ワイキャンス外用液０．７１％に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
鳥居薬品株式会社に帰属するものであり、当該情報を
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

鳥居薬品株式会社

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び
添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

鳥居薬品株式会社

1.5 の略号及び用語の定義一覧

略号	
E. coli	*Escherichia coli*（大腸菌）
FAS	full analysis set（最大の解析対象集団）
GLP	Good Laboratory Practice（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）
hERG	human ether-à-go-go-related gene（ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子）
IC_{50}	median inhibitory concentration（50%阻害濃度）
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
LSR	local skin reaction（局所皮膚反応）
MC 病変	molluscum contagiosum lesion（伝染性軟属腫病変）
PK	pharmacokinetics（薬物動態）
PP1	serine/threonine protein phosphatase type 1（セリン・スレオニンタンパク質ホスファターゼ 1 型）
PP2A	serine/threonine protein phosphatase type 2A（セリン・スレオニンタンパク質ホスファターゼ 2A 型）
S. typhimurium	*Salmonella typhimurium*（ネズミチフス菌）
TEAE	treatment emergent adverse event（試験治療下に発現した有害事象）

用語の定義	
TO-208	日本における TO-208 の原薬及び製剤の開発コード
Verrica 社	Verrica Pharmaceuticals, Inc.
YCANTH®（VP-102）	TO-208 の米国における製品名（開発コード）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 伝染性軟属腫の社会的背景と疫学

伝染性軟属腫は、ポックスウイルス科に属する伝染性軟属腫ウイルスが表皮角化細胞に感染して引き起こされるウイルス性皮膚感染症である[1),2)]。伝染性軟属腫は、ウイルス感染力が強く、主に小児が罹患する疾患であり、世界中で蔓延している。伝染性軟属腫は、自家接種及び伝染性軟属腫患者との直接的接触により人から人へと容易に感染が拡散する。また、タオル、衣類、玩具等の物への接触を通じてウイルスが感染することもある。感染したウイルスは表皮角化細胞内で増殖するとともに封入体が形成され、角化細胞の増殖を誘導し、丘疹を形成する[1)]。伝染性軟属腫は、直径 1～4 mm の小さな肌色の丘疹及び小水疱性丘疹を形成し、多くの場合、中心部に臍窩又は陥凹が認められ、外見が水様光沢を帯びてみえることから俗に“みずいぼ”と呼ばれ、小児では四肢や体幹に多発する[2), 3), 4)]。伝染性軟属腫病変（molluscum contagiosum lesion、以下「MC 病変」）は、そう痒や刺激又は炎症を生じることがあり、隆起をつついたり、引っかいたりすると、感染の拡大、二次的な細菌感染又は瘢痕を生じることがある。アトピー性皮膚炎に合併した伝染性軟属腫では、これらの症状が生じる傾向が強いとされ、掻破等による皮膚のバリア機能の障害が関与していると考えられる[1)]。

大部分の免疫正常者では、MC 病変は最終的に自然消褪するが、治療を受けなければ感染は数年間持続する。その罹病期間の平均値は 13 ヵ月であり、25%の小児では 18 ヵ月後も病変が認められる[5)]。この期間には兄弟姉妹や友人に拡散するだけでなく、近接する部位にも病変が新たに発現することから、親の不安や患児の社会性確立における困難が生じ、生活の質にも悪影響を及ぼすことが明らかになっている[5)]。

国内では、小野らの兵庫県における皮膚病サーベイランスによると、伝染性軟属腫の年間受診件数は約 100 万人と推計され[6)]、横山らの疫学調査では、伝染性軟属腫患者の男女比は 1 : 0.95 であり、その発症年齢は 3 歳をピークとして 0～9 歳が 94.0%を占めている[7)]。伝染性軟属腫の多発期は 6～7 月であり、プール利用時に感染する機会が多いとされている[7)]。また、米国では、14 歳までの小児の伝染性軟属腫罹患率が最も高く、年間 1,000 人あたり 12～14 件と推定され、約 600 万人の伝染性軟属腫患者がいると報告されている[8)]。

1.5.2 伝染性軟属腫に対する治療

日本において伝染性軟属腫に対する治療薬として承認を受けた製品はない。伝染性軟属腫に対する治療として、摘除法、液体窒素凍結療法、レチノイン酸クリーム、腐食剤、局所免疫療法薬（イミキモド等）や非標準的な方法により配合された様々な純度、処方及び含量のカンタリジン含有製剤等、様々な治療方法を医師は実施している[4)]。病変部を専用ピンセット等で直接つまみ取る摘除法は、早くて確実な方法であり、従来から最も一般的に行われている方法である。しかし、前処置なしに施行した場合激しい疼痛が生じ、局所麻酔テープで疼痛が緩和されるものの、泣いて抵抗する患児から複数の摘除を行うことは、患児やその家族だけではなく医師にとっても心理的な負担が大きい。

1.5.3 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

カンタリジン含有製剤は、米国において伝染性軟属腫、尋常性疣贅及び性器疣贅等の複数の皮膚症状の治療に対して数十年間にわたり広く使用されているが、医薬品有効成分の品質規格又は標準処方は確立されていない。そのうえ、承認を得た信頼性のある製造業者が存在しないことから、製剤の調製、試験、保管又は塗布が不適切に行われる可能性があり、その結果、カンタリジンの水疱形成作用にバラツキを引き起こし得る。こうしたバラツキがあると十分な治療が行えず、また、適切に安全性を評価するに足る情報を得ることも難しい可能性がある。このようなカンタリジン含有製剤の米国での状況を改善するために、米国の製薬会社である Verrica Pharmaceuticals, Inc.（以下「Verrica 社」）は、0.7 w/v%カンタリジン含有製剤 VP-102 を開発した。VP-102 は、複数回の使用による交差汚染及び濃度変化の可能性を最小限に抑えるために、単回使用のアプリケータの形態で製造される。VP-102 は、[redacted]また、手術用マーカーとして一般的に使用される色素のメチルロザリニン塩化物（以下「ゲンチアナバイオレット」）を含有しているため、治療した病変と未治療の病変の識別が容易になる。さらに、本剤の安全性を確保し、経口摂取の可能性を抑えるために、経口抑止剤である安息香酸デナトニウムを配合した製剤である。

現在、VP-102（製品名：YCANTH®）は、伝染性軟属腫を適応症として米国で承認され上市されている。また、尋常性疣贅及び性器疣贅を適応症として米国で Verrica 社が開発中である。

日本では、鳥居薬品株式会社が Verrica 社とライセンス契約を締結し、TO-208 として 0.7 w/v%カンタリジン含有製剤の日本国内での開発を行うこととした。なお、TO-208 の開発にあたり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構と対面助言を実施し、色素のゲンチアナバイオレットを除いた製剤組成の TO-208 を開発することとした。

