重篤な有害事象として報告されていることおよび本剤の作用機序から重要な潜在的リスクと考える。

3) 重要な不足情報

① 国内外の臨床試験では症例数が少なく不十分と考えられた安全性情報

国内第Ⅱ相週3回塗布試験併合成績で外性器または肛門周囲の尖圭コンジローマ患者にイミキモド5%クリームが塗布された症例数は64例と少なかったため、高頻度に認められた塗布部位の有害事象は評価可能であったが、国内外で相違が認められた重度の局所皮膚反応の項目別発現率、塗布部位反応の項目別発現率および海外試験でも発現頻度の低いインフルエンザ様症状に関する情報は不十分と考えられた。

② 特別な患者集団における安全性情報

小児への使用は稀であることおよび高齢者は尖圭コンジローマの好発年齢層でないため使用例は少ないことから、国内外ともに集団を限定した臨床試験は実施しなかった。本剤は血中への移行が少なく、その血中濃度は、経口投与したときの有害事象が認められなかった投与量での血中濃度の約150分の1およびヒト末梢血単核球を用いたときの薬理作用発現濃度の約1200分の1であることから、国内外ともに肝機能または腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施しなかった。これら特殊集団における患者数が少ないこと、および本剤が外用剤であり血中への移行が少ないことより、新たに集団を限定した臨床試験は実施しなかった。

なお、国内では HIV 陽性患者が少ないこと、および米国で HIV 陽性患者を対象に臨床試験において安全性が確認されていることから、免疫抑制患者を特定した臨床試験は実施しなかった。

③ 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

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あるい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、現時点では他治療を優先すべき集団について有効性および安全性の調査データはない。

④ 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相試験の成績より、最大16週の塗布で十分な有効性が認められた。また、ほとんどの症例において本剤の有効性の判断(塗布継続の判断)が16週時点で可能と考えられ、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ないと考えられた。海外第Ⅲb相32週間塗布試験では、疣贅完全消失例のほとんどが16週間以内に疣贅完全消失に至った。これらのことから本剤の塗布期間は16週間であるとされる。また、最大32週間塗布しても安全性上の問題はなかった。

以上、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、国内では本剤を16週を越えて塗布した場合の有効性および安全性の調査データはない。

⑤ 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

本剤の塗布終了後3ヵ月（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。しかしながら、国内データは7例と少なく、国内の疣贅再発の情報は十分ではない。

⑥ 本剤が効かなかった場合、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

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は12例と少数であり、本剤が効かなかった場合の対応についての情報は、不十分と考えられた。

また、海外臨床試験2試験では、本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）および58.5%（48/82例）であり、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、再発した疣贅への本剤の再塗布についての有効性および安全性の調査データはない。

4) 市販後の安全性検討事項および安全性監視計画

国内試験での症例数は64例と少ないものの重要な特定されたリスクである塗布部位の有害事象は国内外ともに高頻度に発現しており、主な局所皮膚反応の発現率、重症度および塗布部位反応の全体の発現率、重症度も国内外の試験の結果が類似していたことより、海外の成績を参考に安全性評価は可能と考えられた。しかし、発現例数が少数である国内試験の重度の局所皮膚反応の項目別発現率および塗布部位反応の項目別発現率は海外試験の結果と異なっていた。この違いについては例数を増やして検討する必要があるとあり、使用成績調査で局所皮膚反応および塗布部位反応の発現率、重症度を調査する。

また、重要な潜在的リスクと考えられた全身性の有害事象であるインフルエンザ様症状は、海外試験で発現率が2.2%と低く、国内での安全性を検討するには多くの症例数を必要とすることから、使用成績調査で症例数を増やしてインフルエンザ様症状の発現率、重症度、転帰等を調査することとした。

臨床試験では得られなかった重要な不足情報のうち、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）の有無については、使用成績調査で無効例、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で、他治療を優先すべき集団について検討する。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）については、使用成績調査で16週間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、投与方法、投与期間についても検討する。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は、日本性感染症学会ガイドラインにおける本疾患の治療判定は、症状の完全消失より最低3ヵ月間の再発確認が必要とされていることから、使用成績調査で疣贅の完全消失が得られた症例の治療終了後3ヵ月の経過観察を行い、疣贅再発を調査し、外科的療法の再発率と比較する。なお、本剤塗布の前治療時の外科的療法における再発の有無の調査例数が少数の場合には、既に文献等で報告されている外科的療法の再発率と本剤の再発率を比較する。

また、前治療時、本剤治療時および次治療時に、治療の種類およびその選択理由を調査し、

治療の切り替えの情報を得る。さらに、前治療時と本剤治療時の有効性、安全性、再発率の情報より、本剤と外科的療法の成績を比較することにより、本剤の臨床的位置付けを明らかにできるものとする。

使用成績調査の調査例数は、医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドライン⁴⁰⁾の「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できるよう、通常、最低3000例とする」との記載を参考に、未知の副作用を検出可能な3000例とした。なお、国内で症例数が少なく検討できなかった疣贅部位別の有効性および再発率等についても3000例の症例で検討可能と考える。

