

審議結果報告書

平成 23 年 11 月 16 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 ベセルナクリーム5%
〔一 般 名〕 イミキモド
〔申 請 者〕 持田製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成23年2月25日

〔審 議 結 果〕

平成 23 年 11 月 7 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 4 年とされた。

審査報告書

平成 23 年 10 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	ベセルナクリーム 5%
[一 般 名]	イミキモド
[申 請 者 名]	持田製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 2 月 25 日
[剤形・含量]	1 包 (250mg) 中にイミキモドを 12.5mg 含有するクリーム剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 及び (6) 新効能・新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 23 年 10 月 19 日

[販 売 名] ベセルナクリーム 5%
[一 般 名] イミキモド
[申 請 者 名] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 2 月 25 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の顔面及び禿頭部の日光角化症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

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

（下線部追加）

[用法・用量] 尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）

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

日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）

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

（下線部追加）

審査報告 (1)

平成 23 年 9 月 21 日

I. 申請品目

[販 売 名] ベセルナクリーム 5%
[一 般 名] イミキモド
[申 請 者 名] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 2 月 25 日
[剤形・含量] 1 包 (250mg) 中にイミキモドを 12.5mg 含有するクリーム剤
[申請時効能・効果] 尖圭コンジローマ (外性器又は肛門周囲に限る)
日光角化症 (顔面又は禿頭部にある過角化のない非肥厚性に限る)
(下線部追加)

[申請時用法・用量] 尖圭コンジローマ (外性器又は肛門周囲に限る)
疣贅部位に適量を 1 日 1 回、週 3 回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹸を用い、水又は温水で洗い流す。

日光角化症 (顔面又は禿頭部にある過角化のない非肥厚性に限る)
治療部位 (日光角化症病変及びその周囲) に適量を 1 日 1 回、週 3 回、4 週間、就寝前に塗布する (コース 1)。その後 4 週間休薬し、病変が消失した場合は終了とし、効果不十分の場合はさらに 4 週間塗布する (コース 2)。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。

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

日光角化症は、慢性的な紫外線の曝露により生じた有棘細胞癌が表皮内に限局した病態であり、代表的な臨床病型として、紅斑型、色素沈着型、疣状型/皮角型及び肥大型に分類される (Skin Cancer 25: 214-231, 2010)。日光角化症の好発部位は、慢性的な日光露出部である顔面、頭部、耳介、手背等であり、特に顔面が最好発部位で発症部位の約 75% を占め、頭部と合わせると約 80% を占める。国内の有病率について、疫学調査の結果から年間罹患率は 100~120 人/10 万人と推定され、毎年 10 万人以上の患者が新たに発生していると算出されている (皮膚臨床 43 特 41: 1305-1312, 2001)。さらに、国内における日光角化症患者の男女比は 1:1.2 であり、年齢構成は 40 歳代が全体の 2.8%、50 歳代が 9.4%、60 歳代が 19.4%、70 歳代以上が 67.5% と、年齢と

ともに増加する (Skin Cancer 19: 147-155, 2004、同 9: 18-26, 1994)。日光角化症は、どの病変がいつ真皮内浸潤を起こすか予測が不可能であり、一旦真皮内に侵入すれば転移を生じる危険性があるため、早期の段階で適切な治療が推奨されている。

日光角化症に対する治療法としては、病変の除去が確実に行える外科切除が第一選択とされているが、病変が多発性で広範囲に及ぶものや基礎疾患により全身状態が芳しくない等、外科切除が困難な場合は、凍結療法や 5-FU 軟膏が選択されている。

イミキモド（以下、「本薬」）は、米国 3M Company（以下、「3M 社」）によって見出されたイミダゾキノリン誘導体であり、IFN- α をはじめとする各種サイトカインの産生を促進し、免疫応答を賦活化することにより、細胞傷害作用、腫瘍細胞におけるアポトーシスの促進作用を有する化合物である。現在、本邦において本薬は「尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）」の効能・効果で承認を取得しているが、今般、申請者は、日光角化症の治療において、本薬は既存の治療薬とは異なる作用機序を有することから、日光角化症の治療における有力な選択肢の 1 つになり得ると考え、臨床試験を実施し、本薬の承認申請に至った。

海外においては、日光角化症に対して本薬は、2004 年 3 月に米国、2006 年 11 月に欧州でそれぞれ承認され、2011 年 9 月現在、海外 48 カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料

品質に関する資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

（i）薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

日光角化症に対する効力を裏付ける試験として、3M 社において日光角化症モデルマウスを用いた試験等が実施され、海外規制当局への日光角化症の適応取得を目的とした承認申請時に提出された。しかし、申請者は、3M 社から申請者の提携先である iNova 社への医薬品事業移管の際に当該試験の原資料が移管されず、今般の承認申請に際して原資料が確認できなかったとして、これらの試験成績は参考資料として提出された。当該試験の概要は、以下のとおりである。

- 日光角化症モデルマウス¹の病変部位に、基剤、本薬 0.1%、0.6%、1%又は 3%クリーム 30 μ L を週 3 回、3～4 週間反復塗布した結果、基剤群及び本薬 0.1%群では皮膚病変スコアに減少は認められなかったが、本薬 0.6%以上の群では塗布前と比較して皮膚病変スコアが減少した。
- 日光角化症モデルマウス¹の病変部位に、基剤、本薬 0.1%、0.6%又は 1%クリーム 30 μ L を週 3 回、4 週間反復塗布した結果、本薬群では塗布部位皮膚内の基底層に単核球の浸潤、並びに塗布部位の皮膚病変に萎縮及び壊死が認められたが、基剤群では認められなかった。
- ヘアレスマウスに、本薬 0.1%、1%、3%及び 5%クリーム 30 μ L を単回塗布した結果、本薬 1%以上で皮膚内（塗布部位及び非塗布部位）IL-12 及び IFN- α 、並びに血清中 IL-12、IFN- α 、

¹ 高脂肪食飼育下の雌性ヘアレスマウスの背部に、UV（波長領域：293～400nm、ピーク波長：313nm、平均照射強度：UVA 0.52mW/cm²、UVB 89.8 μ W/cm²）を週 5 回 15～16 週間照射することにより皮膚病変を発症させた。

TNF- α 及び MCP-1 濃度が上昇した。

申請者は、以上の試験成績から、本薬は IFN- α 等のサイトカインの産生を介して、免疫担当細胞の皮膚腫瘍性病変内への浸潤及び細胞傷害性を促進することにより、皮膚腫瘍性病変に萎縮及び壊死を引き起こし、日光角化症病変を改善すると考えられると説明している。

<審査の概略>

機構は、以下のように考える。

効力を裏付ける試験として日光角化症モデルマウスを用いた皮膚病変スコアに対する本薬の効果及び皮膚病理組織像に及ぼす影響、塗布部位皮膚及び血清中サイトカインに及ぼす影響の試験成績が参考資料として提出されているが、試験の詳細が不明であり評価の妥当性が確認できないことから、提出された参考資料に基づき、本薬の日光角化症に対する効果及びその作用機序を評価することは困難と考える。ただし、本薬は、ヒト末梢血単核球及びマウスの脾細胞や単球・マクロファージにおいて、IFN- α 等の種々のサイトカイン産生を促進することが確認されており（初回申請時資料）、細胞性免疫応答を賦活化することによりウイルス感染細胞に対して細胞傷害性を示すと考えられていることを踏まえると、皮膚角化細胞の DNA 損傷により生ずる表皮の異形成である日光角化症における病変部位の皮膚角化細胞に対しても、本薬は傷害作用を示す可能性はあると考えられる。

今後、臨床試験で認められた日光角化症に対する効果の非臨床試験からの裏付け、及び本薬の日光角化症に対する作用機序について、検討し確認することが望ましいと考える。

(ii) 薬物動態試験の概要

新たに、薬物動態試験成績に関する資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験成績については、初回申請時に提出され、審査されている。今般の申請にあたって、光がん原性試験 1 試験が参考資料として提出された。

(1) その他の毒性試験

1) ヘアレスマウスにおける 12 ヶ月間経皮投与光がん原性試験 (4.2.3.4.3-1 : 試験番号 07-01-CM0001 (参考資料))

SKH1-hrBR ヘアレスマウス (雌雄各 36 例/群) に基剤 (100 μ L)、本薬 0.03、0.1 又は 0.3mg/100 μ L (本薬 0.03%、0.1%、0.3%クリーム) が週 3 回、背部及び側腹部に開放塗布され、各群に週 5 回、120RBU²/日の光照射 (キセノンランプ) を行う試験が実施された。また、比較対照として、無処置群に週 5 回、120 又は 240 RBU/日の光照射が実施された。40 週間の基剤又は本薬塗布期間及び塗布終了から剖検までの 12 週間の一般状態、体重及び投与部位の皮膚腫瘍発

² Robertson-Berger Units (紫外線の有効性基準 : 指標として、400RBU 以上で日焼けしていない皮膚に紅斑が発現)

生³について観察が行われた。

試験の結果、0.03 及び 0.3mg 群では 50 週目で、無処置+240 RBU/日群では 36 週目で、いずれも屠殺基準⁴に該当したため、これらの群はその時点で全例剖検された。

塗布部位の皮膚所見（紅斑、浮腫、落屑及びしわ）の発現数について、基剤群及び本薬群は概ね同程度であったが、無処置+120 RBU/日群では基剤群に比較して少ない傾向が認められ、無処置+240 RBU/日群では基剤群に比較して落屑及びしわは減少、紅斑及び浮腫はやや重症化する傾向が、それぞれ認められた。

また、皮膚の腫瘍⁵発生リスク（累積腫瘍発生数の増加及び腫瘍発生時期の短縮）について、Peto 検定による群比較の結果、基剤群及び本薬群間に有意差は認められなかったものの、いずれの群も無処置+120 RBU/日群に対し腫瘍発生リスクの増大が認められた。一方、無処置+240 RBU/日群では、その他の塗布群と比較して腫瘍発生リスクの増大が認められた。

<審査の概略>

本試験は、「Note for guidance on photosafety testing (EMA、CPMP/SWP/398/01 (2002))」に基づき 20 年～20 年にかけて実施されたが、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」（平成 22 年 2 月 19 日 薬食審査発 0219 第 4 号）において、光がん原性試験のために現在使用可能なげっ歯類モデルは医薬品開発の裏付けとして有用ではないと考えられており、一般的に推奨されない、とされている。このことを考慮すると、本試験成績に基づいて現時点の科学水準で光がん原性リスクを適切に評価することは困難である可能性はあるものの、欧米における申請資料として提出されていることから、本邦での申請においても参考資料として提出されている。

本試験では、光照射が同程度の場合、本薬群では無処置群と比べて塗布部位の皮膚における各所見の増強、発生リスクの増大等の傾向が認められたが、いずれも基剤群と同程度であった。一方、光照射が高量の無処置群では、基剤群より各所見の増強及び発生リスクの増大が認められた。

なお、申請者は、基剤の成分はいずれも一般外用剤に添加物として用いられている成分であり、化粧品等でも汎用されていること、現在までに化粧品基剤としての使用において催腫瘍性の懸念に関する報告はみられていないと説明している。

機構は、光照射時の皮膚への影響について、本試験では、本薬について基剤を上回るリスクは認められていないと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

本申請に際し、新たな生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料は提出されてい

³ ① 直径 1mm 未満の感知可能な腫瘍、② 直径 1mm 以上の腫瘍、③ 直径 2mm 以上の腫瘍、④ 直径 4mm 以上の腫瘍に区分して検討された。

⁴ 投与部位での腫瘍の直径が 4mm を超える生存動物数が過半数になった場合

⁵ 直径 1mm 以上の腫瘍

い。なお、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に示した海外第 I 相試験 (1402-IMIQ 試験) において検討された本薬及び本薬の代謝物である S-26704/S-27700 の血清中濃度は LC/MS/MS 法により測定され、定量下限値はいずれも 0.05ng/mL であった。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、新たな国内臨床薬理試験は実施されていない。海外の日光角化症患者を対象とした薬物動態試験、及び海外の健康成人又は日光角化症患者を対象とした薬力学的試験が参考資料として提出されており、本項では、日光角化症患者を対象に、本薬の塗布量等を規定して実施された薬物動態に関する試験 (1402-IMIQ 試験) 成績を記載した。