1.5.4 品質に関する試験

TO-208 原薬の安定性試験は、[redacted]にて実施している。

TO-208 原薬の安定性試験は、ICH ガイドライン「Q1A（R2）Stability Testing of New Drug Substances and Products」に基づき、長期保存試験（25°C、60%RH）及び加速試験（40°C、75%RH）を実施し、基準ロット（パイロットスケール）にて長期保存試験で 60 箇月間、加速試験で 6 箇月間安定であった。この結果より、TO-208 原薬のリテスト期間を室温で 60 箇月と設定した。また、基準ロット（商業スケール）の安定性試験は 20[redacted]年[redacted]月より開始し、長期保存試験で 60 箇月間、加速試験で 6 箇月間安定であった。

TO-208 の安定性試験は、[redacted]及び[redacted]にて実施している。

TO-208 の安定性試験は、ICH ガイドライン「Q1A（R2）Stability Testing of New Drug Substances and Products」に基づき、長期保存試験（25°C、60%RH）及び加速試験（40°C、75%RH）を[redacted]にて実施している。長期保存試験は 20[redacted]年[redacted]月（[redacted]ロット）及び 20[redacted]年[redacted]月（[redacted]ロット）より開始した。製剤は長期保存試験で 30 箇月まで、加速試験で 6 箇月間の安定性が確認されている。また、平成 9 年 5 月 28 日付薬審第 422 号「新原薬及び新製剤の光安定性試験

ガイドラインについて」に基づき、苛酷試験（光）を[redacted]にて20[redacted]年[redacted]月に実施した。一次包装品（アンプル充填品）及び二次包装品（アプリケーター品）は光に不安定であり、粘度の低下が認められたが、三次包装品（紙箱包装品）は光に安定であった。TO-208 の有効期間は加速試験の結果及び長期保存試験の途中経過に基づき、製剤の有効期間を室温で 30 箇月と設定した。なお、長期保存試験は継続中である。

1.5.5 非臨床試験の概略

1.5.5.1 薬理試験

1.5.5.1.1 薬理試験

カンタリジンは水疱形成剤として機能し、皮膚に局所適用した場合、水疱形成という薬力学的反応を引き起こす。この重要な薬力学的反応である水疱（適用部位の水疱）形成は、Verrica 社が実施した臨床試験において、VP-102 を投与した被験者の 95%以上で認められている。したがって、Verrica 社は、VP-102 又はカンタリジンを用いた非臨床の効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験を実施していない。

カンタリジンの外用による皮膚の薬力学的反応（棘融解、免疫刺激活性及び水疱形成を含む）に関与する細胞及び分子レベルの機序は、以下に要約した機序と MC 病変の治療との関連性がまだ解明されていないため、現時点では不明であると考えられる。

正常皮膚における実験結果から、カンタリジンを局所適用した場合、中性セリンプロテアーゼの局所活性化により表皮構造の維持に重要な役割を果たす細胞内表皮デスモソームの破壊が生じ、表皮構造が破壊されることで塗布部位に水疱が形成される可能性がある [9]。現時点で証明されてはいないが、カンタリジンを伝染性軟属腫病巣に適用した場合、病巣下にある表皮が水疱を形成し、病巣の皮膚が剥がれ落ち、その結果ウイルス感染組織が除去されると考えられている。さらに、カンタリジンによる水疱形成は、急性炎症細胞浸潤及び可溶性炎症メディエーターと関連していることから [10]、この局所炎症応答は、ウイルス免疫応答を促進し、TO-208 を投与した患者における作用機序の一部と推察される。

1.5.5.1.2 安全性薬理試験

Verrica 社は安全性薬理試験として、hERG を安定的に発現するほ乳類細胞を用いて、hERG チャネル電流に対するカンタリジンの濃度反応性を評価した *in vitro* 試験を GLP に準拠して実施した（試験番号：[redacted]）。具体的には、生理的温度に近い温度での hERG チャネル電流に対するカンタリジンの阻害効果を検討した。

カンタリジンは、セリン／スレオニンタンパク質ホスファターゼ 1 型（PP1）及び 2A 型（PP2A）の機能を阻害することが示されている。PP1 及び PP2A は、細胞シグナル伝達、カルシウム調節及び心収縮・弛緩等、心臓の機能に関与する主要な因子である。公表文献中には、カンタリジンの心血管系に対する影響を評価した研究がいくつかある。*In vitro* の結合試験で、カンタリジンは精製 PP2A の触媒サブユニットに結合する（IC_{50} = 32 ng/mL; 160 nM）が [11]、ホモジナイズしたヒト心臓組織由来の原形を保ったホスファターゼへの結合は弱い（IC_{50} = 600 ng/mL; 3 µM）ことが示されている [12]。カンタリジンの心臓の変時及び変力作用に対する作用も *in vitro* で試験されてい

る。臓器提供候補者又は同所性心臓移植患者から得られた単離ヒト右心室肉柱では、100 μM 未満の濃度ではカンタリジンの変力作用は認められなかった[12]。モルモットの乳頭筋分節及び自発拍動している右心房細胞において、カンタリジンの心臓の変時及び変力作用に対する作用は、3 μM 未満の濃度で認められず、心臓の総リン酸化タンパク質のリン酸化総量は、10 μM 未満の濃度で変化は認められなかった[13]。VP-102 の局所適用ではカンタリジンの吸収はごくわずかであるため、VP-102 投与後の PP2A 阻害に関連した心血管系への有害作用の懸念はごくわずかである。

心血管系機能に対するカンタリジンの作用も *in vivo* で評価されてきた。カンタリジンを静脈内に単回投与したウサギにおいて、心機能、心筋組織及び生存に対する用量依存性の作用が評価された[14]。高用量のカンタリジン（1.3～1.9 mg/kg）では、ST 低下、致死的な心室性不整脈、死亡が認められたが、低用量のカンタリジン（0.6～1.1 mg/kg）では、対照動物と比較して、目立った心電図変化や生存率の差は認められなかった。さらに、剖検後の組織学的検査から、低用量のカンタリジンは対照と比較して、筋原線維の破壊、ミトコンドリアの膨張、クロマチンの凝集を増加させないことが明らかになった。この試験で全身曝露は評価されなかったが、静脈内投与によるカンタリジンの最低用量（0.6 mg/kg）でも、TO-208/VP-102 の局所投与で検出された最大濃度（3.432 ng/mL）よりはるかに高い血中濃度である。したがって、VP-102 の局所投与で達成可能なカンタリジンの血中濃度では、治療された患者の心臓血管系に対する薬理学的副作用の可能性はほとんどない。