なお、市販後の安全性および有効性の検討事項として、使用成績調査において小児、高齢者、肝機能または腎機能障害患者に対する塗布症例が収集された場合には、抽出解析を行う。また、妊婦または妊娠している可能性のある女性で使用される可能性は少ないと考えられ、これらを対象とした臨床試験は難しいが、国内外ともに情報が不足しているため、使用成績調査において妊婦への塗布症例が収集された場合には、可能な限り追跡調査し、妊娠中の経過、妊娠の転帰、出産後の出生児の安全性を確認する。以下に使用成績調査の概要を示した（表2.5.5-13）。

表 2.5.5-13 使用成績調査の概要

1. 調査の目的	本調査に協力が得られる医療機関において、『尖圭コンジローマ』に対して「ベセルナクリーム」を使用した症例（初発、再発問わず）について調査を行う。本剤の治療上の位置付けを明らかにする必要性からも、本調査開始時において、調査対象症例の前治療時の情報（直近の治療の種類、選択理由、有効性および安全性）を収集する。本剤治療時においては、未知の副作用の検出（特に重要な副作用）、副作用（塗布部位の局所皮膚反応、塗布部位反応、インフルエンザ様症状等）の発生状況を把握する。さらに、副作用の発生傾向ならびに有効性（疣贅部位別、疣贅の大きさ、疣贅の個数、罹病期間、無効例に対する対応等）に影響を与える要因について層別解析にて確認する。また、疣贅の完全消失が得られた症例の治療終了後3ヵ月の経過観察を行い、疣贅再発を調査する。なお、本剤は本疾患に対する国内初の治療薬であり、本疾患の特性から、本剤の使用実態下での塗布方法、使用期間についても検討する。また、本剤の無効例（再発例含む）に対するその後の対処法並びにその対処法の選択理由等について調査する。
2. 調査を予定する症例数	調査予定症例数：3000例
3. 調査予定期間	販売開始直後より市販直後調査と並行して使用成績調査を開始し、症例収集の状況を確認しつつ、販売から3年間を目処に実施する。
4. 調査の方法	患者の登録：中央登録方式 調査票：「EDC（Electronic Data Capture）調査票」を用いて、本剤塗布開始前、塗布期間中および塗布終了後に関し調査を行い、直近の治療、本剤および本剤塗布終了後の治療に関する安全性および有効性に関する情報を収集する。

	<p>治療終了時に疣贅の完全消失が得られた症例については治療終了後3ヵ月の経過観察を行い、再発等の情報を収集する。</p>
<p>5. 調査事項</p>	<p>前治療：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・直近の前治療の種類、その前治療の選択理由 ・前治療時の患者ごとの疣贅の完全消失の有無、副作用 ・前治療終了3ヵ月後の再発の有無（情報収集可能な症例のみ） ・外科的療法の安全性：疼痛、糜爛、潰瘍等の発現、瘢痕の有無 <p>本剤塗布中：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象疣贅に関する調査：罹病期間、発症部位、大きさ、個数、新規・再発 ・性別、年齢、妊娠の有無、肝・腎機能障害の有無 ・ベセルナクリーム5%の選択理由 ・患者ごとの疣贅の完全消失の有無 ・発症部位別の疣贅の完全消失の有無および疣贅の消失までの期間 ・副作用の調査：種類、重症度、発現時期、転帰、処置 ・局所皮膚反応の調査：発現部位、重症度、発現時期 ・塗布中止の有無（有りの場合：その理由） ・コンプライアンス ・16週を超えた塗布の理由 <p>次治療：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・無効例、再発例、中止例における次治療の有無およびその種類（有りの場合：その理由） ・ベセルナクリーム治療の塗布終了3ヵ月後の再発の有無 ・妊婦であった場合（可能な限り妊娠中の経過、妊娠の転帰、出産後の出生児の安全性の確認）
<p>6. その他必要な事項</p>	<p>本調査で小児、高齢者、妊婦、肝機能または腎機能障害を有する患者に対する塗布症例が収集された場合には、抽出解析を行い安全性、有効性について検討する。また、妊婦への塗布症例が収集された場合には、可能な限り追跡調査し、妊娠中の経過、妊娠の転帰、出産後の出生児の安全性を確認する。</p> <p>また、本調査により有効性、安全性に関して問題点が見出された場合にはそれを検証するための特定使用成績調査、製造販売後臨床試験を検討する。</p>

(16) 海外における市販後の使用経験

イミキモド 5%クリームは 1997 年 2 月に米国で承認され、19■■年 ■月 ■日より米国にて処方が開始された。イミキモド 5%クリームは 2007 年 2 月現在、欧米の主要国を含む 75 の国と地域で承認され、これまでに推定約 460 万人の患者で使用されている。また、2004 年 3 月に米国、2006 年 11 月に欧州において日光角化症が、2004 年 7 月に米国および欧州において表在型基底細胞癌の適応症が追加された。