(1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.1 : 試験番号 1402-IMIQ <2017 年 1 月～2018 年 12 月> (参考資料))

18 歳以上で顔面、禿頭部又は手/前腕に日光角化症⁶が認められた患者 (目標症例数 60 例) を対象に、本薬の安全性、薬物動態及び薬力学を検討する目的で、非盲検試験が海外 2 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 5%クリーム (1 包 250mg、本薬 12.5mg を含有) を、顔面では 1 包、禿頭部では 2 包、手/前腕では 6 包、就寝前に週 3 回⁷16 週間塗布⁸することとされた。

治験薬が投与された総投与症例 58 例 (顔面群 23 例、禿頭部群 11 例及び手/前腕群 24 例) 全例が安全性及び薬物動態解析対象とされた。

安全性について、有害事象は、顔面群 82.6% (19/23 例)、禿頭部群 100.0% (11/11 例) 及び手/前腕群 79.2% (19/24 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下、「副作用」) は、顔面群 69.6% (16/23 例)、禿頭部群 81.8% (9/11 例) 及び手/前腕群 54.2% (13/24 例) に認められた。いずれかの群で 10.0%以上認められた有害事象を表 1 に示した。

<表 1 いずれかの群で 10.0%以上認められた有害事象>

有害事象	顔面群 (23 例)		禿頭部群 (11 例)		手/前腕群 (24 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	82.6%	19	100.0%	11	79.2%	19
適用部位反応	52.2%	12	54.5%	6	45.8%	11
疲労	21.7%	5	45.5%	5	29.2%	7
頭痛	17.4%	4	27.3%	3	20.8%	5
下痢	8.7%	2	18.2%	2	4.2%	1
消化不良	4.3%	1	18.2%	2	4.2%	1
悪心	0.0%	0	27.3%	3	8.3%	2
食欲不振	0.0%	0	27.3%	3	0.0%	0
関節痛	0.0%	0	27.3%	3	0.0%	0
無力症	0.0%	0	18.2%	2	8.3%	2
筋肉痛	0.0%	0	18.2%	2	4.2%	1
体重減少	0.0%	0	18.2%	2	0.0%	0
傾眠	0.0%	0	18.2%	2	0.0%	0

改変 WHO-ART

⁶ 顔面：顔面の 5 ヲ所 (鼻、こめかみ/前額部、唇の上下/顎、右頬、左頬) のうち 1 ヲ所で連続する 25cm² の領域に 5～20 個の病変数を含むこと、禿頭部：25cm² 以上の領域で 5～20 個の病変数を含むこと、手/前腕：左及び/又は右の手の甲及び前腕に 5～20 個の病変数を含むこと

⁷ 例) 月・水・金又は火・木・土

⁸ 治験薬は起床後 (塗布時間は 8 時間以上) に、石鹸を用いて洗い流すこととされた

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、手/前腕群に2例（「心筋梗塞・狭心症」及び「心不全」各1例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

薬物動態について、本薬未変化体の血清中薬物動態パラメータは表2のとおりであった。また、代謝物 S-26704/S-27700 の血清中濃度は、初回塗布時には、顔面群及び禿頭部群では全ての被験者の全ての時点で定量下限未満であり、手/前腕群では1例の1時点でのみ検出された。最終塗布（16週）時には、顔面群で4例の計4時点、手/前腕群で5例の計17時点で検出され、検出された最高濃度は手/前腕群において 2.24ng/mL であった。また、トラフ時には手/前腕群のみで4例の計7時点で検出され、最高濃度は 0.293ng/mL であった。

なお、顔面群、禿頭部群及び手/前腕群の最終塗布後72時間までの尿中への本薬及び代謝物（S-26704/S-27700、S-30112、S-29310 及び S-29312）の合計排泄率（平均値±標準偏差）は、それぞれ 0.18±0.13、0.24±0.17 及び 0.12±0.11% であった。

＜表2 本薬未変化体の血清中薬物動態パラメータ＞

	塗布量 (mg/回)	例数		C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-t} (ng・h/mL)		t _{max} (h)	
				初回塗布時	最終塗布時	初回塗布時	最終塗布時	初回塗布時	最終塗布時
顔面群	12.5	男性	12	0.075±0.072	0.114±0.076 ^{a)}	2.51±3.08 ^{b)}	2.03±1.80 ^{c)}	20±22 ^{b)}	10±6.8 ^{c)}
		女性	11	0.108±0.055	0.126±0.048 ^{d)}	1.57±1.75 ^{d)}	2.08±1.70 ^{d)}	15±5.0 ^{d)}	15±13 ^{d)}
		全体	23	0.091±0.065	0.120±0.063 ^{e)}	1.99±2.40 ^{f)}	2.06±1.70 ^{g)}	18±15 ^{f)}	12±10 ^{g)}
禿頭部群	25	男性	11	0.139±0.096	0.214±0.097 ^{h)}	3.32±4.39 ^{d)}	4.89±4.41 ^{b)}	15±8.9 ^{d)}	11±5.8 ^{b)}
手/前腕群	75	男性	12	0.71±0.38	4.42±8.60 ^{b)}	18.5±11.3	53.8±84.4 ^{b)}	14±8.4	7.5±6.4 ^{b)}
		女性	12	1.36±1.92 ^{a)}	2.74±4.33 ^{c)}	29.3±43.2 ^{a)}	56.8±73.0 ^{c)}	11±8.7 ^{a)}	10±5.3 ^{c)}
		全体	24	1.02±1.36 ⁱ⁾	3.53±6.52 ^{j)}	23.6±30.7 ⁱ⁾	55.4±76.0 ^{j)}	12±8.5 ⁱ⁾	9.1±5.8 ^{j)}

平均値±標準偏差

a) n=11、b) n=8、c) n=9、d) n=10、e) n=21、f) n=18、g) n=19、h) n=7、i) n=23、j) n=17

＜審査の概略＞

(1) 日光角化症患者における薬物動態について

機構は、日光角化症患者における薬物動態及び薬力学的効果は海外臨床試験で検討されていたことから、皮膚構造や病態の差異等の民族的要因を踏まえた上で、国内の日光角化症患者における本薬塗布時の薬物動態について考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

これまでに、薬物の吸収に主に影響すると考えられる皮膚の厚さ及び物性（水分量及び脂質含量）について、人種差を示唆する報告はない。また、日光角化症の病態は、国内外で同様な視診での分類及び病理学的な亜型分類がなされており、各病型の比率が国内外で異なるとの報告もない。

尖圭コンジローマ患者と日光角化症患者における塗布部位からの本薬の吸収の差異については、尖圭コンジローマの病変部位「外性器又は肛門周囲」の皮膚は角質層が薄く、角層の水分含有量及び皮膚の表面温度の観点から日光角化症の病変部位「顔面又は禿頭部」の皮膚と比較して吸収性が高い可能性があることから、少なくとも尖圭コンジローマに比べて日光角化症で本薬がより浸透することはないと考えられる。両疾患における本薬の塗布部位皮膚からの吸収を直接比較した試験成績は得られていないが、海外の尖圭コンジローマ患者を対象とした臨床試験（1253-IMI試験）及び海外の日光角化症患者を対象とした臨床試験（1402-IMI試験及び1520-IMI試験）における薬物動態を、健康成人対象の本薬皮下投与試験（R-837-018-01

試験、初回申請時資料)における血清中本薬濃度の推移と比較し検討した。その結果、健康成人に本薬を皮下投与した試験における $t_{\max}$ 及び $t_{1/2}$ の平均値は0.7時間及び2.1時間であったのに対し、日光角化症患者及び尖圭コンジローマ患者に本薬を塗布したとき、 $t_{\max}$ の平均値はそれぞれ9.1～18時間及び8～14時間、 $t_{1/2}$ はそれぞれ16.5～67.9時間(最小値～最大値)及び7.7～17.8時間(平均値)であり、両疾患ともに延長が認められた。また、相対的生物学的利用率の平均値は日光角化症患者で低い傾向が認められたが(表3)、その幅(最小値～最大値)は日光角化症患者で0.046～26%、尖圭コンジローマ患者で0.7～24.4%と、同程度であったことから、尖圭コンジローマ患者と日光角化症患者における皮膚透過量には、少なくとも個体差を上回る差異はないと考えられた。

＜表3 各患者における塗布時の本薬未変化体の薬物動態パラメータと
単回皮下投与時に対する相対的生物学的利用率＞

	塗布部位	塗布量 (mg/回)	例数	最終塗付時の AUC_{0-4} (ng・h/mL)	相対的生物学的利用率 ^{a)} (%)	
					初回塗布時	最終塗布時(16週間)
日光角化症患者	顔面	12.5	23	2.06±1.70 ^{b)}	1.2±1.4 ^{c)}	1.2±1.0 ^{d)}
	禿頭部	25	11	4.89±4.41 ^{e)}	0.98±1.3 ^{f)}	1.4±1.3 ^{g)}
	手/前腕	75	24	55.4±76.0 ^{h)}	2.3±3.0 ^{b)}	5.5±7.5 ^{e)}
尖圭コンジローマ患者	外性器又は 肛門周囲	疣贅面積 に依る	12	5.84±6.30 ⁱ⁾	8.2±3.0 ^{j)}	8.3±10 ^{j)}

平均値±標準偏差

a) 相対的生物学的利用率=(塗布時の被験者毎のAUC/本薬塗布量) / (皮下投与した時のAUCの平均値/本薬皮下投与量) ×100

b) n=19、c) n=18、d) n=19、e) n=8、f) n=10、g) n=17、h) n=23、i) n=3、j) n=4

また、国内外の薬物動態の差異について、日光角化症患者での成績は得られていないが、尖圭コンジローマ患者を対象に実施した国内外の試験成績(国内MTD39-32EGW21試験、海外1253-IMI試験)により検討した。両試験とも少数例における検討であり、個体差も大きかったことから、厳密な比較は困難であるが、日本人患者で検出された血清中本薬濃度は、外国人患者における血清中本薬濃度の範囲内であったことから、本薬の皮膚吸収に国内外で大きな差異はないと推察された。

以上より、日光角化症患者と尖圭コンジローマ患者における薬物動態に、疾患間及び国内外での大きな差はないと考える。

機構は、国内の日光角化症患者における薬物動態が検討されていないことから、国内の日光角化症患者において、海外患者、又は尖圭コンジローマ患者と同様の推移を示すか否か、現時点で得られている情報から明確に判断することは困難と考えるものの、申請者の考察している、海外の試験成績から、日光角化症患者と尖圭コンジローマ患者において本薬の皮膚吸収性に大きな差異はない可能性、また、国内外の比較において、尖圭コンジローマの患者を対象とした試験成績から国内外で薬物動態に大きな差異はない可能性が示唆されるところについては理解可能と考える。

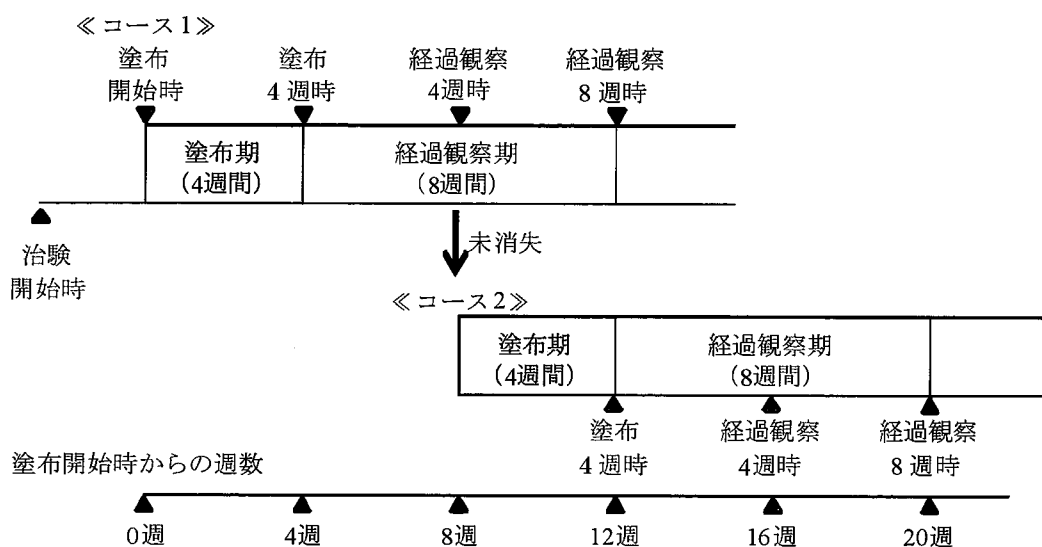
(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 国内後期第Ⅱ相臨床試験 (5.3.5.1.1 及び 5.3.5.1.18 : 試験番号 MTD3932A21<20 年 月
~20 年 月⁹⁾)