公表文献には、ICH S7A ガイダンスで推奨されているカンタリジンの単回経皮投与による心血管系、中枢神経系及び呼吸機能への作用を検討した *in vivo* 試験はない。一方、*in vitro* 試験系及び経口又は非経口投与による *in vivo* 試験系を用いたカンタリジンの中枢神経系、心血管系、腎機能及び平滑筋機能を含む重要な臓器系への有害作用の可能性については、既に公表されている[12),13),14),15),16),17),18)]。

1.5.5.2 薬物動態試験

Verrica 社は VP-102 及びカンタリジンのいずれについても非臨床薬物動態試験を実施していない。カンタリジンの吸収、分布及び排泄については、公表文献にある情報に基づいて、2.6.4 項に詳細を要約している。査読を受けた文献に基づくカンタリジンの吸収、分布及び排泄に関する情報は、https://pubchem.ncbi nlm nih.gov で閲覧可能な Hazardous Substances Data Bank に掲載されている[19]。VP-102 の局所適用によるカンタリジンの全身循環血中レベルはごくわずかであるため、Verrica 社は、VP-102 の承認申請のために代謝試験は必要ないと判断し、実施していない。2024 年 7 月に、新たに公表された文献では、カンタリジンをマウスに経口投与した場合、肝臓中及び尿中に生体内アミノ酸との結合体が検出されることが報告されている[20]。公表文献中に、カンタリジンのヒトにおける *in vitro* 代謝に関する情報がなかったことから、日本国内の承認申請にあたり、当社は、ヒト肝ミクロソーム及び凍結ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験を実施した（試験番号：[redacted]、参考資料）。

一般に、カンタリジンは消化管から吸収され、限られた程度ではあるが皮膚からも吸収される[19]。公表文献では、経皮投与後の吸収を評価した試験は確認されていないが、ラット及びイヌにカンタリジンを経口投与した時の吸収については過去に報告されている[21),22)]。^{3}H 標識カンタリジ

ンを経口又は腹腔内投与した時の薬物動態については過去に報告されている[19),23)]。

1.5.5.3 毒性試験

Verrica 社は、VP-102 及びカンタリジンについて、単回及び反復投与毒性試験を実施していない。外用剤として使用されるカンタリジンの安全性プロファイルは、動物試験だけでなく、患者での使用実績からも十分に確立されている。公表されている試験は必ずしも毒性評価を目的として実施されたものではないが、カンタリジンの局所及び全身への影響を適切に評価できるようデザインされたものである。

カンタリジンを皮膚へ局所塗布した際の影響は、マウス（用量範囲：2.5～125 µg）又はラット（用量範囲：25～1,600 µg）を用いた 4 試験で評価されている[24),25),26),27)]。カンタリジンの経口投与後の毒性は、ラット（0.1 及び 6.9 mg/kg）及びウサギ（20 mg/kg）を用いて評価した[15),21),28)]。カンタリジンの静脈内投与時の影響は、ウサギ（0.6～1.9 mg/kg）及びイヌ（34 µg/kg）を用いた 3 試験で評価されている[14),22),29)]。カンタリジンの腹腔内投与時の影響は、マウス（1～62.5 mg/kg の用量範囲で複数の試験を実施）及びラット（36.36 mg/kg）を用いた 6 試験で評価されている[30),31),32),33),34)]。

Verrica 社は、以下のカンタリジンの GLP 適用 *in vitro* 遺伝毒性試験を実施した。

細菌を用いた復帰突然変異試験（試験番号：[redacted]）では、ヒスチジン要求性変異株であるネズミチフス菌（*S. typhimurium*）TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びにトリプトファン要求性変異株である大腸菌（*E. coli*）WP2 *uvr*A を用い、代謝活性化系の存在下及び非存在下で、カンタリジンの復帰突然変異誘発能を検討することにより、その変異原性を評価した。予備毒性試験の結果より、復帰突然変異試験の最高用量は 5,000 µg/plate とした。

ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験（試験番号：[redacted]）では、ヒト末梢血リンパ球を用い、代謝活性化系の存在下及び非存在下で、カンタリジンが染色体の構造異常を誘発する可能性を評価した。しかし、ICH S2 (R1) ガイダンスに記載された有効な試験法の基準に従った適切な染色体の評価ができなかったため、試験を中止した。

ほ乳類細胞を用いた小核試験（試験番号：[redacted]）では、カンタリジンの染色体異常誘発能を評価した。具体的には、代謝活性化系の存在下及び非存在下において、カンタリジンがヒトリンパ芽球 TK6 細胞に小核を誘発する可能性を評価した。

なお、Verrica 社は、がん原性試験及び生殖発生毒性試験を実施していない。

1.5.6 臨床試験の概略

1.5.6.1 独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの助言

日本における臨床試験の実施に際しては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と 20[redacted]年[redacted]月に[redacted]相談を行い、その助言を踏まえて臨床試験を実施した。

治験相談番号：[redacted]
対面助言区分：[redacted]相談[redacted]
相談実施年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
相談記録：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日薬機審長発第[redacted]号

対面助言の結果を踏まえ、日本人を対象とした[redacted]第 III 相臨床試験を実施するとともに、臨床薬理試験を実施することとした。また、医薬品製造販売承認申請時の臨床データパッケージとして、日本における臨床試験成績を評価資料とすることに加え、米国で Verrica 社により実施された 3 試験の臨床試験成績を参考資料として提出することについて、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と当社の間で合意された。

1.5.6.2 国内の臨床試験

1.5.6.2.1 TO-208 第 III 相臨床試験（208-3-1 試験）

(1) 試験の概略

本試験は、プラセボ対照二重盲検による検証試験（第 1 部）とその後のオープンラベルによる継続投与試験（第 2 部）から構成された。第 1 部では、2 歳以上の MC 病変を有する患者を対象として、TO-208 又はプラセボを 21 日ごとに 1 回、最大 4 回投与した際の有効性及び安全性を検討した。第 2 部では、第 1 部に参加した被験者のうち、Visit 7（Day 85、検証試験完了時）の皮膚検査で治療可能な伝染性軟属腫の残存病変を有すると診断された被験者を対象として、TO-208 を更に最大 4 回継続投与した際の有効性及び安全性を検討した。第 1 部の安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団（full analysis set、以下「FAS」）は、TO-208 群 148 例、プラセボ群 155 例であった。第 2 部の有効性解析対象集団は、TO-208 開始群 60 例、プラセボ開始群 108 例であった。