1997 年 2 月の米国承認以降、本剤の安全性プロファイルを大きく変える情報は報告されていない。

(17) 有害事象の予防、軽減および管理方法

イミキモド 5%クリームは、塗布部位の有害事象が高頻度に発現するため、海外では有害事象の予防、軽減および管理方法を使用上の注意に設定し、医師ならびに患者に注意喚起をしている。海外の使用上の注意を参考に本邦の使用上の注意（案）の「禁忌」、「重要な基本的注意」を設定した。表 2.5.5-14 に使用上の注意（案）ならびにその設定の根拠を示した。

表 2.5.5-14 使用上の注意（案）とその設定の根拠

	使用上の注意（案）	設定根拠
禁忌	次の患者及び部位には使用しないこと 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 尿道、膣内、子宮頸部、直腸及び肛門内（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）	1. 一般に、外用剤の使用上の注意には本項と同様な記載があることを考慮し、また海外の添付文書を参考に設定した。 2. 海外の添付文書では「警告（WARNINGS）」に、尿道、膣内、子宮頸部、直腸及び肛門内の疣贅の治療における本剤の安全性は十分に評価されていないことからこのような病態には推奨できないと記載されているため設定した。また、臨床試験では、本剤の皮膚刺激性を考慮し、これらの部位での使用を除外したことから、これらの部位での使用に関する安全性は十分に評価されていない。さらに、海外の市販後に、肛門内等に本剤を塗布した場合に重篤な皮膚障害が認められたため設定した。
重要な基本的注意	1. 塗布部位に重度の紅斑、びらん、潰瘍、表皮剥離等があらわれることがあるので、本剤を過量に塗布しないこと。また、塗布部位を絆創膏やテープ等で密封しないこと。	1. 国内外の臨床試験において塗布部位に重度の糜爛等が現れていることから、また、密封療法に対する一般的注意（薬剤の皮膚からの吸収量が単純塗布に比べて増加する）から設定した。
	2. 局所における重度の炎症反応に先行あるいは並行し、悪寒、発熱、筋肉痛を呈するインフルエンザ様症状があらわれることがある。このようなインフルエンザ様症状があらわれた場合には、使用の中止を考慮すること。	2. 海外の市販後の重篤な有害事象報告で、全身性の有害事象であるインフルエンザ様症状が報告されており、重篤例には浮腫、潰瘍あるいは紅斑等を伴う事例も認められたため設定した。
	3. 慢性移植片対宿主病（慢性 GVHD）あるいは自己免疫疾患患者等の皮膚の炎症を悪化させることがある。症状の悪化が認められた場合には中止を考慮すること。	3. 海外の市販後の重篤な有害事象報告で、慢性の移植片対宿主病を有していた患者において、本剤塗布中に移植片対宿主病の悪化（皮膚の炎症の悪化）が報告されており、本剤は細胞免疫応答の賦活作用を有していることから、これらの患者に使用する場合の注意喚起として設定した。
	4. 本剤以外の薬剤治療後あるいは外科的治療後等、炎症所見がある際は、完全に回復するまで本剤は使用しないこと。（炎症を悪化させるおそれがある。）	4. 既に炎症反応が生じている場合には本剤の作用機序によりさらに炎症反応を悪化させる恐れがある。また他の外用剤で治療した直後に、本剤による治療を行った臨床経験はないため設定した。

(続く)

表 2.5.5-14 使用上の注意（案）とその設定の根拠（続き）

	使用上の注意（案）	設定根拠
重要な基本的注意	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>② 治療の過程で塗布部位及びその周辺に紅斑、びらん、表皮剥離及び浮腫等が高頻度にあらわれる。重度の紅斑、びらん、潰瘍、表皮剥離等があらわれた場合には石鹸を用い、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。</p> <p>③ 局所における重度の炎症反応に先行あるいは並行し、悪寒、発熱、筋肉痛等を呈するインフルエンザ様症状があらわれることがある。このようなインフルエンザ様症状があらわれた場合には、医師等に相談すること。</p> <p>④ 塗布部位及びその周辺に色素沈着、あるいは色素脱失があらわれることがあり、これらの変化が永続することがある。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>⑦ セックスパートナーへの本剤の付着により、皮膚障害等が生じる可能性があるため、本剤を塗布した状態での性行為は避けること。</p> <p>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。</p>	<p>5. ①,②本剤の薬理作用により塗布部位において炎症性サイトカインの産生亢進や炎症性細胞の浸潤を引き起こすと考えられた。塗布頻度の増加および塗布時間の延長に伴い、塗布部位の皮膚障害の発現率および重症度が高くなることおよび本剤の薬理作用から、本剤塗布による過度な炎症を抑えるため注意喚起することとした。</p> <p>③海外の市販後の重篤な有害事象報告で、全身性の有害事象であるインフルエンザ様症状が報告されており、重篤例には浮腫、潰瘍あるいは紅斑等を伴う事例も認められたため設定した。</p> <p>④海外の市販後の重篤な有害事象報告で、少数ではあるが、皮膚色素変化（皮膚色素過剰、尋常性白斑）が認められたこと、また重篤とは判断されなかったが、皮膚色素変化が永続した症例も認められたため設定した。</p> <p>⑤海外の市販後の重篤な有害事象報告で、女性患者の排尿困難、尿閉、排尿躊躇、排尿障害が認められた。いずれも塗布部位の炎症、浮腫、潰瘍、灼熱感、疼痛等の皮膚障害を伴っていたため設定した。</p> <p>⑥海外の市販後の重篤な有害事象報告で、少数ではあるが包皮狭窄が認められたため設定した。また、包皮切開術未施行で包皮内に疣贅を有する男性患者では、疣贅部位が湿潤性、閉塞性部位であるために塗布部位の皮膚障害の重症度が増悪する可能性が示唆されたため設定した。</p> <p>⑦塗布した状態での性行為により、セックスパートナーに本剤が付着し、皮膚障害等を生じる可能性があるため設定した。</p> <p>⑧海外の市販後の日光角化症患者および基底細胞癌患者の重篤な有害事象報告で、光線過敏性反応が各1例認められた。本剤使用後、手指に薬剤が残っている場合や顔面等の患部以外に付着した場合に、本剤塗布（付着）部位が光線曝露すると、光線過敏性反応が生じる可能性が否定できないため設定した。</p>
	<p>6. 免疫抑制患者に使用した場合の有効性は確立していないので、免疫抑制患者に使用した場合、期待する効果が得られないおそれがある。</p>	<p>6. 海外の HIV 陽性の尖圭コンジローマ患者を対象とした臨床試験において、有効性が認められなかったため設定した（2.7.3.2 項）。</p>