20 歳以上で顔面又は禿頭部に日光角化症¹⁰⁾が認められた患者(目標症例数 180 例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 34 施設で実施された。

治験薬の塗布期と経過観察期、及び評価時のスケジュールは図 1 のとおりである。



塗布 X 週時：塗布期の期間中の来院時

コース 1 終了時：コース 2 に移行した被験者のコース 1 経過観察 4 週時、及びコース 2 に移行しなかった被験者のコース 1 経過観察 8 週時

コース 2 終了時：コース 2 に移行した被験者のコース 2 経過観察 8 週時

経過観察終了時：コース 1 終了時又はコース 2 終了時

<図 1 試験スケジュールの概略>

用法・用量は以下のように設定された。

<コース 1>

塗布期には、プラセボ（基剤）クリーム又は本薬 5%クリーム 1 包（250mg、5%クリームは本薬 12.5mg を含有）を、就寝前に週 3 回¹¹⁾4 週間塗布する。「基剤群」は週 3 回ともプラセボクリームを、「週 2 回群」は週 2 回は 5%クリーム、週 1 回はプラセボクリームを、「週 3 回群」は週 3 回とも 5%クリームを、顔面又は禿頭部のいずれか一方の 25cm² の連続した領域に、1 日 1 回、就寝前に塗布し、起床後（塗布後約 8 時間を目安）石鹸と水又は温水で洗浄

⁹⁾ 完全消失例における再発病変の調査については 20 年 月まで実施された

¹⁰⁾ 連続した 25cm² の領域で、8 個以下の病変数を含むことが想定できること。なお、代表的な 1 病変について、組織学的に日光角化症であることを確認し、また、著しい過角化（例：皮角）あるいは肥厚性（例：結節/硬結）の病変がある患者は除外

¹¹⁾ 例) 月・水・金又は火・木・土

する。

経過観察期 4 週時に治験薬の塗布部位の日光角化症病変がすべて消失していなかった患者は、コース 2 に移行する。

<コース 2>

各群とも、コース 1 と同様の投与方法でさらに 4 週間追加塗布する。

なお、コース 1 又はコース 2 における 8 週間の経過観察期終了後、日光角化症病変が完全消失¹²していた場合は最長 12 ヶ月、完全消失していなかった場合は最長 5 週間の後観察期が設定された。

治験薬が投与された 184 例（基剤群 59 例、週 2 回群 62 例及び週 3 回群 63 例）全例が安全性解析対象集団及び Full Analysis Set（以下、「FAS」）とされ、主要な有効性解析対象集団とされた。なお、治験薬が投与された症例のうち、180 例（基剤群 58 例、週 2 回群 62 例及び週 3 回群 60 例）がコース 1 塗布期を完了し、163 例（基剤群 54 例、週 2 回群 56 例及び週 3 回群 53 例）がコース 2 へ移行、17 例（基剤群 4 例、週 2 回群 6 例及び週 3 回群 7 例）がコース 2 に移行しなかった。

有効性について、主要評価項目である経過観察終了時（8 週時）の塗布部位における日光角化症病変の完全消失率を表 4 に示した¹³。完全消失率において、用量反応関係が統計学的に有意に認められ（ $p<0.001$ 、順位をスコアとした拡張 Mantel 検定、有意水準 両側 5%）、週 3 回群及び週 2 回群の完全消失率は基剤群に比べて有意に高く（それぞれ $p<0.001$ 及び $p=0.015$ 、Fisher の正確検定、有意水準 両側 5%）、週 3 回群の完全消失率は週 2 回群に比べて有意に高かった（ $p=0.032$ 、Fisher の正確検定、有意水準 両側 5%）。

<表 4 日光角化症病変の完全消失率（FAS）>

	基剤群 (59 例)	週 2 回群 (62 例)	週 3 回群 (63 例)
完全消失例数	10	23	36
完全消失率 [95%信頼区間]	16.9% [8.4%, 29.0%]	37.1% [25.2%, 50.3%]	57.1% [44.0%, 69.5%]
傾向性の検定 ^{a)}	$p<0.001$		
対比較 ^{b)}	—	v.s.基剤群 $p=0.015$	v.s.基剤群 $p<0.001$ v.s.週 2 回群 $p=0.032$

a) 順位をスコアとした拡張 Mantel 検定、有意水準 両側 5%

b) Fisher の正確検定、有意水準 両側 5%

c) 検定の多重性の調整は注釈 13 の方法により行われた

安全性について、全期間（塗布期及び経過観察期）¹⁴における有害事象は基剤群 81.4%（48/59 例）、週 2 回群 85.5%（53/62 例）及び週 3 回群 93.7%（59/63 例）に認められ、副作用は基剤群 42.4%（25/59 例）、週 2 回群 71.0%（44/62 例）及び週 3 回群 90.5%（57/63 例）に認められた。いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表 5 及び表 6 に示した。

¹² コース 1 又はコース 2 の経過観察（8 週間）終了時に塗布部位のすべての病変が消失と判断された場合。消失の診断方法は、視診及び組織診とした。

¹³ 用量反応関係が統計学的に有意に認められた場合に、週 3 回群と基剤群の比較が行われることとされ、週 3 回群と基剤群の間に有意差が認められた場合に、週 2 回群と基剤群の比較が行われることとされた。さらに、週 2 回群と基剤群の間に有意差が認められた場合に、週 3 回群と週 2 回群の比較が行われることとされた。

¹⁴ 後観察期は除く

<表 5 いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象>

	基剤群 (59 例)		週 2 回群 (62 例)		週 3 回群 (63 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	81.4%	48	85.5%	53	93.7%	59
適用部位紅斑 [紅斑]	25.4%	15	40.3%	25	69.8%	44
適用部位痂皮 [痂皮]	25.4%	15	41.9%	26	58.7%	37
適用部位皮膚剥脱 [落屑/乾燥]	33.9%	20	40.3%	25	49.2%	31
適用部位浮腫 [浮腫]	13.6%	8	27.4%	17	46.0%	29
適用部位潰瘍 [糜爛/潰瘍]	3.4%	2	16.1%	10	46.0%	29
適用部位分泌物 [湿潤/滲出]	5.1%	3	16.1%	10	39.7%	25
適用部位そう痒感	10.2%	6	17.7%	11	27.0%	17
鼻咽頭炎	10.2%	6	8.1%	5	9.5%	6
適用部位刺激感	3.4%	2	8.1%	5	7.9%	5
適用部位疼痛	1.7%	1	1.6%	1	6.3%	4
節足動物刺傷	6.8%	4	1.6%	1	1.6%	1
膀胱炎	5.1%	3	0.0%	0	1.6%	1

MedDRA/J ver.13.0

<表 6 いずれかの群で 5.0%以上に認められた副作用>

	基剤群 (59 例)		週 2 回群 (62 例)		週 3 回群 (63 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	42.4%	25	71.0%	44	90.5%	57
適用部位紅斑 [紅斑]	13.6%	8	35.5%	22	68.3%	43
適用部位痂皮 [痂皮]	15.3%	9	40.3%	25	57.1%	36
適用部位浮腫 [浮腫]	13.6%	8	27.4%	17	46.0%	29
適用部位皮膚剥脱 [落屑/乾燥]	25.4%	15	32.3%	20	44.4%	28
適用部位潰瘍 [糜爛/潰瘍]	1.7%	1	16.1%	10	44.4%	28
適用部位分泌物 [湿潤/滲出]	5.1%	3	16.1%	10	39.7%	25
適用部位そう痒感	8.5%	5	17.7%	11	27.0%	17
適用部位刺激感	3.4%	2	8.1%	5	7.9%	5
適用部位疼痛	1.7%	1	1.6%	1	6.3%	4

MedDRA/J ver.13.0

死亡例は、週 3 回群に 1 例（「慢性心不全」）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、基剤群 2 例（「胃粘膜病変」及び「譫妄」）、週 2 回群 7 例（「イレウス」、「尺骨神経麻痺」、「胸痛」、「糖尿病性網膜症」、「基底細胞癌」、「移植血管合併症」及び「前立腺癌」）及び週 3 回群 2 例（「細菌性肺炎・心筋梗塞」及び「四肢圧挫損傷」）に認められ、このうち、基剤群の「胃粘膜病変」のみ治験薬との因果関係が否定されなかった。

<審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 本薬の位置付けについて

申請者は、本薬の位置付けについて以下のように説明している。

日光角化症治療の主たる目的は、真皮内浸潤性の有棘細胞癌への進展抑制であり、日光角化症段階において、確実に再発の少ない適切な治療法の選択が求められる（Skin Cancer 25: 214-231, 2010、Eur J Dermatol 18: 651-659, 2008、同 16: 599-606, 2006）。さらに治療後の観察も重要であり、半年から 1 年毎の経過観察と長期間の患者管理が必要とされている（Eur J Dermatol 16: 599-606, 2006）。

国内における日光角化症の治療法は、病変の除去が確実にできる外科切除が第一選択であるが、病変が多発性で広範囲に及ぶものや基礎疾患により全身状態が芳しくない等、外科切除が

困難な場合は、凍結療法や5-FU軟膏が選択されている（日医雑誌 137: 2457-2460 及び 2461-2464, 2009）。近年では、本薬の特徴や治療成績について報告があり（癌と化学療法 36: 577-581, 2009、Eur J Dermatol 16: 599-606, 2006、皮膚臨床 51 特 49: 1546-1551, 2009）、本薬による治療は、美容的観点や煩雑な手技を必要としない点、凍結療法のように処置時の疼痛を伴わない点に加え、Field cancerization¹⁵の観点からも日光角化症治療に有用とされている（日皮会誌 119: 1239-1244, 2009）。塗布部位に紅斑、落屑、糜爛等の局所皮膚反応が生じ、休薬を要することはあるが、治療を中断する例はほとんどない。有効性については、本薬と凍結療法及び 5-FU 軟膏で大きく異ならず、再発抑制効果は本薬が優れるとの報告がある（Br J Dermatol 157 Suppl 2: 34-40, 2007）。

以上より、日光角化症の治療では、真皮内浸潤性の有棘細胞癌が疑われる病変には外科切除が優先され则认为られ、既存の局所療法が簡便に施行でき、外科的侵襲も小さいと想定される小さな単発病変の治療にも外科切除や凍結療法が選択され则认为られる。ただし、患者が外科的侵襲や疼痛を伴う凍結療法を望まない場合には、新たな外用薬として本薬が治療の選択肢の一つとなり得ると考えている。一方、単発病変であっても大きな病変や多発病変には、本薬が第一選択として推奨され则认为ている。

機構は、以下のように考える。

日光角化症において、真皮内浸潤が疑われる病変には、短時間で確実な病変除去が可能な外科切除が第一選択となると考える。本薬については、既存療法である凍結療法及び 5-FU 軟膏との比較臨床試験は実施されておらず、その関係は不明であるが、それぞれ異なる特徴を有する治療法であること、MTD3932A21 試験において本薬の有効性が示されたことから、外科切除が絶対適応ではない患者に対しては、治療選択肢の一つになると考える。