(2) 有効性

本試験の主要評価項目である、第 1 部の検証試験完了時評価である Visit 7（Day 85）における、すべての治療可能な MC 病変（治験薬塗布開始前及び Visit 2（Day 1）以降、新たに発現した治療可能な病変）の完全消失が認められた被験者の割合は、FAS による解析において、TO-208 群 50.0%（74 / 148 例）［95%信頼区間 : 41.68, 58.32］、プラセボ群 23.2%（36 / 155 例）［95%信頼区間：16.83, 30.68］であり、TO-208 群はプラセボ群と比較して高く、統計学的に有意な差が認められ（$p < 0.001$）、TO-208 のプラセボに対する優越性が検証された。また、重要な副次評価項目である、Visit 7 におけるすべての治療可能な MC 病変の減少率の平均値は、TO-208 群 87.48%、プラセボ群 42.75%であり、TO-208 群はプラセボ群と比較して高く、統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）。その他の副次評価項目においても、Children's Dermatology Life Quality Index の総スコアを除き TO-208 群はプラセボ群と比較して、塗布群間で統計学的に有意な差が認められ、主要評価項目の結果を裏付ける結果であった。

全期間（第 1 部及び第 2 部）の副次評価項目では、TO-208 開始群において有効性が認められ、第 1 部（TO-208 を最大 4 回塗布）に継続して更に最大 4 回、最大計 8 回まで塗布することにより治療効果が継続することが示唆された。プラセボ開始群では第 2 部から TO-208 の塗布を開始し最大 4 回塗布による TO-208 の有効性が示唆された。

(3) 安全性

本試験において、死亡又は重篤な副作用は認められなかった。第 1 部の副作用の発現率は、

TO-208 群 99.3%、プラセボ群 69.0%であり、第 1 部の TO-208 群の副作用の重症度は、軽度：23.6%、中等度：56.1%、高度：19.6%であった。第 1 部の TO-208 群において、5%以上発現した副作用は、いずれも TO-208 塗布に伴う予期された局所皮膚反応（local skin reaction、以下「LSR」）であり、適用部位小水疱、適用部位痂皮、適用部位紅斑、適用部位疼痛、適用部位そう痒感、適用部位びらん、適用部位変色、適用部位皮膚剥脱、適用部位浮腫、適用部位乾燥、適用部位腫脹、適用部位瘢痕であった。

また、全期間の副作用の発現率は、TO-208 開始群及びプラセボ開始群とも 100%であり、全期間の TO-208 開始群の副作用の重症度は、軽度：23.6%、中等度：56.1%、高度：20.3%であった。全期間の TO-208 開始群において、5%以上発現した副作用は、いずれも TO-208 塗布に伴う LSR であり、その順位は、第 1 部の TO-208 群の順位と同一であった。

1.5.6.2.2 TO-208 臨床薬理試験（208-1-1 試験）

(1) 試験の概略

2～15 歳の MC 病変を有する患者 16 例を対象として、TO-208 を 21 日ごとに 1 回、最大 4 回投与、TO-208 の初回塗布前、塗布 2 時間後及び 24 時間後における、血漿中薬物濃度、安全性及び有効性を検討した。

(2) 血漿中薬物濃度

血漿中薬物濃度測定のために、治験薬塗布が開始された全例で TO-208 の初回塗布前、塗布 2 時間後及び 24 時間後の採血を完了した。血漿中にカンタリジン（未変化体）が検出された被験者は、16 例のうち 2 例（いずれも治験薬初回塗布 2 時間後）であった。いずれもカンタリジン濃度は定量下限（2.500 ng/mL）付近の値（3.432 ng/mL 及び 3.278 ng/mL）であり、治験薬初回塗布 24 時間後では定量下限未満であった。その他の 14 例の被験者は、いずれの血漿検体においてもカンタリジン濃度は定量下限未満であった。

以上の結果から、2～15 歳の伝染性軟属腫を有する患者に TO-208 を塗布した際の全身曝露はごくわずかであることが示された。

(3) 安全性

死亡例はなく、重篤な有害事象、治験薬の塗布中止に至った試験治療下に発現した有害事象（treatment-emergent adverse event、以下「TEAE」）及び治験薬の休薬に至った副作用は認められず、LSR 以外に、特段の留意を必要とする事象は示唆されなかった。

TO-208 の TEAE 及び副作用発現率は 100%であった。発現した副作用の大半は予期された LSR であり、重症度は高度であった適用部位小水疱の 1 件を除き、軽度又は中等度であり、未回復ではあるが医学的に追跡調査不要と判断された事象を除き、無治療又は治療により回復又は軽快した。

(4) 有効性

すべての治療可能な MC 病変（治験薬塗布開始前及び Visit 2 以降、新たに発現した治療可能な病変）の完全消失が認められた被験者の割合は、FAS において、Visit 4（Day 22）では 0.0%（0 / 16 例）、Visit 5（Day 43）では 18.8%（3 / 16 例）、Visit 6（Day 64）では 61.5%（8 / 13 例）、

Visit 7（Day 85）では 20.0%（1 / 5 例）であった。治験期間を通して、Visit 7 までにすべての治療可能な MC 病変が完全消失しなかった被験者は、16 例中 4 例であった。

1.5.6.3 海外の臨床試験

1.5.6.3.1 VP-102 第 III 相臨床試験（VP-102-101 試験、VP-102-102 試験）

(1) 試験の概略

2 歳以上の MC 病変を有する患者を対象とした 2 つの第 III 相臨床試験（VP-102-101 試験、VP-102-102 試験）は、多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検比較試験であった。試験の目的は、VP-102 を 21 日ごとに 1 回、治療可能な病変に最大 4 回塗布した時の有効性及び安全性を評価することであった。VP-102-101 試験の ITT Population は、VP-102 塗布群 : 160 例、プラセボ群 106 例、VP-102-102 試験の ITT Population は、VP-102 塗布群：150 例、プラセボ群 112 例であった。

(2) 有効性

VP-102-101 試験及び VP-102-102 試験における、Day 84（Week 12）ですべての治療可能な MC 病変が完全消失した被験者の割合は、VP-102 群でプラセボ群と比較して有意に高値であり、VP-102 のプラセボに対する優越性が検証された。Day 84（Week 12）におけるすべての治療可能な MC 病変の減少率の平均値は、VP-102 群でプラセボ群と比較して有意に低値であった。さらに、Week 3、Week 6、Week 9（Day 21、Day 42、Day 63）における、すべての治療可能な MC 病変の完全消失が認められた被験者の割合は、VP-102 群は Week 6 以降でプラセボ群と比較して有意に高値を示した。Week 6 以降 Week 12 まで継続して、VP-102 群とプラセボ群の塗布群間で統計学的に有意な差が認められた。