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

イミキモド 5%クリーム（以下、本剤）は、患者自らが疣贅に塗布する外用治療薬であり、現在 75 の国と地域で承認され、広く使用されている。

国内で保険適用が認められている尖圭コンジローマの治療法は、物理的に疣贅を除去する外科的療法のみである。本剤は、塗布部位でのサイトカイン産生促進によるウイルス増殖抑制作用および細胞性免疫応答の賦活化によるウイルス感染細胞障害作用を示し、患者本来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、外科的療法とは本質的に異なる機序を有する。

(1)本剤の有効性および安全性からみたベネフィットとリスク

1) 尖圭コンジローマに対して有効な薬剤である

尖圭コンジローマ患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験において、治験薬塗布期終了時の疣贅完全消失率は 5%群、1%群および基剤群で、それぞれ 63.3%、40.4%および 34.0%であり、用量反応関係が認められた。また、5%群の疣贅完全消失率は基剤群に比し有意に高く、臨床的にも意義のある差と考えられた。尖圭コンジローマ患者を対象とした海外第Ⅲ相週 3 回塗布試験 3 試験のいずれの試験においても 5%群の疣贅完全消失率は基剤群に比し有意に高かった。また、国内外の部分集団の検討から、使用にあたって特別な留意が必要になるような特定の集団はなかった。

国内後期第Ⅱ相試験において、完全消失に至らなかった症例における治験薬塗布期終了時の疣贅面積減少率（中央値）は、基剤群では-6.7%であったが、5%群では 74.2%と高かった。また、全症例における疣贅面積が増大した症例は、基剤群では 34.0%（18/53 例）と多かったが、5%群では 3.6%（2/55 例）と少なかった。

以上、本剤塗布により臨床的に意義のある有効率が示された。また、ほとんどの症例で疣贅面積が減少した。したがって、本剤は尖圭コンジローマに対して十分な有効性が期待できる薬剤であると考えられた。

2) 塗布部位の有害事象発現率が高い治療法である

国内第Ⅱ相週 3 回塗布試験併合成績において、5%群の局所皮膚反応（紅斑、糜爛、表皮剥離等）の発現率は 67.2%（43/64 例）、塗布部位反応（疼痛、そう痒感、刺激感等）の発現率は 50.0%（32/64 例）であり、これらを合わせた塗布部位の有害事象発現率は 75.0%（48/64 例）と高頻度であった。重症度は多くが軽度または中等度であったが、重度の症例が 7.8%（5/64 例）に、中止例も 7.8%（5/64 例、重度 2 例、中等度 3 例）に認められた。ほとんどの塗布部位の有害事象は回復または消失した。海外第Ⅲ相週 3 回塗布試験併合成績においても、5%群で塗布部位の有害事象が高頻度に認められ、重度の症例、中止例も認められた。また、国内および海外試験では重篤な塗布部位の有害事象は認められなかったが、海外の市販後では重篤な塗布部位の有害事象が報告されている。

国内第Ⅱ相週 3 回塗布試験併合成績において、塗布部位の有害事象による中止例が認められたが、休薬例（重度の塗布部位の有害事象を含む）では塗布を再開した全例で完全消失または治験薬塗布期 16 週まで継続可能であった。海外第Ⅲ相週 3 回塗布試験併合成績では塗布部位の

有害事象による中止例は 0.7% (2/273 例) と少なかった。また、休薬を許容した試験デザインで実施された海外連日塗布試験において、休薬例は 50% (47/94 例) と多かったが、塗布部位の有害事象による中止例は 1.1% (1/94 例) と少なかった。