(2) 有効性について

機構は、以下の 1) ～3) について検討した結果、MTD3932A21 試験において、主要評価項目である経過観察終了時の塗布部位における日光角化症病変の完全消失率は、週 2 回群及び週 3 回群ともに基剤群に対して有意に高い値を示したこと、また、後観察期において週 3 回群では再発例が認められなかったことから、本薬の有効性は示されたと考える。

本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 完全消失率について

主要評価項目である、経過観察終了時の塗布部位における日光角化症病変の完全消失率は表 7 に示すとおりであり、用量反応関係が統計学的に有意に認められ（ $p < 0.001$ 、順位をスコアとした拡張 Mantel 検定）、また、週 3 回群及び週 2 回群の完全消失率は基剤群に比べて有意に高く（それぞれ $p < 0.001$ 及び $p = 0.015$ 、Fisher の正確検定）、さらに、週 3 回群の完全消失

¹⁵ 日光紫外線に長期間曝露された皮膚では、肉眼的に病変を認識できない場合でも、その領域の角化細胞の核 DNA に多彩な遺伝子異常が存在し、微小病変や早期病変が多数存在する可能性が示唆されており、領域として癌を発生しやすい状態を意味する。日光角化症では、顕在病変の周囲は Field cancerization の状態にある。

率は週 2 回群に比べて有意に高かった ($p=0.032$ 、Fisher の正確検定)。また、PPS¹⁶においても同様の傾向であった。

機構は、本試験で主要評価項目として設定された日光角化症病変の完全消失の判定について、視診だけでなく組織診も踏まえた判定となっていることから、当該主要評価項目の設定について特に問題はないと考える。また、本試験成績から日光角化症に対する本薬の有効性は示されたと考える。

なお、表 7 に示したとおり、コース 1 終了時¹⁷の完全消失率は、経過観察終了時に比べていずれの群も低く、本薬を 4 週間塗布することで完全消失した症例もいる一方で、多くの症例ではコース 2 に移行して追加の 4 週間塗布を受けた。

<表 7 日光角化症病変の完全消失率>

		基剤群	週 2 回群	週 3 回群
経過観察終了時 (FAS) (主解析 ^{a)})	完全消失率 (例数) [95%信頼区間]	16.9% (10/59 例) [8.4%, 29.0%]	37.1% (23/62 例) [25.2%, 50.3%]	57.1% (36/63 例) [44.0%, 69.5%]
	傾向性の検定 ^{a)}	$p<0.001$		
	対比較 ^{b)}	—	v.s.基剤群 $p=0.015$	v.s.基剤群 $p<0.001$ v.s.週 2 回群 $p=0.032$
経過観察終了時 (PPS)	完全消失率 (例数) [95%信頼区間]	15.8% (9/57 例) [7.5%, 27.9%]	38.3% (23/60 例) [26.1%, 51.8%]	60.3% (35/58 例) [46.6%, 73.0%]
	傾向性の検定 ^{a)}	$p<0.001$		
	対比較 ^{b)}	—	v.s.基剤群 $p=0.007$	v.s.基剤群 $p<0.001$ v.s.週 2 回群 $p=0.027$
コース 1 終了時 (FAS)	完全消失率 (例数) [95%信頼区間]	1.7% (1/59 例) [0.0%, 9.1%]	6.5% (4/62 例) [1.8%, 15.7%]	7.9% (5/63 例) [2.6%, 17.6%]

a) 順位をスコアとした拡張 Mantel 検定、有意水準 両側 5%

b) Fisher の正確検定、有意水準 両側 5%

c) 検定の多重性の調整は注釈 13 の方法により行われた

2) 病変部位別の経過観察終了時の完全消失率について

MTD3932A21 試験では顔面又は禿頭部に病変を有する患者が対象とされていたことから、病変部位による部分集団解析を行ったが、禿頭部の症例は、基剤群 0 例、週 2 回群 7 例及び週 3 回群 4 例であったことから、禿頭部における有効性については十分な検討ができなかった (表 8)。

<表 8 病変部位別の日光角化症病変の完全消失率 (FAS) >

		基剤群	週 2 回群	週 3 回群
経過観察終了時の完全消失率 (例数) [95%信頼区間]	顔面	16.9% (10/59 例) [8.4%, 29.0%]	38.2% (21/55 例) [25.4%, 52.3%]	59.3% (35/59 例) [45.7%, 71.9%]
	禿頭部	0.0% (0/0 例)	28.6% (2/7 例) [3.7%, 71.0%]	25.0% (1/4 例) [0.6%, 80.6%]

¹⁶ 除外基準に抵触した患者、塗布期における治験薬の塗布が平均して週 2 回未満の患者、塗布期及び経過観察期に併用禁止薬が投与された患者、コース 1 経過観察 4 週時の視診による有効性評価までに中止された患者の計 9 例を FAS から除いた 175 例 (基剤群 57 例、週 2 回群 60 例及び週 3 回群 58 例)

¹⁷ コース 2 に移行した患者のコース 1 経過観察期 4 週時点、及びコース 2 に移行しなかった患者のコース 1 経過観察 8 週時点

3) 再発について

再発評価解析対象集団¹⁸における日光角化症病変の再発¹⁹率は、表9に示すとおりであった。また、再発評価解析対象集団とされた65例のうち、基剤群の1例（「被験者の希望」）及び週3回群の3例（「有害事象」、「通院困難」及び「被験者の希望」）の合計4例が後観察期間中に中止されたが、後観察期中止例を除いた集団における再発率は、基剤群 37.5%（3/8 例）、週2回群 9.5%（2/21 例）及び週3回群 0.0%（0/32 例）であり、同様の結果であることを確認した。

なお、塗布部位及び塗布周辺部位に表皮内癌又は真皮内浸潤性の有棘細胞癌が発現した患者は、いずれの群においても認められなかった。

<表9 後観察期における日光角化症病変の再発率（再発評価解析対象集団）>

	基剤群	週2回群	週3回群
再発率（例数） [95%信頼区間]	33.3%（3/9 例） [7.5%, 70.1%]	9.5%（2/21 例） [1.2%, 30.4%]	0.0%（0/32 例） [0.0%, 10.0%]

(3) 安全性について

機構は、以下の1)～4)について検討した結果、MTD3932A21試験における有害事象は、多くが塗布部位に関連する局所の事象であり（表5）、週3回群では週2回群と比べて程度が重度である有害事象の発現率が高い傾向等も認められたが、塗布部位局所の有害事象のほとんどが経過観察期で処置を行うことなく回復していることを考慮すると、週3回群も含めて本薬の安全性は許容可能と考える。ただし、塗布部位局所で発現する有害事象の程度・状態等に応じて本薬の塗布を休薬・中止するよう適切に注意喚起する必要があると考える。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 塗布期の有害事象について

MTD3932A21試験の治験薬塗布期における有害事象発現率を表10に示した。コース1ではコース2に比べて塗布期の有害事象発現率が高い傾向が認められた。また、コース1及び2ともに、週3回群では週2回群及び基剤群に比べて有害事象の発現率が高かった。

<表10 有害事象のコース（塗布期）別発現率>

	基剤群（59 例）		週2回群（62 例）		週3回群（63 例）	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	69.5%	41	77.4%	48	93.7%	59
コース1	57.6%	34	66.1%	41	84.1%	53
コース2 ^{a)}	31.5%	17	33.9%	19	56.6%	30

a) 基剤群 54 例、週2回群 56 例及び週3回群 53 例

2) 有害事象の程度について

MTD3932A21試験の全期間（塗布期及び経過観察期）²⁰における有害事象について、全有害事象、重篤な有害事象、休薬又は中止となった有害事象、及び有害事象の程度別の発現率

¹⁸ 経過観察期終了時点で日光角化症病変の完全消失が認められた69例（基剤群10例、週2回群23例及び週3回群36例）のうち、長期間の通院が困難等の理由により同意を取得できなかった4例を除いた65例（基剤群9例、週2回群21例及び週3回群35例）

¹⁹ 後観察期中に塗布部位（顔面又は禿頭部の連続した25cm²の領域）において日光角化症病変が認められた場合

²⁰ 後観察期は除く

を表 11 に示す。

＜表 11 全期間（塗布期及び経過観察期）において認められた有害事象の概要＞

	基剤群（59 例）		週 2 回群（62 例）		週 3 回群（63 例）	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全有害事象	81.4%	48	85.5%	53	93.7%	59
重篤な有害事象 ^{a)}	3.4%	2	11.3%	7	3.2%	2
投与中止に至った有害事象	1.7%	1	0.0%	0	3.2%	2
休薬に至った有害事象 ^{b)}	0.0%	0	0.0%	0	9.5%	6
程度別の有害事象						
軽度	55.9%	33	41.9%	26	31.7%	20
中等度	23.7%	14	32.3%	20	44.4%	28
重度	1.7%	1	11.3%	7	17.5%	11

a) 死亡に至った有害事象を除く

b) 中止に至った有害事象を含む

重篤な有害事象の詳細は、＜提出された資料の概略＞の項の「(1) 国内後期第Ⅱ相臨床試験」に記載したとおりであり、週 2 回群の発現率がやや高く、基剤群と週 3 回群は同程度であった。また、重度の有害事象の多くは塗布部位局所の事象であり、基剤群に比べて週 2 回群及び週 3 回群で発現率が高かったが、治験薬の塗布が中止されたのは、週 3 回群の 1 例（「紅斑・糜爛/潰瘍・そう痒感」）のみで、薬剤等の処置を行うことなく回復した。

3) 局所（塗布部位及び周辺部位）の安全性について

MTD3932A21 試験では、治験薬を塗布する連続した 25cm² の領域が「塗布部位」とされ、「塗布部位」の周囲 5cm 以内の領域が「周辺部位」と定義された。「塗布部位」又は「周辺部位」に発現した 7 項目の他覚所見（紅斑・浮腫・落屑/乾燥〈有害事象名は適用部位皮膚剥脱〉、小水疱・糜爛/潰瘍〈有害事象名は適用部位潰瘍〉、湿潤/滲出〈有害事象名は適用部位分泌物〉及び痂皮）を「局所皮膚反応」と定義し、各来院時にその程度を「なし」、「軽度」、「中等度」及び「重度」の 4 段階で治験責任医師等が判断することとされた。また、「塗布部位」又は「周辺部位」に認められた有害事象のうち、「局所皮膚反応」以外の有害事象は、「その他の局所反応²¹⁾」とした。全期間における局所の有害事象（局所皮膚反応及びその他の局所反応）の発現状況を表 12 に示した。多くの局所の有害事象において、週 3 回群は週 2 回群及び基剤群に比べて発現率が高かった。

²¹⁾ 総括報告書では「塗布部位反応」として定義されていたが、「塗布周辺部位」に認められた有害事象も本定義に含まれることから、誤解を招かないよう、本報告書では「その他の局所反応」と定義した。

<表 12 全期間（塗布期及び経過観察期）において認められた局所の有害事象発現率>

	基剤群（59 例）		週 2 回群（62 例）		週 3 回群（63 例）	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
局所の全有害事象	61.0%	36	72.6%	45	92.1%	58
局所の全副作用	42.4%	25	69.4%	43	90.5%	57
局所皮膚反応全体	57.6%	34	69.4%	43	88.9%	56
適用部位紅斑 [紅斑]	25.4%	15	40.3%	25	69.8%	44
適用部位痂皮 [痂皮]	25.4%	15	41.9%	26	58.7%	37
適用部位皮膚剥脱 [落屑/乾燥]	33.9%	20	40.3%	25	49.2%	31
適用部位浮腫 [浮腫]	13.6%	8	27.4%	17	46.0%	29
適用部位潰瘍 [糜爛/潰瘍]	3.4%	2	16.1%	10	46.0%	29
適用部位分泌物 [湿潤/滲出]	5.1%	3	16.1%	10	39.7%	25
適用部位小水疱 [小水疱]	0.0%	0	1.6%	1	4.8%	3
その他の局所反応全体	16.9%	10	22.6%	14	42.9%	27
適用部位そう痒感	10.2%	6	17.7%	11	27.0%	17
適用部位刺激感	3.4%	2	8.1%	5	7.9%	5
適用部位疼痛	1.7%	1	1.6%	1	6.3%	4
適用部位丘疹	0.0%	0	0.0%	0	3.2%	2
適用部位分泌物	0.0%	0	0.0%	0	3.2%	2
節足動物刺傷	0.0%	0	0.0%	0	1.6%	1
リンパ節症	0.0%	0	0.0%	0	1.6%	1
引っかき傷	0.0%	0	0.0%	0	1.6%	1
適用部位出血	0.0%	0	0.0%	0	1.6%	1
適用部位感染	0.0%	0	0.0%	0	1.6%	1
適用部位異常感覚	0.0%	0	0.0%	0	1.6%	1
適用部位毛包炎	0.0%	0	0.0%	0	1.6%	1
適用部位血腫	0.0%	0	1.6%	1	0.0%	0
皮膚裂傷	1.7%	1	0.0%	0	0.0%	0
適用部位知覚消失	1.7%	1	0.0%	0	0.0%	0