(3) 安全性

死亡はなく、VP-102 で治療を受けた被験者において重篤な有害事象は報告されなかった。また両試験で塗布中止に至った TEAE の発現率は低かった（VP-102-101 試験で 3%、VP-102-102 試験で 1%）。これらの第 III 相臨床試験で最も多く報告された TEAE は、軽度又は中等度の LSR であった。LSR は、VP-102 の医薬品有効成分であるカンタリジンに関連したよく知られた可逆性の予測される皮膚反応であり、VP-102 第 II 相臨床試験（VP-102-103 試験）及び以前の 0.7% カンタリジン含有製剤を用いた過去の試験と一致した。VP-102-101 試験及び VP-102-102 試験の結果から、VP-102 の安全性及び忍容性が確認された。

1.5.6.3.2 VP-102 第 II 相臨床試験（VP-102-103 試験）

(1) 試験の概略

VP-102-103 試験は、伝染性軟属腫を有する患者（2 歳以上）を対象とした VP-102 の安全性、有効性及び全身曝露を評価する第 II 相オープンラベル試験であった。本試験の主要目的は、最大使用条件（21 個以上の病変治療）下において VP-102 専用アプリケータを用いて 24 時間局所塗布した時の血漿中のカンタリジン濃度を評価することであった。本試験では、被験者を薬物動態（pharmacokinetics、以下「PK」）測定群 17 例及び PK 未測定群 16 例の 2 群に登録した。PK 測定群の被験者はベースライン来院時に 21 個以上の病変を有する者、PK 未測定群の被験者

は 1～20 個の病変を有する者とした。

(2) 血漿中薬物濃度

PK 測定群の 17 例のうち、1 例は追跡調査不能であったが、その他の被験者は VP-102 の初回塗布前、塗布 2 時間後、6 時間後及び 24 時間後の採血を完了した。採取された 66 本の血漿試料中、1 本の VP-102 初回塗布 2 時間後の血漿試料でのみ、定量下限（2.500 ng/mL）以上のカンタリジン濃度（3.391 ng/mL）を示した。その他の血漿試料のカンタリジン濃度はすべて定量下限未満であった。

以上の結果から、2～15 歳の伝染性軟属腫を有する患者に VP-102 を塗布した際の全身曝露はごくわずかであることが示された。

1.5.7 本剤の有用性

伝染性軟属腫の治療薬として、日本で承認を受けた製品はない。

TO-208 は、0.7 w/v%カンタリジンを含有する製剤である。本剤の製剤的な特徴を以下に示す。

- 複数回の使用による交差汚染及び濃度変化の可能性を最小限に抑えるために、単回使用のアプリケータの形態で製造
- [redacted]
- 本剤の安全性を確保し、経口摂取の可能性を抑えるために、経口抑止剤である安息香酸デナトニウムを配合

本剤の有効成分であるカンタリジンは、皮膚局所に塗布した際に表皮でデスモソームを脆弱化する発疱剤として機能する。皮膚への塗布は中性セリンプロテアーゼの活性化又は放出を引き起こし、細胞間のデスモソーム（皮膚の層を保持する役割を担っている）を破壊する。表皮細胞間トノフィラメントの剥離も引き起こし、液が満たされた薄い膜の水疱が形成され、ケラチノサイトの脱落を誘発する。棘融解は表皮内で生じることから、瘢痕は生じないとされる。

臨床試験において、TO-208 を 21 日ごとに 1 回、最大 4 回、患部に適量塗布することにより、MC 病変が消失又は減少することが確認された。さらに、8 回まで塗布を継続することにより治療効果が継続することが示唆された。本試験で発現した副作用は、ほとんどがカンタリジンの水疱形成から予期される塗布部位に発現した LSR であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。なお、死亡の報告はなく、重篤な副作用も認められなかった。

臨床薬理試験においてカンタリジンの全身曝露の可能性を検討した結果、被験者 16 例のうちの 2 例の血漿中カンタリジン濃度は、初回塗布 2 時間後の血漿試料では定量下限（2.500 ng/mL）を上回る濃度であったが、塗布 24 時間後の血漿試料では定量下限未満であった。その他の 14 例の血漿中カンタリジン濃度は定量下限未満であった。これらの結果から、本剤を塗布した後のカンタリジンの全身曝露はごくわずかであることが示された。

以上のことから、TO-208 は小児が主である伝染性軟属腫患者に対して、摘除術のような外科的な処置を必要とせずに、確実に病変を消失させる薬剤として新たな治療選択肢の一つになると考えた。

1.5.8 医薬品製造販売承認申請

以上のことから、伝染性軟属腫を有する患者に対する TO-208 の有効性及び安全性が検証でき

たと判断し、以下の内容で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

- 販売名
  ワイキャンス外用液 0.71%
- 効能又は効果
  伝染性軟属腫
- 用法及び用量
  通常、成人及び 2 歳以上の小児に、3 週間に 1 回、患部に適量を塗布する。塗布 16～24 時間後に、石鹸を用いて水で洗い流す。

参考文献

1) 安元慎一郎. 伝染性軟属腫. 玉置邦彦. 最新皮膚科学体系第 15 巻ウイルス性疾患 性感染症. 第 1 版. 玉置邦彦. 東京. 中山書店. 2003; 62-65.

2) American Academy of Pediatrics. Molluscum contagiosum. In: Red Book: 2024 - 2027 Report of the Committee on Infectious Diseases. 33rd Edition, 2024:603-604.

3) Piggott C. Poxvirus infections. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.　Goldman LA ed. Vol 2, 8th Edition, New York. McGraw-Hill, 2012:2402-2420.

4) 三石剛, 渡辺大輔. 目からウロコの疣贅診療ハンドブックー困った時のこの一冊. Part 8 伝染性軟属腫（みずいぼ）. 南江堂. 2020 年:206-212.

5) Olsen JR, Gallacher J, Finlay AY, Piguet V, Francis NA. Time to resolution and effect on quality of life of molluscum contagiosum in children in the UK: a prospective community cohort study. Lancet Infect Dis. 2015;15(2):190-195.

6) 小野公義, 赤崎良太, 浅野翔一, 麻生泰成, 雨宮直幹, 石井啓正, 他. 伝染性軟属腫の疫学ー1987, 88 年の兵庫県皮膚病サーベイランスからー. 皮膚病診療, 1989;11(6):533-538.

7) 横山眞爲子, 奥村之啓, 江川清文. 地方都市皮膚科診療所におけるウイルス性疣贅と伝染性軟属腫の疫学的特徴の比較検討. 日皮会誌. 2010;120(4):871-880.