以上より、塗布部位の有害事象は国内外で高頻度に認められたことから重要なリスクと考えられた。しかしながら、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。

(2) 既存治療法との比較からみたベネフィットとリスク

本剤と既存の外科的療法（凍結療法、電気焼灼、レーザー蒸散および外科的切除）の比較表を表 2.5.6-1 に示した。

1) 外科的侵襲がなく、瘢痕もほとんど残らない簡便な外用治療薬である

本剤は塗布時に紅斑、糜爛、表皮剥離、疼痛およびそう痒感等の塗布部位の有害事象が高頻度に発現し、その程度は多くが軽度または中等度であるが、重度の症例も認められる。一方、外科的療法では、疼痛、潰瘍、糜爛、水疱、出血などが見られることがあるが¹⁹⁾、その頻度や程度は集計されていない。本剤による薬物療法の安全性と、設備・装置の条件や医師の処置技術が大きく影響する外科的療法の安全性とを、単純に比較することは難しいと考えられた。

しかし、明らかに異なる点としては、外科的療法は施行時に侵襲を伴い、凍結療法以外は瘢痕を生じる可能性がある¹⁹⁾が、本剤による治療は疣贅除去に伴う侵襲を伴わず、瘢痕もほとんど認められないことである。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⁴¹⁾ため、侵襲は大きい。したがって、麻酔を必要とし、瘢痕形成を招くことがある。この点では、薬物療法である本剤が外科的療法より優れている。

さらに、外科的療法は、高価な装置を専門医が扱う必要があり、麻酔を要する場合も多い。一方、本剤は患者自身で適用できる簡便な外用治療法であり、治療の簡便性の比較では、本剤が外科的療法より優れている。

以上より、外科的療法は、いずれも外科的侵襲を伴う治療法であり、疼痛を伴い、糜爛、潰瘍等の局所反応や術後の瘢痕を残しやすい。また、外科的療法は日常生活へ影響（入浴の中止、排尿・排便時の疼痛、術後の消毒等）を及ぼし患者の QOL を低下させることから、外科的療法に抵抗感を示す患者も多いと考えられる。

一方、本剤は患者自らが疣贅に塗布する外用治療薬である。本剤の薬理作用は、患者本来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、外科的侵襲を伴わず、瘢痕をほとんど残さない。したがって、本剤は外科的療法に抵抗感を示す患者の意向に応えられる簡便な外用治療薬である。

2) 疣贅の消失または縮小が期待できる外用治療薬である

外科的療法における初回治療の有効率（初回治療のみで疣贅を取りきれぬ割合）は、凍結療法で 70%、電気焼灼で 76%、レーザー蒸散で 76%、外科的切除で 70%との報告⁴²⁾があり、1 回の治療では、疣贅を取りきれず、繰り返し治療を行うことがある。このため、複数回、疣贅除去に伴う侵襲にさらされる患者は少なくないが、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。一方、本剤の治療終了時の疣贅完全消失率は63.6%（国内後期第Ⅱ相試験）であり、疣贅完全消失率の比較では外科的療法が優れている。

しかしながら、本剤で、完全消失しなかった症例についても、疣贅面積あるいは疣贅個数の減少が認められており、その後の外科的療法において、疣贅除去に伴う侵襲を軽減できる、処置部位の細菌感染リスクが軽減される、処置部位の損傷皮膚の回復が早いなどのメリットがあると考えられる。また、海外の臨床試験では、16週時点の疣贅面積が50%以上減少した症例のうち、無塗布観察期（4週間）に移行した症例の31.6～50.0%が完全消失に至っており、疣贅の縮小効果が認められた場合には、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なる。さらに、疣贅面積あるいは疣贅個数の減少は、HPV ウィルス量を減少させることから、HPV 感染拡大のリスクを低減することが期待できる。

3) 再発が少ないことが期待される外用治療薬である

尖圭コンジローマは、外科的療法により視診上治癒しても、3ヵ月以内に約25%は再発する³⁾と言われている。海外の文献では、外科的療法の疣贅再発率（3ヵ月後）は18～37.5%²⁰⁻²⁴⁾と報告されている。これらの報告とは観察時期が若干異なる（平均2.4～18.8ヵ月）ものの、国内の報告（13.8～48%）⁴³⁻⁴⁶⁾と大きく異なっていない。

一方、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。実際、国内パイロット試験での5%群の疣贅再発率（3ヵ月後）は0%であり、海外第Ⅲ相週3回塗布の3試験における5%群の疣贅再発率（3ヵ月後）は10～15%であった。

また、外科的療法と本剤の再発率を比較した海外第Ⅲb相試験では、塗布終了後6ヵ月までの再発率は、外科的療法群で23.9%（22/92例）、本剤群で6.0%（6/100例）であった。