MedDRA/J ver.13.0

また、各局所皮膚反応が発現した患者と発現しなかった患者に分けて、それぞれの完全消失率を表 13 に示した。本薬群において、局所皮膚反応の発現ありの患者の方が発現なしの患者に比べて完全消失率が高い傾向が認められた。

<表 13 局所皮膚反応の有無別の完全消失率>

	基剤群（59 例）		週 2 回群（62 例）		週 3 回群（63 例）	
	発現なし	発現あり	発現なし	発現あり	発現なし	発現あり
紅斑	0.0% (0/0 例)	16.9% (10/59 例)	66.7% (2/3 例)	35.6% (21/59 例)	0.0% (0/0 例)	57.1% (36/63 例)
痂皮	20.5% (8/39 例)	10.0% (2/20 例)	41.7% (10/24 例)	34.2% (13/38 例)	55.0% (11/20 例)	58.1% (25/43 例)
落屑/乾燥	42.9% (6/14 例)	8.9% (4/45 例)	40.0% (6/15 例)	36.2% (17/47 例)	68.8% (11/16 例)	53.2% (25/47 例)
浮腫	14.0% (6/43 例)	25.0% (4/16 例)	32.6% (14/43 例)	47.4% (9/19 例)	47.1% (16/34 例)	69.0% (20/29 例)
糜爛/潰瘍	17.2% (10/58 例)	0.0% (0/1 例)	35.3% (18/51 例)	45.5% (5/11 例)	48.6% (17/35 例)	67.9% (19/28 例)
湿潤/滲出	16.4% (9/55 例)	25.0% (1/4 例)	34.7% (17/49 例)	46.2% (6/13 例)	55.6% (20/36 例)	59.3% (16/27 例)
小水疱	16.9% (10/59 例)	0.0% (0/0 例)	36.1% (22/61 例)	100.0% (1/1 例)	57.4% (35/61 例)	50.0% (1/2 例)

4) 既承認の効能・効果である尖圭コンジローマとの比較

機構は、既承認の疾患である尖圭コンジローマと比べて日光角化症で有害事象の発現頻度が高くなる傾向はないか、申請者に考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

日光角化症を対象とした MTD3932A21 試験の週 3 回群、及び尖圭コンジローマを対象とし

た国内臨床試験（MTD39-32EGW21 試験及び MTD39-32EGW22 試験の併合）の本薬 5%クリーム塗布群において、いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象を表 14 に示した。

＜表 14 いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象（日光角化症患者及び尖圭コンジローマ患者）＞

有害事象（基本語） ^{a)}	日光角化症 (週3回、4週間又は8週間)		有害事象（基本語） ^{a)}	尖圭コンジローマ (週3回、最大16週間)	
	週3回群（63例）			5%塗布群（64例）	
	発現率	例数		発現率	例数
全有害事象	93.7%	59	全有害事象	92.2%	59
適用部位紅斑〔紅斑〕	69.8%	44	投与部位紅斑〔紅斑〕	54.7%	35
適用部位痂皮〔痂皮〕	58.7%	37	投与部位反応〔痂皮〕	12.5%	8
適用部位皮膚剥脱〔落屑/乾燥〕 ^{b)}	49.2%	31	投与部位擦過傷〔表皮剥離〕 ^{b)}	32.8%	21
適用部位浮腫〔浮腫〕	46.0%	29	投与部位浮腫〔浮腫〕	17.2%	11
適用部位潰瘍〔糜爛/潰瘍〕	46.0%	29	皮膚潰瘍〔糜爛〕	34.4%	22
適用部位分泌物〔湿潤/滲出〕 ^{c)}	39.7%	25	投与部位潰瘍〔潰瘍〕	9.4%	6
適用部位そう痒感	27.0%	17	—	—	—
鼻咽頭炎	9.5%	6	投与部位そう痒感	14.1%	9
適用部位刺激感	7.9%	5	鼻咽頭炎	42.2%	27
適用部位疼痛	6.3%	4	投与部位刺激感	9.4%	6
湿疹	4.8%	3	投与部位疼痛	29.7%	19
適用部位小水疱〔小水疱〕	4.8%	3	湿疹	3.1%	2
—	—	—	投与部位小水疱〔小水疱〕	4.7%	3
—	—	—	頭痛	6.3%	4
—	—	—	白血球数増加	7.8%	5
—	—	—	月経困難症	7.8%	5
—	—	—	陰カンジダ症	6.3%	4
—	—	—	子宮頸部スミア異常	4.7%	3
—	—	—	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4.7%	3
—	—	—	季節性アレルギー	4.7%	3

〔〕：局所皮膚反応として来院毎に重症度を調査した項目名（有害事象に読み替える前の調査項目名）

a) 日光角化症は MedDRA/J ver.13.0、尖圭コンジローマは MedDRA/J ver.8.0

b) 局所皮膚反応の調査名は異なるが、同様の事象を調査したため、比較対照として扱った。

c) 局所皮膚反応である湿潤/滲出 25 例とその他の局所反応である排便 2 例が含まれる。

日光角化症患者で尖圭コンジローマ患者に比べて発現率が 10%以上高かった有害事象は、「紅斑」、「痂皮」、「落屑/乾燥」、「浮腫」、「湿潤/滲出」及び「適用部位そう痒感」であった。日光角化症でこれらの事象の発現率が高かった一因として、「紅斑」、「痂皮」、「落屑/乾燥」及び「適用部位そう痒感」については日光角化症の症状でもあることが考えられた。その他の有害事象については特筆すべき差がなく、日光角化症において有害事象の発現率が高くなる傾向は認められなかった。

機構は、1) ～4) を踏まえ、日光角化症患者における本薬塗布時の安全性について、以下のよう考える。

MTD3932A21 試験における有害事象の発現状況として、重篤な有害事象の発現率は週 2 回群で高いものの、休薬に至った有害事象や、程度が重度である有害事象の発現率等、全般的に週 2 回群と比べて週 3 回群で有害事象の発現率が高い傾向が認められた。ただし、その多くが塗布部位及び周辺局所の事象であり、本薬の作用機序から紅斑等、局所での有害事象が発現することはやむを得ないと考えられ、また、ほとんどが経過観察期で処置を行うことなく回復していることを考慮すると、週 3 回群も含めて本薬の安全性は許容可能と考える。

ただし、週 3 回群では約 10%の患者が有害事象の発現により休薬しており、程度が重度であ

る事象も認められていることから（表 11）、医療現場における本薬使用時には、塗布部位及び周辺局所で発現する有害事象の程度・状態等に応じて本薬の塗布を休薬・中止するよう適切に注意喚起する必要があると考える。また、製造販売後調査において休薬・中止に至った患者割合やその休薬期間等に関する情報を収集し、これらの情報を必要に応じて医療現場に情報提供する必要があると考える。

なお、表 14 から、尖圭コンジローマ患者に比べて日光角化症患者で発現率が高かった有害事象の多くは、原疾患の影響も考えられる塗布部位局所の事象であることを確認した。また、当該データから、日光角化症患者において尖圭コンジローマ患者に対し特に懸念すべき事象は現時点では認められていないと考える。

(4) 効能・効果について

機構は、以下の 1) ～3) について検討した結果、本薬の治療対象としては、顔面又は禿頭部に生じた日光角化症とすることが妥当と考えるが、効能・効果の詳細については専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 有棘細胞癌が疑われる病変について

申請者は、日光角化症では真皮内浸潤性の有棘細胞癌への進展が問題であり、真皮内浸潤が疑われる病変に対しては早期かつ確実な除去が必要であることから、外科切除が優先されると説明している。申請者は、申請時効能・効果において本薬の対象病変を「過角化のない非肥厚性に限る」としていたが、機構は、この限定を付すことによって真皮内浸潤性の有棘細胞癌が疑われる病変を本薬の投与対象から適切に除外することが可能であると考えられるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のよう回答した。

複数の皮膚科専門医に確認したところ、当該限定を付すのみでは外科切除を優先すべき患者を適切に除外することは困難との意見が多く、真皮内浸潤性の有棘細胞癌が疑われる場合は、原則、皮膚生検による組織診を実施することを追記する方がよい旨の提案を受けた。皮膚科専門医の意見を参考に、添付文書に＜効能・効果に関連する使用上の注意＞を設定し、「真皮内浸潤性の有棘細胞癌に進展している場合は本剤の適応外であるため、視診による鑑別が困難な場合は、本剤を使用する前に組織学的診断を行い、真皮内浸潤性の有棘細胞癌に進展していないことを確認してから使用を開始すること。」と追記することとした。これにより、効能・効果は申請時の通りとした場合であっても、真皮内浸潤性の有棘細胞癌が疑われる病変を適切に除外できると考える。

機構は、申請者の対応は概ね妥当と考えるが、本薬の効能・効果及びその具体的な注意喚起の文言等については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

2) 本薬による治療対象となる病変数について

申請者は、日光角化症の治療について、海外の成書では本薬は多発性病変に対する治療法

の一つとして言及されていること (Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th edition, chapter 113)、また、国内の総説等では単発病変には外科切除が最も確実な治療法とされていること (日医雑誌 137: 2457-2460, 2009 等) を説明している。一方、MTD3932A21 試験で対象となった病変は、62.5% (115/184 例) の患者で単発病変であり、病変面積は大部分の患者で 5cm² 以下であったことから、MTD3932A21 試験には本来外科切除の適応となる患者が多く含まれていた可能性があると考えられた。また、国内外で実施された日光角化症患者対象の比較臨床試験では、病変数に係る選択基準が異なっていたことから、機構は、本薬による治療対象とすべき病変数について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内において、単発病変には外科切除が最も確実な治療法として選択されてきた理由としては、組織学的診断を並行して施行できること、及び真皮内浸潤性の有棘細胞癌への進展を避けられることが主として挙げられるが、国内に外科切除に代わる有用な治療の選択肢がなかったことも一因と考えられる。一方、2008 年に欧州スキンアカデミーが公開した治療アルゴリズム (Eur J Dermatol 18: 651-659, 2008) や国内総説 (Skin Cancer 25: 214-231, 2010) 等では、日光紫外線に長期間曝露された顔面等の皮膚では、単発・多発を問わず、顕在性病変の周囲に微小病変や早期病変が多数存在し、領域として癌を発生しやすい状態 (Field cancerization) にあるため、領域療法が必要である旨が提唱されている。

海外では、日光角化症患者の病変数は平均で 6~8 個と報告されており (J Am Acad Dermatol 42: 4-7, 2000)、病変数を減少させることで外科切除等の他の治療法も選択可能となることから、海外第Ⅲ相試験 (1487-IMIQ 試験及び 1473-IMIQ 試験) では副次評価項目として病変数の 75% 部分消失率を評価することとしたため、対象病変数を「5~9 個」又は「4~8 個」と設定していた。一方、国内で実施した MTD3932A21 試験では対象病変数を「8 個以下」としたが、その理由は、MTD3932A21 試験の開始前に評価対象部位の病変数調査を国内 8 医療機関で実施した結果、6 医療機関で「評価対象部位の病変数は 3 個以下」との回答を得たことから、実施可能性を考慮して、下限を設定しなかった。MTD3932A21 試験について、病変数ごとの有効性を検討したところ、完全消失率は表 15 に示すとおりであった。しかし、病変数が 2~8 個であった症例はいずれの群においても少数であり、各病変数別の完全消失率に関する厳密な評価は困難であった。一方、評価対象部位の病変数の制限を行っていない海外第Ⅲ相非盲検試験 (1511-IMIQ 試験)²²における完全消失率は、表 16 に示すとおりであり、病変数により大きく異なることはなかった。したがって、病変数によらず、本薬の有効性は十分に期待できると考えられた。