8) Olsen JR, Gallacher J, Piguet V, Francis NA. Epidemiology of molluscum contagiosum in children: a systematic review. Fam Pract. 2014;31(2):130-136.

9) Bertaux B, Prost C, Heslan M, Dubertret L. Cantharide acantholysis: endogenous protease activation leading to desmosomal plaque dissolution. Br J Dermatol. 1988;118(2):157-165.

10) Day RM, Harbord M, Forbes A, Segal AW. Cantharidin blisters: a technique for investigating leukocyte trafficking and cytokine production at sites of inflammation in humans. J Immunol Methods. 2001;257(1-2):213-220.

11) Honkanen RE. Cantharidin, another natural toxin that inhibits the activity of serine/threonine protein phosphatases types 1 and 2A. FEBS Lett. 1993;330(3):283-286.

12) Linck B, Boknik P, Knapp J, Muller FU, Neumann J, Schmitz W, et al. Effects of cantharidin on force of contraction and phosphatase activity in nonfailing and failing human hearts. Br J Pharmacol. 1996;119(3):545-550.

13) Neumann J, Herzig S, Boknik P, Apel M, Kaspareit G, Schmitz W, et al. On the cardiac contractile, biochemical and electrophysiological effects of cantharidin, a phosphatase inhibitor. J Pharmacol Exp Ther. 1995;274(1):530-539.

14) Rabkin SW, Friesen JM, Ferris JA, Fung HY. A model of cardiac arrhythmias and sudden death: cantharidin-induced toxic cardiomyopathy. J Pharmacol Exp Ther. 1979;210(1):43-50.

15) Qualls HJ, Holbrook TC, Gilliam LL, Njaa BL, Panciera RJ, Pope CN, et al. Evaluation of efficacy of mineral oil, charcoal, and smectite in a rat model of equine cantharidin toxicosis. J Vet Intern Med. 2013;27(5):1179-1184.

16) Knapp J, Boknik P, Linck B, Luss H, Muller FU, Nacke P, et al. The effect of the protein phosphatases inhibitor cantharidin on beta-adrenoceptor-mediated vasorelaxation. Br J Pharmacol. 1997;120(3):421-428.

17) Knapp J, Boknik P, Huke S, Gombosova I, Linck B, Luss H, et al. Contractility and inhibition of protein phosphatases by cantharidin. Gen Pharmacol. 1998;31(5):729-733.

18) Hong SJ. Inhibition of mouse neuromuscular transmission and contractile function by okadaic acid and cantharidin. Br J Pharmacol. 2000;130(6):1211-1218.

19) National Library of Medicine website, PubChem, CID:5944, Hazardous Substances Data Bank (HSDB) for cantharidin. Available at: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5944

20) Fan Y, Chen L, Jing Q, Li X, Pan H, Fang C, Zhang J, Shi F. Covalent Binding of Reactive Anhydride of Cantharidin to Biological Amines. Drug Metab Dispos. 2024 16;52(8):775-784.

21) Dang YJ, Zhu CY. Oral bioavailability of cantharidin-loaded solid lipid nanoparticles. Chin Med. 2013;8(1):1.

22) Dang Y, Zhu C. Pharmacokinetics and bioavailability of cantharidin in beagle dogs. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2009;34(16):2088-2091.

23) Graziano MJ, Waterhouse AL, Casida JE. Cantharidin poisoning associated with specific binding site in liver. Biochem Biophys Res Commun. 1987;149(1):79-85.

24) Swingle KF, Reiter MJ, Schwartzmiller DH. Comparison of croton oil and cantharidin induced inflammations of the mouse ear and their modification by topically applied drugs. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1981;254(1):168-176.

25) Tarayre JP, Aliaga M, Barbara M, Villanova G, Caillol V, Lauressergues H. Pharmacological study of cantharidin-induced ear inflammation in mice. J Pharmacol Methods. 1984;11(4):271-277.

26) Ivetic Tkalcevic V, Hrvacic B, Bosnar M, Cuzic S, Bosnjak B, Erakovic Haber V, et al. Cantharidin-induced inflammation in mouse ear model for translational research of novel anti-inflammatories. Transl Res. 2012;160(2):137-145.

27) Boris A, Hurley JF. Assessment of topical anti-inflammatory activity in rats with cantharidin-induced inflammation. J Invest Dermatol. 1977;68(3):161-164.

28) Rolf LL, Buchanan ES, Alavi F. Acute toxicity of cantharidin in laboratory rabbits. A possible model for equine blister beetle disease. Toxicon. 1985;23:36.

29) Friesen JM, Ferris JA, Rabkin SS, Fung HY. Pathological features of cantharidin-induced toxic

cardiomyopathy: lack of correlation between electron-microscopic and histopathologic myocardial damage. Forensic Sci Int. 1979;13(3):187-192.

30) Wolf EP. Experimental Studies on Inflammation : II. Experimental Chemical Inflammation in Vivo. J Exp Med. 1923;37(4):511-524.

31) Graziano MJ, Casida JE. Comparison of the acute toxicity of endothal and cantharidic acid on mouse liver in vivo. Toxicol Lett. 1987;37(2):143-148.

32) Matsuzawa M, Graziano MJ, Casida JE. Endothal and Cantharidin Analogues: Relation of Structure to Herbicidal Activity and Mammalian Toxicity. J Agric Food Chem. 1987;35:823-829.

33) Li YM, Casida JE. Cantharidin-binding protein: identification as protein phosphatase 2A. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992;89(24):11867-11870.

34) Bagatell FK, Dugan K, Wilgram GF. Structural and biochemical changes in tissues isolated from the cantharidin-poisoned rat with special emphasis upon hepatic subcellular particles. Toxicol Appl Pharmacol. 1969;15(2):249-261.