以上より、本剤は再発が少ないことが期待される外用治療薬である。

4) 疣贅の大きさ・個数にかかわらず適用可能な外用治療薬である

外科的療法は、疼痛、熱傷または出血を伴う場合があり、疣贅が大きい、または、個数が多い患者ではそれらの程度が強くなるため、適用になりにくいケースもある。すなわち、凍結療法は小さな疣贅で孤立したものにしか適用できない^{6,19)}等があり、いずれの外科的療法にも疣贅の大小、個数の多寡および疣贅領域の範囲の広狭による制限がある（表2.5.6-1）。したがって、病変部位や大きさを考慮して治療法を選ぶことが大切⁶⁾と言われている。

一方、本剤は、外用のクリーム剤であり、疣贅の大きさ、個数および疣贅領域の範囲にかかわらず適用することができる。したがって、適用可能な疣贅の比較では、本剤による外用治療法が外科的療法より優れている。

5) 最大16週間を要する

外科的療法は、凍結療法を除き、通常1回～数回の来院で治療できる。一方、本剤による治療での疣贅完全消失までの時間の中央値は8.1週であるが、治療期間は最大16週間を要する。したがって、治療期間の比較では、外科的療法が本剤による外用治療法より優れている。しか

しながら、本疾患は、一部の患者を除いて治療の緊急性は高くないと考えられ、多くは、本剤による薬物療法の対象となる。

表 2.5.6-1 本剤と本邦における既存療法の比較

治療法		本剤	凍結療法	電気焼灼	レーザー蒸散	外科的切除
安全性	侵襲	ほとんどない	伴う	伴う	伴う	伴う
	痕跡	ほとんど残らない	ほとんど残らない	残る可能性あり	残る可能性あり	残る可能性あり
	局所反応	紅斑、糜爛、表皮剥離、疼痛、そう痒感	水疱、糜爛、潰瘍、疼痛	出血、熱傷、糜爛、潰瘍、疼痛	糜爛、潰瘍、疼痛	出血、糜爛、潰瘍、疼痛
疣贅完全消失率		63.6%	ほぼ 100%	ほぼ 100%	ほぼ 100%	ほぼ 100%
再発率 (3 ヶ月)		10~15%	21~37.5%	22~24%	33% ^a	18%
治療期間		最大 16 週間	3 ヶ月程度	1 回程度	1 回程度	1 回程度
適用疣贅	大きさ	小~大	小	小~中	小~中	小~大
	範囲、個数	広範囲の多発例も可	多発例には不向き	多発例も可	広範囲の多発例も可	多発例も可
簡便性	麻酔	不要	不要	局所麻酔	局所/腰椎麻酔	局所麻酔
	設備	不要	液体窒素の貯蔵のみ必要	必要	必要	不要
	処置の専門技術	不要	必要	必要	必要 (高度)	必要

a: 2 ヶ月

(3) ベネフィットとリスクに関する結論

本剤のベネフィットは、薬物療法であるため外科的侵襲がないことである。既存の外科的療法は、処置時に強い侵襲を伴い、凍結療法を除き、瘢痕が残る可能性がある。一方、本剤は外用薬であるため、物理的な侵襲を伴わず、瘢痕もほとんど残らない。また、疣贅の大きさや範囲を問わずに使用できる簡便な治療薬である。

尖圭コンジローマ患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験において、本剤の疣贅完全消失率は

63.3%で基剤群に比し有意に高く、疣贅面積はほとんどの症例で減少した。海外第Ⅲ相週 3 回塗布試験 3 試験のいずれの試験においても同様の成績であった。これらのことから、本剤は尖圭コンジローマに対して十分な有効性が期待できる薬剤であると考えられた。

さらに、国内パイロット試験での 3 ヶ月以内の疣贅再発率は 0%であり、海外第Ⅲ相週 3 回塗布試験の 3 試験における疣贅再発率は 10～15%であった。外科的療法における再発率は約 25%と言われており、本剤の再発率は低いことが期待される。

一方、塗布部位の有害事象は国内外で高頻度に認められ、重要なリスクと考えられた。しかし、必要に応じて休薬することにより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。また、本剤の治療期間が外科的治療より長い、一部の治療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。

以上より、イミキモド外用療法は尖圭コンジローマに対する有効な治療法であり、患者自身で適用できる国内初の尖圭コンジローマ治療薬として有用な選択肢になり得ると考えられる。

(参考 1) 本剤の塗布が予想される患者

本剤は既存の外科的療法と比べ、患者に強い侵襲と苦痛を与えずに疣贅を消失あるいは縮小できる治療法と考えられる。さらに、消失後の疣贅再発率が低いことも期待できる。したがって、特別な事由による緊急治療の必要性がある場合を除き、患者に苦痛を与える外科的療法が優先的に選択されることは考えにくく、本剤が尖圭コンジローマ治療に最初に選択される治療法（第 1 選択療法）になる可能性があると考えられる。

(参考 2) パブリックヘルスへの寄与

川島により報告されている「尖圭コンジローマの診断と治療」¹⁹⁾を参考に、以下にパブリックヘルスへの本剤の寄与について記載した。

尖圭コンジローマは、「性感染症に関する特定感染症予防指針」により特定感染症に指定されている性感染症であり、患者数は増加傾向にあることから、蔓延予防は重要な課題である。他の性感染症と比較した場合、急性症状に乏しく、自覚症状も軽いため、医療機関への受診が遅れる傾向があることから、積極的に啓発活動を行う必要がある。