²² 本薬 5%製剤 1~2 包 (本薬含有量として 12.5mg~25.0mg) を週 3 回、4 週間塗布し、経過観察 4 週時に未消失であった場合はさらに 4 週間塗布

<表 15 塗布開始時の病変数別の完全消失率（国内 MTD3932A21 試験）>

	塗布開始時の病変数（個）								全体
	1	2	3	4	5	6	7	8	
基剤群	20.0% (7/35 例)	20.0% (2/10 例)	0.0% (0/3 例)	0.0% (0/3 例)	20.0% (1/5 例)	0.0% (0/3 例)	— (0/0 例)	— (0/0 例)	16.9% (10/59 例)
週 2 回群	48.7% (19/39 例)	28.6% (2/7 例)	33.3% (1/3 例)	0.0% (0/4 例)	0.0% (0/1 例)	20.0% (1/5 例)	0.0% (0/1 例)	0.0% (0/2 例)	37.1% (23/62 例)
週 3 回群	65.9% (27/41 例)	28.6% (2/7 例)	75.0% (3/4 例)	100.0% (4/4 例)	0.0% (0/3 例)	0.0% (0/1 例)	0.0% (0/3 例)	— (0/0 例)	57.1% (36/63 例)

完全消失率（完全消失例/解析対象例）

<表 16 塗布開始時の病変数別の完全消失率（海外 1511-IMI Q 試験）>

塗布開始時の病変数（個） ^{a)}								全体
1～2	3～4	5	6	7	8	9～16	>16	
82.4% (103/125 例)	77.4% (106/137 例)	72.9% (62/85 例)	80.7% (46/57 例)	77.8% (42/54 例)	77.8% (28/36 例)	60.5% (121/200 例)	46.6% (61/131 例)	68.9% (571/829 例)

完全消失率（完全消失例/解析対象例）

a) 塗布開始時の病変数が測定不能であった 4 例を除いた解析

機構は、本薬の治療対象となる病変数について、以下のように考える。

これまで本邦では比較的小さな単発病変は外科切除が第一選択とされてきたが、約 2/3 の症例が単発病変であった MTD3932A21 試験において本薬の有効性は示され、安全性は許容可能と考えられることから、単発病変を本薬の適応に含め、治療選択肢とすることは可能と考える。また、MTD3932A21 試験における週 3 回群の完全消失率は、単発病変で 65.9% (27/41 例) であるのに対し、2 個以上の多発病変では 40.9% (9/22 例) と低い傾向が認められた。しかし、基剤群の完全消失率は単発病変で 20.0% (9/45 例)、2 個以上の多発病変では 7.1% (1/14 例) に留まり、また、海外試験成績も参考にすると、本邦においても多発病変に対する本薬の有効性は期待できると考える。

以上より、本薬の治療対象となる病変数については、MTD3932A21 試験の試験対象に準じ病変数を制限しないことが適当と考える。しかし、MTD3932A21 試験では多発病変の患者の組入れは限られていたことから、製造販売後調査において、病変数と有効性に関する情報を収集する必要があると考える。

3) 病変部位について

MTD3932A21 試験では、禿頭部を塗布部位とした症例数は非常に限られていたことから(表 8)、機構は、申請者に対し、禿頭部の日光角化症に対する本薬の有効性について海外臨床試験成績も参考とした上で説明し、適応範囲に含めることの妥当性について見解を示すよう求めた。さらに、顔面又は禿頭部以外の日光角化症に対する開発予定についても説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

MTD3932A21 試験において、禿頭部に病変を有する患者は少数例に留まったが、同様のデザインで実施された海外第Ⅲ相試験 2 試験 (1487-IMI Q 試験及び 1473-IMI Q 試験) では、塗布対象部位が禿頭部であった患者の完全消失率は、本薬週 3 回群でそれぞれ 49.4% (40/81 例) 及び 44.6% (25/56 例)、基剤群でそれぞれ 0% (0/67 例) 及び 14.5% (8/55 例) であり、週 3

回群の完全消失率は基剤群に比し高値であった。また、顔面における週 3 回群の完全消失率は、MTD3932A21 試験 59.3% (35/59 例)、1487-IMIQ 試験 64.6% (31/48 例) 及び 1473-IMIQ 試験 61.2% (41/67 例) であり、顔面への本薬の有効性は国内外で大きく異ならなかった。以上より、本邦においても禿頭部を適応範囲に含めることは妥当であると考える。

顔面又は禿頭部以外の日光角化症については、海外臨床試験 5 試験 (1436-IMIQ 試験、1176-IMIQ 試験、1381-IMIQ 試験、1516-IMIQ 試験及び 1520-IMIQ 試験) において検討されており、本薬 5%クリーム及び基剤クリームを 1 日 1～2 回、週 1～7 回、16～48 週間塗布した際の経過観察終了時の完全消失率は、それぞれ 0.0～75.0%及び 0.0～13.6%であった。海外では、これ以降、本薬による禿頭部や顔面以外の日光角化症患者を対象とした開発は実施されておらず、米国及び欧州での適応も顔面及び頭皮に限られている。

機構は、禿頭部に病変を有する患者について、MTD3932A21 試験では少数例であるものの対象として含まれており、週 2 回群又は週 3 回群では完全消失例が認められていること、また、海外試験成績から禿頭部についても本薬の有効性は期待できると考えられ、安全性についても、局所皮膚反応の発現率は週 3 回群の顔面と禿頭部で大きな違いは認められていないことから (表 17)、本薬の投与対象となる病変部位に禿頭部を含めることは可能と考えるが、製造販売後調査において禿頭部の病変に対する本薬の安全性及び有効性についてさらに情報収集し、確認する必要があると考える。

＜表 17 海外第Ⅲ相試験 2 試験 (1487-IMIQ 試験及び 1473-IMIQ 試験) の併合解析における塗布部位別の有害事象及び局所皮膚反応の発現率＞

	顔面				禿頭部			
	基剤群 (131 例)		週 3 回群 (115 例)		基剤群 (122 例)		週 3 回群 (137 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
有害事象全体	42.0%	55	60.0%	69	41.8%	51	52.6%	72
局所皮膚反応全体	84.7%	111	97.4%	112	82.8%	101	97.8%	134
紅斑	77.1%	101	95.7%	110	76.2%	93	95.6%	131
糜爛/潰瘍	6.1%	8	60.0%	69	17.2%	21	56.2%	77
落屑/乾燥	72.5%	95	93.9%	108	76.2%	93	92.7%	127
痂皮	32.1%	42	84.3%	97	45.9%	56	81.0%	111

なお、顔面又は禿頭部以外の病変に対しては国内で臨床試験が実施されておらず、また、海外でも探索的な検討しか行われておらず、顔面又は禿頭部以外の日光角化症に対する効能・効果は有していないことから、本邦においても同様に顔面又は禿頭部以外の病変について治療対象とすべきではないと考える。

(5) 用法・用量について

機構は、以下の 1) ～3) に示す申請者の説明を踏まえ、本薬の日光角化症に対する用法・用量は、MTD3932A21 試験において有効性及び安全性が確認された、本薬 5%製剤最大 1 包を 1 日 1 回、週 3 回、4 週間塗布し、4 週間休薬後に効果不十分な場合にはさらに 4 週間塗布すると設定することが妥当と考える。なお、対象となる病変面積については、1 包で塗布が可能な

25cm²までとするよう情報提供することが適切と考える。

本薬の用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 濃度について

申請者は、製剤中の本薬濃度として 5%が適切と考えた理由について、以下のように説明している。

本薬の適用対象として最初に検討された疾患は尖圭コンジローマであり、本薬の配合量を 1%及び 5%としたクリーム製剤でウイルス感染モデル動物において病変発症抑制効果が確認されたことから、1%製剤及び 5%製剤を用いて、健康成人及び尖圭コンジローマ患者を対象とした臨床試験が実施され、有効性及び安全性の観点から、尖圭コンジローマに対する臨床濃度として、最終的に 5%製剤が選択された。その後、海外では 5%製剤を用いて日光角化症患者を対象とした試験が実施され、日光角化症の適応が追加された。

本薬は、尖圭コンジローマ患者及び日光角化症患者のいずれにおいても、IFN- α をはじめとするサイトカイン産生の促進及び細胞性免疫応答の賦活化により病変を消失させると考えられ、両疾患に対する本薬の作用機序は類似している。また、海外の尖圭コンジローマ患者を対象とした臨床試験（1253-IMI_Q 試験）及び日光角化症患者を対象とした臨床試験（1402-IMI_Q 試験）における相対的生物学的利用率（健康成人男性に 5%製剤を皮下投与したときの AUC との比より算出）等より、「顔面又は禿頭部」に比べて「外性器又は肛門周囲」で外用剤の吸収率が高い可能性が考えられ、尖圭コンジローマの適用部位に比べて日光角化症の適用部位で本薬がより浸透しやすいとは考えにくい（4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（1）海外第 I 相試験の項参照）。

MTD3932A21 試験において日光角化症患者に 5%製剤を用いた結果有効性が示されており、また、安全性については紅斑等の局所皮膚反応が高頻度に認められたものの、塗布部位局所における刺激性は国内の尖圭コンジローマ患者を対象とした試験の成績と大きく異ならなかった。

以上より、本邦における日光角化症患者に対しても、本薬濃度として 5%を用いることが適切と考える。

機構は、本邦における局所皮膚反応関連の有害事象の発現頻度に関して、必ずしも日光角化症患者と尖圭コンジローマ患者とで同程度ではないと考えるが（表 14）、本薬 5%製剤を用いた MTD3932A21 試験で有効性が示され、一方、安全性について認められた局所皮膚反応の事象のほとんどが経過観察期で処置を行うことなく回復していること、また、MTD3932A21 試験における局所皮膚反応の発現状況（表 12）について、海外第Ⅲ相試験（1487-IMI_Q 試験及び 1473-IMI_Q 試験）の併合解析の結果（表 18）と比べて大きな違いはないことを踏まえると、本薬濃度として 5%が適切とする申請者の考察は受入れ可能と考える。

＜表 18 海外第Ⅲ相試験 2 試験（1487-IMIQ 試験及び 1473-IMIQ 試験）の併合解析における
局所皮膚反応の発現率＞

	基剤群 (253 例)		週 3 回群 (252 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
局所皮膚反応全体	83.8%	212	97.6%	246
紅斑	76.7%	194	95.6%	241
痂皮	38.7%	98	82.5%	208
落屑/乾燥	74.3%	188	93.3%	235
浮腫	6.7%	17	57.9%	146
糜爛/潰瘍	11.5%	29	57.9%	146
湿潤/滲出	2.8%	7	44.0%	111
小水疱	0.4%	1	25.0%	63

2) 塗布量について

申請者は、本薬の塗布量について、以下のように説明している。

MTD3932A21 試験では、海外の主要な臨床試験と同様に、日光角化症病変の大きさに拘わらず、病変を含む 25cm² の領域を治験薬塗布部位に設定し、1 包全量をクリームの色が見えなくなるまですり込むこととした。その結果、モニタリングによる確認において、残薬は認められていない。したがって、国内外の臨床試験では、病変周囲を含めて 1 包全量を塗布することにより本薬の有効性が検証され再発率が低いことも示されていること、忍容性が示されていること、及びこれ以下の塗布量での有効性は示されていないことから、病変が 25cm² に満たない場合でも、1 包全量を病変周囲を含めて塗布することが推奨される。しかし、皮膚科専門医より、臨床現場において小さな病変に対し 1 包全量を必ず塗布させることは難しいとの意見があったことから、添付文書における注意喚起の方策としては、「本剤を 25cm² (例えば 5cm×5cm) を目安に最大 1 包塗り、クリームが見えなくなるまですり込むこと。」程度の記載とし、病変が小さく、病変周囲に本薬を塗布してもクリームが多量に余る場合には、医師の判断に委ねることが妥当と考える。