開発の経緯表（品質）

区分	試験報告書	試験項目または試験名	対象	担当会社	試験期間
第三部（M3）	32S2	原薬 製造方法の検討	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	32S3 32S4 32S5	原薬 品質に関する検討		[redacted]	
	32S7	原薬 安定性に関する検討		[redacted]	
	32P3 32P4	製剤 製造方法の検討 バルク溶液調製工程 （治験薬製造所）		[redacted] 鳥居薬品株式会社	
		製剤 製造方法の検討 バルク溶液調製工程 （商用生産製造所）		[redacted] 鳥居薬品株式会社	
		製剤 製造方法の検討 充填工程		[redacted] 鳥居薬品株式会社	
		製剤 製造方法の検討 アプリケーター化工程		[redacted] 鳥居薬品株式会社	
	32P5 32P6	製剤 品質に関する検討		[redacted] 鳥居薬品株式会社	
				[redacted] 鳥居薬品株式会社	
	32P8	製剤 安定性に関する検討 （参考データ）		[redacted]	
		製剤 安定性に関する検討 （申請用安定性試験）		[redacted] 鳥居薬品株式会社	
		製剤 安定性に関する検討 （コミットメントロット安定性試験）		[redacted] 鳥居薬品株式会社	

開発の経緯表（非臨床）

区分	試験報告書	試験項目または試験名			担当会社	試験期間
第四部（M4）	4213	安全性薬理	心血管系	*In vitro* hERG 試験【[redacted]】（GLP）	[redacted]	[redacted]
	4221	薬物動態	分析法	HPLC を用いた分析バリデーション【[redacted]】		
	4224		代謝	*in vitro* 代謝試験【[redacted]】（参考資料）		
	42331	毒性	遺伝毒性	細菌を用いた復帰突然変異試験【[redacted]】（GLP）		
	42331			ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験【[redacted]】（GLP）		
	42331			ほ乳類培養細胞（TK6 細胞）を用いた小核試験【[redacted]】（GLP）		

開発の経緯表（臨床）

区分	試験報告書	試験項目または試験名		担当会社	試験期間
第五部（M5）	53141	臨床	Validation for the Determination of TO-208 in Human Plasma Study No : CB221365	[redacted]	[redacted]
	53142		Determination of TO-208 in Human Plasma - TO-208 Clinical Pharmacology Study - Study No : CB221366	[redacted]	
	53143		Validation Report GC/MS Assay for Quantification of Cantharidin in Human Plasma STUDY NUMBER 14I0376R-A03	[redacted]	
	53144		Quantification of Cantharidin in Human Plasma STUDY NUMBER 17G0123H-A01G	[redacted]	
	53321		TO-208　臨床薬理試験 治験実施計画書番号：208-1-1	鳥居薬品株式会社	
	53322		VP-102 Phase 2 Clinical Study Report Study No : VP-102-103	[redacted]	
	53511		TO-208　第 III 相臨床試験 治験実施計画書番号：208-3-1	鳥居薬品株式会社	
	53512		VP-102 Phase 3 Clinical Study Report Study No : VP-102-101	[redacted]	
	53513		VP-102 Phase 3 Clinical Study Report Study No : VP-102-102	[redacted]	

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

鳥居薬品株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での承認・使用状況

弊社は、伝染性軟属腫（Molluscum Contagiosum）を適応症とした YCANTH（有効成分：カンタリジン、開発コード：VP-102）を米国 Verrica Pharmaceuticals Inc.から導入し、当該品から着色剤（ゲンチアナバイオレット）を除いた TO-208 を新有効成分含有医薬品として医薬品製造販売承認申請を行う。

VP-102 の外国における承認状況は表 1.6-1 に示すとおりであり、EU 全域で承認はされていない。

表 1.6-1 YCANTH の外国での承認状況

国名	承認年月日
米国	2023 年 7 月 21 日

1.6.2 主たる使用国での添付文書

YCANTH の米国における最新の添付文書情報は、以下のウェブサイトにおいて「YCANTH」を検索することで確認できる。

Drugs@FDA（USA）：https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での承認・使用状況

弊社は、伝染性軟属腫（Molluscum Contagiosum）を適応症とした YCANTH（有効成分：カンタリジン、開発コード：VP-102）を米国 Verrica Pharmaceuticals Inc.から導入し、当該品から着色剤（ゲンチアナバイオレット）を除いた TO-208 を新有効成分含有医薬品として医薬品製造販売承認申請を行う。

VP-102 の外国における承認状況は表 1.6-1 に示すとおりであり、EU 全域で承認はされていない。

表 1.6-1 YCANTH の外国での承認状況

国名	承認年月日
米国	2023 年 7 月 21 日

1.6.2 主たる使用国での添付文書

YCANTH の米国における最新の添付文書情報は、以下のウェブサイトにおいて「YCANTH」を検索することで確認できる。

Drugs@FDA（USA）：https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm

第１部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

鳥居薬品株式会社

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品はない。

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

鳥居薬品株式会社

1.8 添付文書（案）

別紙資料 1 に添付文書（案）を示した。

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果

4．効能又は効果 伝染性軟属腫

1.8.1.2 効能又は効果の設定根拠

0.7 w/v%カンタリジン含有製剤は、米国の製薬会社である Verrica Pharmaceuticals, Inc.（以下、Verrica 社）が実施した海外第 III 相臨床試験において伝染性軟属腫に対して有効であり忍容性があることが示唆されている。

本邦では、有効性に関して、国内第 III 相臨床試験（208-3-1 試験）として 2 歳以上の日本人伝染性軟属腫患者を対象に、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤又はプラセボを、3 週間に 1 回、最大 4 回塗布した結果、すべての治療可能な伝染性軟属腫病変（治験薬塗布開始前及び塗布開始日以降、新たに発現した治療可能な病変）の完全消失が認められた患者の割合は、塗布開始 12 週において本剤投与群で 50.0%（74/148 例）、プラセボ投与群で 23.2%（36/155 例）であり、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な差が示された。

安全性に関しては、国内第 I 相臨床試験及び国内第 III 相臨床試験において特筆すべき問題点は認められなかった。

以上のことから、本剤の効能又は効果を「伝染性軟属腫」と設定した。

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量

6．用法及び用量 通常、成人及び 2 歳以上の小児に、3 週間に 1 回、患部に適量を塗布する。塗布 16～24 時間後に、石鹸を用いて水で洗い流す。

1.8.2.2 用法及び用量の設定根拠

米国では伝染性軟属腫の治療に対して、0.7 w/v%カンタリジンが広く使用されてきた。

Verrica 社が実施した海外第 III 相臨床試験では、0.7 w/v%カンタリジン含有製剤を 3 週間に 1 回塗布する治療方法により、有効性の指標においてプラセボと比較して統計学的に有意な差を示し、伝染性軟属腫に対して安全で有効であり忍容性があることが示唆された。

本邦では、本剤を 3 週間に 1 回塗布し、24 時間後（少なくとも 16 時間後）に石鹸と水で洗い流す治療法により、2 歳以上の日本人伝染性軟属腫患者を対象に実施した国内第 III 相臨床試験において、すべての治療可能な伝染性軟属腫病変（治験薬塗布開始前及び塗布開始日以降、新たに発現した治療可能な病変）の完全消失が認められた患者の割合は、塗布開始 12 週において本剤投与

群で 50.0%（74/148 例）、プラセボ投与群で 23.2%（36/155 例）であり、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な差が示された。

また、安全性に関して特筆すべき問題点は認められなかった。

以上のことから、本剤の用法及び用量を「通常、成人及び 2 歳以上の小児に、3 週間に 1 回、患部に適量を塗布する。塗布 16～24 時間後に、石鹸を用いて水で洗い流す。」と設定した。