国内に尖圭コンジローマの治療薬が存在しないことは、外科的療法を好まない患者の受診に影響し、患者の顕在化を阻んでいる可能性がある。新しい治療薬の存在の認知度が高まることにより、このような患者の受診機会の増加が予想される。それにより、尖圭コンジローマのみならず、性感染症患者でしばしば見られる多重感染した他の性感染症の発見治療に繋がる。さらには、性的パートナーの受診を促すことに繋がり、性感染症の拡大の予防にも寄与することが期待される。特に女性においては、外陰部のみならず、子宮頸部の観察も行われることから、子宮頸癌やその前駆症の早期発見に繋がることも考えられる。

以上より、イミキモド外用療法のような患者自身で適用できる簡便な治療法の存在は、尖圭コンジローマ治療への寄与に加え、患者の来院を促すことにより、他の性感染症の顕在化や子宮頸癌およびその前駆症の早期発見に繋げることにより、パブリックヘルスへの寄与も期待される。

2.5.7 参考文献

- 1) 八杉利治. 性感染症の診断・治療と予防 8.尖圭コンジローマ. 産科と婦人科 2005; 72(7): 871-5.
- 2) 江川清文. 尋常性疣贅: 玉置邦彦ほか編. 最新皮膚科学大系. 第1版, 第15巻. 東京: 中山書店; 2003. p.70-7.
- 3) Centers for Disease Control and Prevention, Department of Health and Human Services. Report to congress: Prevention of genital human papillomavirus infection. 2004.
Available from: URL: <http://www.cdc.gov/std/HPV/2004HPV%20Report.pdf>
- 4) 松川雅則, 塚本泰司, 岩澤晶彦. 尖圭コンジローマ. 日本臨床 別冊 1999; 25: 66-9.
- 5) Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and mortality weekly report: Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. 2002; 51(RR-6).
Available from: URL: <http://www.cdc.gov/STD/treatment/rr5106.pdf>
- 6) 岩澤晶彦, 菅生元康. VI.尖圭コンジローマ. 熊澤浄一, 田中正利 編. 性感染症 STD. 第1版. 東京: 南山堂; 2004. p.186-204.
- 7) 徳永英樹, 岡村智佳子, 八重樫伸生. 蔓延するSTDの現況と治療的戦略 HPV, 尖形コンジローマ. 産婦人科の実際 2003; 52(12): 2111-20.
- 8) 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): 21-3.
- 9) 神田忠仁. 感染症発生動向調査週報 感染症の話: 尖形コンジローマ. 2002; (第26週号).
Available from: URL: http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k02_g2/k02_26/k02_26.html
- 10) 川名尚. ウイルス性性感染症-性器ヘルペスと尖圭コンジローマ-. 東京都医師会雑誌 2004; 57(4): 404-11.
- 11) 江川清文. 尖圭コンジローマ: 玉置邦彦ほか編. 最新皮膚科学大系 第1版, 第15巻. 東京: 中山書店; 2003. p. 81-4.
- 12) 性感染症サーベイランス研究班 [班長 熊本悦明]. 日本における性感染症サーベイランス-2002年度調査報告-. 日本性感染症学会誌 2004; 15(1): 17-45.
- 13) 国立感染症研究所感染症情報センター. 感染症報告数一覧 (その2:定点把握): 性感染症定点把握疾患.
Available from: URL: <http://idsc.nih.go.jp/idwr/ydata/report-Jb.html>
- 14) Beutner KR, Reitano MV, Richwald GA, Wiley DJ, the AMA Expert Panel on External Genital Warts. External genital warts: report of the American medical association consensus conference. Clinical Infectious Diseases 1998; 27: 796-806.
- 15) 野口靖之. わが国の性感染症対策に必要とされる産婦人科開業医の役割. Clinical OB-GYNE 2004; 8(3): 8-11.
- 16) 塚本泰司, 高橋聡, 松川雅則. 尖形コンジローマ/男性. 熊本悦明, 松田静治, 川名尚 編. 性感染症/HIV感染 第1版. 東京: メジカルビュー社; 2001. p. 206-9.
- 17) 小野寺昭一. 最近のSTDの傾向と治療をめぐる問題点. 日本医事新報 1999; No.3932: 19-26.
- 18) ██████████. 尖圭コンジローマに関する市場調査報告書 2005.
(持田製薬株式会社 社内資料)
- 19) 川島眞. 尖圭コンジローマの診断と治療. 臨床医薬. 2006; 22(4): 353-8.
- 20) Stone KM, Becker TM, Hadgu A, Kraus SJ. Treatment of external genital warts: a randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation. Genitourin Med 1990; 66(1): 16-9.