なお、病変面積が 25cm² を超える場合については、海外第Ⅳ相試験（1520-IMIQ 試験²³）成績があり、安全性上特段の問題は認められなかったものの、米国添付文書及び製品特性概要（SPC）にも病変面積が 25cm² を超える場合の本薬の具体的な塗布方法に関する記載はない。本邦においても添付文書において提供できるだけの情報はなく、また本邦の皮膚科専門医の意見を聴取したところ、病変面積が 25cm² を超えるような患者は殆どいない、又は少ないとの意見であった。

機構は、申請者の説明するように、対象となる病変面積として、1 包で塗布が可能な 25cm² までとするよう、その目安を情報提供することが適切と考える。

3) 用法について

申請者は、本薬の用法について、以下のように説明している。

本薬の塗布頻度について、海外では、第Ⅱ相塗布頻度探索試験において、16 週間の塗布期間における週 1 回、週 3 回、週 7 回、1 日 2 回の塗布頻度の検討（1176-IMIQ 試験、部位の制

²³ 本薬 5%製剤最大 6 包（本薬含有量として最大 75mg）を 25cm² 超の領域に週 2 回、16 週間塗布し、経過観察 2 ヶ月時、追跡調査 3 ヶ月時又は 6 ヶ月時に未消失であった又は再発が認められた場合はさらに 16 週間塗布することとされた。

限なし) 及び 8 週間の塗布期間における週 2 回、週 3 回、週 5 回又は週 7 回の塗布頻度の検討 (1381-IMIQ 試験、上肢の日光角化症が対象) が実施され、少数例の検討ではあるものの、週 5 回以上の塗布頻度では有害事象や局所皮膚反応による中止率が増加する傾向が認められた。その後の第Ⅲ相試験 (1444-IMIQ 試験、1445-IMIQ 試験、1446-IMIQ 試験、1447-IMIQ 試験、1450-IMIQ 試験、1473-IMIQ 試験及び 1487-IMIQ 試験) では、週 3 回 16 週間、週 2 回 16 週間及び週 3 回 4 週間又は 8 週間塗布の 3 パターンの用法の有効性及び安全性が検討された。有効性については、いずれの用法でも完全消失率は大きく異ならなかったが、安全性は、週 3 回 16 週間塗布試験における有害事象及び局所皮膚反応による中止率が、週 2 回 16 週間塗布及び週 3 回 4 週間又は 8 週間塗布試験に比べて高値であった。

米国においては、週 3 回 16 週間塗布試験及び週 2 回 16 週間塗布試験の成績をもって 2003 年 5 月に申請し、週 2 回 16 週間の用法が承認された。さらに、米国申請後に欧州で実施した週 3 回 16 週間塗布試験 (1450-IMIQ 試験) の成績を加え、

週 3 回 4 週間又は 8 週間塗布試験等の成績を加え、2005 年 11 月に EMEA に申請し、週 3 回 4 週間又は 8 週間の用法が承認された。

本邦では、MTD3932A21 試験において、週 3 回群では週 2 回群に比し有意に高い完全消失率が得られた (表 4)。副次評価項目については、塗布開始 20 週後の病変面積の減少率の中央値 (下側 25 パーセント点, 下側 75 パーセント点) は、基剤群、週 2 回群及び週 3 回群で、それぞれ 48.6% (9.1%, 100%)、97.0% (40.4%, 100%) 及び 100% (56.3%, 100%)、塗布開始 20 週後の病変数の減少率の中央値 (下側 25 パーセント点, 下側 75 パーセント点) は、それぞれ 0.0% (0.0%, 100%)、83.3% (0.0%, 100%) 及び 100% (0.0%, 100%) であり、統計学的な有意差は認められないものの、いずれの指標も週 2 回群に比し週 3 回群で高値であった。また、週 3 回群と週 2 回群の病変面積の 75%部分消失率及び病変数の 75%部分消失率についても、統計学的な有意差は認められないものの、いずれの指標も週 2 回群に比し週 3 回群で高値であった。さらに、後観察期における再発率も、週 3 回群では再発が 0 例であった (表 9)。これらの成績から、週 3 回群は週 2 回群に比べて高い有効性を示すと考えられた。安全性については、有害事象の発現率は週 3 回群では週 2 回群に比べて高値であるものの (表 5)、主な有害事象は塗布部位局所の事象でありほとんどが経過観察 8 週時までには回復したこと、重篤な有害事象は週 2 回群の方が多く、中止に至った有害事象の発現率は週 3 回群及び週 2 回群のいずれも低かったことより、いずれの群も忍容性はあると考えられた。

以上、海外での成績及び開発経緯と MTD3932A21 試験の成績を踏まえ、国内の日光角化症患者における用法として、週 3 回 4 週間又は 8 週間が適切であると判断した。

機構は、MTD3932A21 試験の主要評価項目に関して、週 2 回群及び週 3 回群ともに基剤群に対する優越性が示されているものの、週 3 回群の週 2 回群に対する優越性も示されていること、また、安全性は週 3 回群も含めて許容可能と考えられることを考慮すると、本邦の日光角化症患者に対する用法として週 3 回 4 週間又は 8 週間と設定することは受入れ可能と考える。

ただし、「(7) 海外での低濃度製剤の開発状況について」の項に示したように、海外における開発状況を考慮すると、日光角化症の治療における本薬の至適濃度及び最適な用法・用量については今後更なる検討を要する可能性もあると考えられる。したがって、海外の開発状況、製造販売後調査等における安全性情報を収集・分析し、今後必要に応じてより低濃度の製剤の開発及び適切な用法・用量について検討していくことが望ましいと考える。

(6) 適正使用のための対策について

本薬の用法は間歇投与であること、本薬塗布により塗布部位の有害事象が高率に発現すること、MTD3932A21 試験に組み入れられた患者の 90%以上が 65 歳以上であり、日光角化症患者の年齢構成として高齢者が多いと想定されること等から、機構は、医療現場における本薬の適正使用のためには、添付文書だけでなく、患者向け資材等を用いた十分な説明と情報提供が必要と考えた。

申請者は本薬の尖圭コンジローマの患者向け資材を参考に作成した資材（案）を提示しているが、日光角化症では対象患者に高齢者が多いことから、高齢者にも理解しやすいようさらなる工夫が必要と考える。また、本薬では光線過敏が発生することが知られているが、日光角化症は日光に曝露される部位に生じるものであることから、本薬塗布後に直射日光を浴びることは避けるべきであり、用法の遵守（就寝前に塗布、起床時に洗浄）と塗布部位の遮光については十分な注意喚起が必要と考える。

(7) 海外での低濃度製剤の開発状況について

機構は、米国では本薬の 3.75%及び 2.5%製剤が承認されていることから、濃度の異なる製剤が開発された経緯及び本邦における 5%以外の濃度の製剤の開発予定について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本薬を開発した 3M 社は、2006 年 11 月に本薬を含む医薬品事業を、グローバルの地域毎に異なる企業に売却したため、申請者の提携先である iNova 社とは異なる企業により開発された 3.75%及び 2.5%製剤（ZyclaraTM）の開発経緯、及び 5%製剤（AldaraTM）とこれら低濃度製剤との使い分けについて詳細な情報は入手できない。そのため、公開されている情報（公表文献、Graceway 社のホームページ及び FDA のホームページ）を踏まえ検討した。

米国で承認されている 5%製剤、3.75%及び 2.5%製剤（3.75%製剤及び 2.5%製剤の両剤を総称して、以下、「低濃度製剤」）の日光角化症に対する用法・用量を表 19 に示した。

＜表 19 米国における日光角化症に対する本薬の用法・用量＞

	5%製剤 (Aldara TM :2004年3月承認)	3.75%製剤 (Zyclara TM :2010年3月承認)	2.5%製剤 (Zyclara TM :2011年7月承認)
塗布部位	顔面又は禿頭部	顔面又は禿頭部	
塗布範囲	約 25cm ² の範囲	面積の制限なし	
1 回の塗布量	1 包まで	2 包まで	
塗布回数	1 日 1 回、週 2 回	1 日 1 回、連日	
塗布期間	16 週間	2 週間塗布し、2 週間の経過観察後、更に 2 週間塗布	
最大曝露量	400mg ^{a)}	263～525mg ^{b)}	175～350mg ^{c)}

a) 250 (mg/包) × 0.05 × 1 (包/回) × 2 (回/週) × 16 (週)

b) 250 (mg/包) × 0.0375 × 1～2 (包/回) × 7 (回/週) × 4 (週)

c) 250 (mg/包) × 0.025 × 1～2 (包/回) × 7 (回/週) × 4 (週)

5%製剤と低濃度製剤における有効性について、異なる試験間での比較ではあるものの、完全消失率は低濃度製剤に比べて 5%製剤で高い傾向が認められ、再発率は低濃度製剤に比べて 5%製剤で低い傾向が認められた（表 20）。

＜表 20 製剤濃度別の有効性の比較＞

試験番号 ^{a)}	1444-IMI (1486-IMI)	1446-IMI (1486-IMI)	GW01-0702/GW01-0704 併合 (GW01-0803)	
製剤濃度	5%		3.75%	2.5%
塗布部位	顔面又は禿頭部		顔面又は禿頭部	
塗布範囲	25cm ² の範囲		最大 200cm ²	
1 回の塗布量	1 包		最大 2 包	
塗布回数	1 日 1 回、週 2 回		1 日 1 回、週 7 回	
塗布期間	16 週間		2 週間+2 週間	
完全消失率	45.8% (49/107 例)	44.4% (48/108 例)	35.6% (57/160 例)	30.6% (49/160 例)
再発率	42.6% (23/54 例)		59.5% (25/42 例) ^{b)}	66.7% (26/39 例) ^{b)}

参考文献：Expert Opin Pharmacother 12: 451-461, 2011、J Am Acad Dermatol 62: 582-590, 2010、J Drugs Dermatol 10: 165-170, 2011

a) () 内は、再発確認試験の試験番号

b) J Drugs Dermatol 10: 165-170, 2011 では「消失維持率」が記載されていたため、「再発率」はそれを元に算出

一方、安全性について比較すると、有害事象の発現率は低濃度製剤に比べて 5%製剤で高かったものの、重度の有害事象及び中止に至った有害事象の発現率は同程度であり、両製剤の忍容性に大きな差は認められなかった。また、塗布部位の有害事象の発現率は、5%製剤に比べて低濃度製剤で低い傾向が認められたが、局所皮膚反応の各事象の発現率は 5%製剤で高くなる傾向は認められなかった（表 21）。

＜表 21 製剤濃度別の安全性の比較＞

	1444-IMI/1446-IMI 併合		GW01-0702/GW01-0704 併合			
	5%製剤 (215 例)		3.75%製剤 (160 例)		2.5%製剤 (160 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
有害事象	77.2%	166	48.1%	77	43.8%	70
副作用	34.4%	74	19.4%	31	11.9%	19
重度の有害事象	6.0%	13	3.8%	6	5.0%	8
死亡	0.5%	1	0.0%	0	0.0%	0
中止に至った有害事象	3.7%	8	1.3%	2	0.6%	1
塗布部位の有害事象	33.0%	71	10.6%	17	6.3%	10
局所皮膚反応	98.1%	211	—	—	—	—
紅斑	97.2%	209	96.9%	154	96.3%	154
浮腫	49.3%	106	75.5%	120	63.1%	101
糜爛/潰瘍	47.9%	103	62.3%	99	52.5%	84
湿潤/滲出	21.6%	45	50.9%	81	39.4%	63
落屑/乾燥	92.6%	199	92.5%	147	88.1%	141
痂皮	78.6%	169	93.7%	149	84.4%	135

参考文献：Expert Opin Pharmacother 12: 451-461, 2011、J Am Acad Dermatol 62: 582-590, 2010

以上より、5%製剤と低濃度製剤では、どちらかの製剤が有効性及び安全性の両面で圧倒的に優れているわけではなく、米国においては、個々の有害事象の発現頻度や病変面積に応じ、又は塗布遵守状況や塗布期間を考慮し、医師や患者の意向によりそれぞれの製剤が使い分けられていると考えられる。

国内においても、個々の状況に応じて使用する製剤を選択することは有用であるが、一方、「病変面積が 25cm²を超えるような患者はほとんどいない、あるいは少ない」との皮膚科専門

機構は、海外における本薬の低濃度製剤の開発状況について確認した。今後も海外の開発状況、及び製造販売後調査等における 5%製剤の安全性情報を収集・分析し、必要に応じてより低濃度の製剤の開発について検討していくことが望ましいと考える。

申請者は、本薬の使用実態下における有効性及び安全性情報の収集を目的として、表 22 に示す製造販売後調査の実施を計画している。

目的	使用実態下における副作用の発生状況の把握 安全性及び有効性に影響を与えと考えられる要因の検討
調査方法	中央登録方式
調査予定例数	500 例（安全性解析対象例）
対象	日光角化症患者（顔面又は禿頭部）
調査実施予定期間	調査期間：3 年 5 ヶ月間、登録期間：2 年 9 ヶ月間
観察期間	投与・観察期間：20 週間（最長）
主な調査項目	・患者背景（皮膚分類、塗布対象部位等を含む） ・本薬の使用状況 ・併用薬、併用療法 ・安全性（有害事象等） ・有効性（病変の個数・大きさ〈長径〉等）

- ・ 潜在性病変の治療途中の顕在化
- ・ 休薬例について、休薬に至った患者割合、休薬時点での塗布部位の状態、休薬期間等
- ・ 再発率

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

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1 及び 5.3.5.1.18）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、顔面及び禿頭部の日光角化症に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項について、専門協議での議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 10 月 19 日

I. 申請品目

[販 売 名] ベセルナクリーム 5%
[一 般 名] イミキモド
[申 請 者 名] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 2 月 25 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、MTD3932A21 試験において、主要評価項目である経過観察終了時の塗布部位における日光角化症病変の完全消失率は、週 2 回群及び週 3 回群ともに基剤群に対して有意に高い値を示したこと、また、後観察期において週 3 回群では再発例が認められなかったことから、本薬の有効性は示されたと考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

(2) 安全性について

機構は、MTD3932A21 試験における有害事象は、多くが塗布部位に関連する局所の事象であり（表 5）、週 3 回群では週 2 回群と比べて程度が重度である有害事象の発現率が高い傾向等も認められたが、塗布部位局所の有害事象のほとんどが経過観察期で処置を行うことなく回復していることを考慮すると、週 3 回群も含めて本薬の安全性は許容可能と考えた。ただし、塗布部位局所で発現する有害事象の程度等に応じて本薬の塗布を休薬・中止するよう、適切に注意喚起する必要があると考えた。

以上の機構の判断について、専門委員より以下のような意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ MTD3932A21 試験の安全性の結果に加え、尖圭コンジローマ患者に塗布した時の有害事象を勘案すれば、日光角化症患者に対して本薬を塗布した際の安全性は許容可能である。

(3) 効能・効果について

機構は、本薬の治療対象となる病変数について、約 2/3 の症例が単発病変であった MTD3932A21 試験において本薬の有効性は示され、安全性は許容可能と考えられることから、単発病変を本薬の適応に含めることは可能と考えた。一方、MTD3932A21 試験における週 3 回群の完全消失率は、単発病変で 65.9% (27/41 例) であるのに対し、2 個以上の多発病変では 40.9%

(9/22 例) と低い傾向が認められたが、基剤群の完全消失率は単発病変で 20.0% (7/35 例)、2 個以上の多発病変では 12.5% (3/24 例) に留まり、また、海外試験成績も参考にすると、本邦においても多発病変に対する本薬の有効性は期待できると考えた。

禿頭部の病変については、MTD3932A21 試験では少数例であるものの含まれており、週 2 回群及び週 3 回群で完全消失例が認められていることに加え、海外試験成績も踏まえ、禿頭部について本薬の有効性は期待できると考えた。安全性についても、局所皮膚反応の発現率は表 17 に示したとおり週 3 回群の顔面と禿頭部で大きな違いは認められていないことから、本薬の投与対象となる病変部位に禿頭部を含めることは可能と考えた。ただし、顔面又は禿頭部以外の病変に対しては、国内で臨床試験が実施されておらず、海外でも探索的な検討のみで効能・効果は有していないことから、本邦においても同様に顔面又は禿頭部以外の病変については治療対象に含むのは困難と考えた。

なお、日光角化症では真皮内浸潤性の有棘細胞癌への進展が問題とされるが、申請者は、そのような病変に対しては早期かつ確実な除去が必要であることから外科切除を優先すべきで本薬の投与対象から除外する必要があるとし、＜効能・効果に関連する使用上の注意＞において注意喚起をすることとしている。機構は、申請者の対応は妥当と考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から以下のような意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ 完全消失率は週 3 回群で単発病変が 65.9% (27/41 例) と、多発病変の 40.9% (9/22 例) より明らかに高く、また、顔面は外科的手法をできれば避けたい部位であり、このような点を考慮すれば単発病変であっても本薬の適応範囲に含めるべきである。また、多発病変については、完全消失率は単発病変に比べれば低い、基剤群の多発病変の完全消失率が 12.5% (3/24 例) であったことと比較すれば明らかに高く有効性が期待できる。したがって、本薬の治療対象となる病変数を制限する必要はないと考える。
- ・ MTD3932A21 試験では組入れ患者の約 2/3 が単発病変を有する患者であったが、多発病変に対する本薬の有効性が期待できるならば、治療対象となる病変数は制限しないことが適当と考える。
- ・ 顔面に日光角化症が多発する場合、顔面病変のすべてを外科的に切除することは困難な場合があり、多発性病変に対して外科的治療以外の治療法が必要とされていると考える。
- ・ 男性において顔面（前額部やこめかみ）と禿頭部の間の境界がはっきりしない場合には、正確な部位の判断がつきにくいところもあり、海外試験の局所皮膚反応の発現率は週 3 回群の顔面と禿頭部で大きな違いがないことから、禿頭部を病変部位に含めることは可能と考える。

以上を踏まえ、機構は、本薬の【効能・効果】及び＜効能・効果に関連する使用上の注意＞について、以下のように設定するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【効能・効果】

日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

(4) 用法・用量について

機構は、MTD3932A21 試験の主要評価項目に関して、週 2 回群及び週 3 回群ともに基剤群に対する優越性が示され、さらに週 3 回群では週 2 回群に対する優越性も示されていること、また、安全性は週 3 回群も含めて許容可能と考えることから、本邦の日光角化症患者に対する用法として週 3 回 4 週間塗布とし、さらに効果不十分の場合は 4 週間休薬後に再度 4 週間塗布するとの設定は受入れ可能と考えた。その他、審査報告 (1) の用法・用量の項の各項に示したように、「本薬の濃度」について 5%が適切とする申請者の考察は受入れ可能と考え、「本薬の塗布量」について、対象となる病変面積として 1 包で塗布が可能な 25cm^2 までとするよう、その目安を情報提供することが適切と考えた。なお、米国では日光角化症に対して本薬の 3.75%及び 2.5%製剤が開発されていることから、今後も海外の開発状況、及び製造販売後調査等における 5%製剤の安全性情報を収集・分析し、必要に応じてより低濃度の製剤の開発について検討していくことが望ましいと考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から以下のような意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ 本薬は 1 回使い切りの製剤であるため、1 回の使用毎に新しく袋を開けて塗布するよう指導すべきである。

以上を踏まえ、機構は、本薬の【用法・用量】及び<用法・用量に関連する使用上の注意>について、以下のように設定するよう申請者に求めたところ、適切に対応され、また、上記の専門委員の意見に関しては患者向け資材において情報提供されていたため、機構はこれを了承した。

【用法・用量】

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ・ 本剤塗布後約 8 時間を目安に必ず洗い流すこと。
- ・ 本剤の連日塗布を避け、例えば月・水・金、あるいは火・木・土の週 3 回塗布とすること。
- ・ 本剤は、治療部位 (25cm^2 までを目安) に最大 1 包塗り、クリームが見えなくなるまです

り込むこと。

- ・ 4 週間休薬後に効果不十分のため 4 週間の追加塗布及び経過観察を行った後にも効果が認められない場合は、さらなる本剤の塗布は行わずに他の適切な治療に切り替えること。

(5) 製造販売後調査等について

機構は、申請者の提示した製造販売後調査の実施計画骨子(案)(表 22)に関して、MTD3932A21 試験では患者数が限られていた禿頭部の病変については、一定例数以上の使用成績を集積することが望ましいと考えた。その他、「潜在性病変の治療途中の顕在化とその転帰」、「休薬例について、休薬に至った患者割合、休薬時点での塗布部位の状態、休薬期間、等」及び「再発率と有棘細胞癌の発現の有無」について、情報収集することが望ましいと考えた。

以上の機構の判断は専門委員から概ね支持されたが、再発率の調査に関しては、調査項目として設定することは同意するが、例えば再発が軽度の患者は来院しない可能性もあることから、調査が困難になる可能性も考えられ、追跡可能症例に対して実施することでどうか等の意見が出された。

機構は、以上の専門委員の意見も踏まえ、製造販売後調査計画を検討するよう申請者に求めたところ、表 23 に示す製造販売後調査計画骨子(案)が提出されたため、機構はこれを了承した。

<表 23 使用成績調査計画骨子(案)>

目的	使用実態下における副作用の発生状況の把握 安全性及び有効性に影響を与えられとされる要因の検討
調査方法	中央登録方式
調査予定例数	500 例(安全性解析対象例)(そのうち、禿頭部に病変を有する患者として 25 例以上)
対象	日光角化症患者(顔面又は禿頭部)
調査実施予定期間	調査期間: 3 年 5 ヶ月間、登録期間: 1 年 8 ヶ月間
観察期間	投与・観察期間: 20 週間(最長) 後観察期間: 病変消失確認後 12 ヶ月間(最長)
主な調査項目	・ 患者背景(皮膚分類、塗布対象部位等を含む) ・ 本薬の使用状況 ・ 併用薬、併用療法 ・ 安全性(有害事象等) ・ 有害事象により休薬に至った割合、塗布部位の有害事象の内容、休薬期間等 ・ 有効性(消失率、病変の個数・大きさ(長径)、再発率、有棘細胞癌の発現率等) ・ 潜在性病変の治療途中の顕在化とその転帰

Ⅲ. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行又は表番号	改訂前	改訂後
5	15	病変部位の皮膚角化細胞に対しても	病変部位の異型角化細胞に対しても
21	7	完全消失率は単発病変で 20.0% (9/45 例)、2 個以上の多発病変では 7.1% (1/14 例) に留まり	完全消失率は単発病変で 20.0% (7/35 例)、2 個以上の多発病変では 12.5% (3/24 例) に留まり
27	表 21	1444-IMI/1446-IMI 併合解析における局所皮膚反応の「湿潤/滲出」の症例数: 45	1444-IMI/1446-IMI 併合解析における局所皮膚反応の「湿潤/滲出」の症例数: 45 ^{a)} (表 21 下に脚注追加: a) 208 例対象)
27	表 21	GW01-0702/GW01-0704 併合解析における 3.75% 製剤の症例数: (160 例)	GW01-0702/GW01-0704 併合解析における 3.75% 製剤の症例数: (160 例) ^{b)} (表 21 下に脚注追加: b) 局所皮膚反応は 159 例対象)

(下線部変更、追加)

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本薬を承認して差し支えないと判断する。本申請は既承認の効能・効果とは異質の効能・効果を追加する新効能・新用量医薬品としての申請であるため、再審査期間は4年とすることが適当と判断する。

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

(下線部追加)

【用法・用量】 尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）

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

日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）

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

(下線部追加)