- 21) Handley JM, Horner T, Maw RD, Lawther H, Dinsmore WW. Subcutaneous interferon alpha 2a combined with cryotherapy vs cryotherapy alone in the treatment of primary anogenital warts: a randomised observer blind placebo controlled study. *Genitourin Med* 1991; 67(4): 297-302.
- 22) Challenor R, Alexander I. A five-year audit of the treatment of extensive anogenital warts by day case electrosurgery under general anaesthesia. *Int J STD & AIDS* 2002; 13(11): 786-9.
- 23) The Condylomata International Collaborative Study Group. Randomized placebo-controlled double-blind combined therapy with laser surgery and systemic Interferon- α 2a in the treatment of anogenital condylomata acuminatum. *J Infect Dis* 1993; 167(4): 824-9.
- 24) Jensen SL. Comparison of podophyllin application with simple surgical excision in clearance and recurrence of perianal condylomata acuminata. *Lancet* 1985; 2(8465): 1146-8.
- 25) 新関寛二. ラジオたんぱ 医学講座, 疣贅 (いぼ) の治療. *日医雑誌* 1999; 122 (3): 475-9.
- 26) 公文裕巳. 陰茎腫瘍, 尖圭コンジローマ. 山口徹, 北原光夫 編. 今日の治療指針 volume 47. 東京: 医学書院; 2005. p.797.
- 27) Krogh GV, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European guideline for the management of anogenital warts. *Int J STD & AIDS* 2001; 12 Suppl 3: 40-7.
- 28) Roskos KV, Maibach HI, Guy RH. The effect of aging on percutaneous absorption in man. *J Pharmacokinet Biopharm* 1989; 17(6): 617-30.
- 29) Marzulli FN. Barriers to skin penetration. *J Invest Dermatol.* 1962; 39: 387-93.
- 30) Malkinson FD. Studies on the percutaneous absorption of C¹⁴ labeled steroids by use of the gas-flow cell. *J Invest Dermatol.* 1958; 31: 19-28.
- 31) Stoughton RB. Percutaneous absorption. *Toxicol Appl Pharmacol* 1965; 7(Suppl 2): 1-6.
- 32) Vinson LJ, Singer EJ, Koehler WR, Lehman MD, Masurat T. The nature of the epidermal barrier and some factors influencing skin permeability. *Toxicol Appl Pharmacol* 1965; 7(Suppl 2): 7-19.
- 33) Malkinson FD, Ferguson EH. Percutaneous absorption of hydrocortisone-4-C¹⁴ in two human subjects. *J Invest Dermatol* 1955; 25(5): 281-3.
- 34) Vickers CFH. Stratum corneum reservoir for drugs. *Adv Biol Skin* 1972; 12: 177-89.
- 35) 総務省統計局統計調査部 国勢統計課人口推計係. 年齢(5 歳階級), 男女別 人口及び割合—総人口(各年 10 月 1 日現在). 人口推計年報 平成 14 年 10 月 1 日現在推計人口 II 統計表 第 3 表.
Available from: URL: <http://www.stat.go.jp/data/jinsui/2002np/zuhyou/05k3f-3.xls>
- 36) 三嶋廣繁, 田中香お里, 渡邊邦友. 疾患各論—診断, 治療の進歩— 膣トリコモナス症・性器カンジダ症. *産婦人科治療* 2006; 92(5): 857-61.
- 37) 日本性感染症学会. 性感染症 診断・治療ガイドライン 2006: 性器カンジダ症. *日本性感染症学会誌* 2006; 17(1 Suppl): 61-4.
- 38) 厚生労働省ホームページ 厚生労働省統計表データベースシステム「統計調査一覧 患者調査 平成 17 年 3 閲覧第 4 表 推計患者数,性・年齢階級×傷病小分類」.
Available from: URL:
http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/data/150/2005/toukeihyou/0005647/t0125209/E0004_001.html
- 39) 田中一志, 川端 岳, 守殿貞夫, 荒川創一. 尿路感染症の診断と治療. *産婦人科治療* 2003; 86(4): 840-3.

- 40) 平成9年3月(薬安第34号) 厚生省薬務局安全課長通知 — 「医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドライン」
- 41) 大本裕之. 外陰部コンジローマの手術(切除・焼灼術). 臨婦産 2006; 60(5): 792-5.
- 42) Ferenczy A. Epidemiology and clinical pathophysiology of condylomata acuminata. Am J Obstet Gynecol 1995; 172(4 Pt 2): 1331-9.
- 43) 影山幸雄, 蔵尚樹, 山田拓己, 根岸壮治. 10歳代における尖圭コンジローマ, 泌尿紀要 1989;35(6): 993-6.
- 44) 岩澤晶彦. 尖圭コンジローマ 性感染症新時代にどう対処するか? —診断と治療指針—, Prog Med 1994; 14(6): 1589-93.
- 45) 佐々木紀充. 尖圭コンジローマのレーザーによる治療成績, 日本産科婦人科学会雑誌 1991; 43(2): 179-85.
- 46) 豊永敬之, 松島誠, 香取玲美, 高橋知徳, 霧生孝司, 曾川慶同. 肛門部尖圭コンジローマの外科切除後の再発の危険因子, 日本大腸肛門病会誌 2006; 59(5): 259-64.