1.8.2.3 用法及び用量に関連する注意及びその設定根拠

1.8.2.3.1 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
本剤の 8 回の投与までに治療反応が得られない場合は、他の治療法を考慮すること。8 回を超える投与経験はない。

1.8.2.3.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

国内臨床試験において、8 回を超えて投与した経験はないため設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 禁忌及びその設定根拠

1.8.3.1.1 禁忌

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1.8.3.1.2 禁忌の設定根拠

医薬品における一般的な注意事項であり、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者においては、重篤な過敏症の症状が発現するおそれがあることから設定した。

1.8.3.2 重要な基本的注意及びその設定根拠

案	設定根拠
8. 重要な基本的注意 塗布部位において激しい痛み等が発現した場合、塗布 16～24 時間後より前でも、石鹸を用いて水で洗い流して本剤を除去し、直ちに医師等に相談するよう患者等に指導すること。	有害事象が悪化する可能性があるため設定した。

1.8.3.3 特定の背景を有する患者に関する注意及びその設定根拠

1.8.3.3.1 妊婦

案	設定根拠
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。	承認時までに妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本剤の使用経験はなく、安全性は確立されていないため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するよう設定した。

1.8.3.3.2 授乳婦

案	設定根拠
9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤塗布後のヒト母乳中への移行は不明である。	承認時までに授乳婦に対する本剤の使用経験はなく、安全性は確立されていないため、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討するよう設定した。

1.8.3.3.3 小児等

案	設定根拠
9.7 小児等 低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。	2 歳未満の幼児を対象とした臨床試験成績はなく、2 歳未満の幼児等の患者に対する安全性が確立していないことから設定した。

1.8.3.4 副作用及びその設定根拠

<table>
<tr><th>案</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>1～10%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td>適用部位小水疱（95.7%）、適用部位痂皮（90.2%）、適用部位紅斑（87.9%）、適用部位そう痒感（70.3%）、適用部位びらん（62.5%）、適用部位変色（55.9%）、適用部位皮膚剥脱（35.5%）</td><td>適用部位乾燥、適用部位瘢痕、適用部位潰瘍、適用部位湿疹、接触皮膚炎</td><td>適用部位丘疹、水疱性皮膚炎、痂皮、皮膚色素過剰、紅斑</td></tr>
<tr><td>傷害、中毒及び処置合併症</td><td>適用部位疼痛（79.7%）、適用部位浮腫（22.7%）</td><td>適用部位腫脹</td><td></td></tr>
<tr><td>感染症及び寄生虫症</td><td></td><td></td><td>化膿、膿痂疹、皮膚感染、細菌感染、膿痂疹性湿疹</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>発熱、性器水疱</td></tr>
</table>
</td><td>本剤の国内第 III 相臨床試験で報告された副作用について、報告例数等を評価し、発現頻度別に分類し記載した。</td></tr>
</table>

1.8.3.5 適用上の注意及びその設定根拠

案	設定根拠
14. 適用上の注意 14.1 薬剤投与前の注意 本剤を初めて使用する際は、患部への投与手技を理解した上で使用を開始すること。	使用方法の誤り等による曝露リスクを軽減するため、本剤の使用前に患部への投与手技についてよく理解した上で使用を開始するよう設定した。
14.2 薬剤調製時の注意 アプリケータ内のアンプルを破砕する際には、付属のブレイクツールを使用すること。	アンプル破砕操作の誤りによる曝露リスクを軽減するため、付属のブレイクツールを使用するよう設定した。
14.3 薬剤投与時の注意 14.3.1 本剤は患部にのみ塗布すること。周囲の正常な皮膚に付着した薬剤は直ちに拭き取ること。	カンタリジンは、中性セリンプロテアーゼの活性化を介して、表皮のデスモソームを脆弱化し、表皮構造を破壊することで、塗布部位に水疱を形成する。そのため患部周囲の正常な皮膚に付着した薬剤は直ちに拭き取るよう設定した。
14.3.2 眼、眼の周囲、粘膜に使用しないこと。眼に入った場合は直ちに水で洗い流し、15 分以上洗浄すること。	本剤は皮膚に塗布することを目的とした製剤であることから設定した。なお、カンタリジンは、中性セリンプロテアーゼの活性化を介して、表皮のデスモソームを脆弱化し、表皮構造を破壊することで、塗布部位に水疱を形成する。そのため眼に入った場合は直ちに水で洗い流し、15 分以上洗浄するよう設定した。
14.3.3 本剤を塗布後、塗布部位を乾燥させること。	本剤が患部以外の正常な皮膚に付着することを防ぐために設定した。
14.3.4 1 本のアプリケータを複数の患者に使用しないこと。また、残液は廃棄すること。	複数人の使用による交差汚染を避けるため、また、本剤は揮発性の溶媒を使用していることから濃度変化の可能性を最小限に抑えるために設定した。

14.4 薬剤投与後の注意 患者等に対し以下の点に注意するよう指導すること。	
・本剤は塗布 16～24 時間後に、石鹸を用いて水で洗い流すこと。	国内臨床試験において、本剤塗布 24 時間後（少なくとも 16 時間後）に本剤が塗布された部位を石鹸と水で洗い流し、有効性及び安全性が確認されている。患者等が自ら洗い流す必要があるため設定した。
・塗布後本剤を洗い流すまで、本剤を塗布した皮膚に触れたり、舐めたり、噛んだりしないこと。誤って口に入れた場合には直ちに医師等に相談すること。	カンタリジンは、中性セリンプロテアーゼの活性化を介して、表皮のデスモソームを脆弱化し、表皮構造を破壊することで、塗布部位に水疱を形成する。本剤を経口摂取した場合に起こる作用として、喉と胃の灼熱痛、嚥下困難及びその他の胃腸の影響（悪心、嘔吐、下痢及び痙攣）並びに潜在的な胃腸出血の可能性があるため設定した。
・塗布後本剤を洗い流すまで、本剤を塗布した皮膚にクリーム、ローション等を塗布しないこと。	本剤を洗い流す前に、本剤の塗布部位にクリームやローション等を塗布した場合、本剤が正常な皮膚に広がり水疱等を引き起こす可能性が考えられるため設定した。

20YY 年 MM 月作成（第 1 版）

最新の添付文書を参照する。

日本標準商品分類番号
872649

承認番号	XXXXX
販売開始	XXXXX

貯　　法：室温保存
有効期間：30 箇月

劇薬
処方箋医薬品注)

ウイルス性疣贅治療剤
カンタリジン外用液剤
ワイキャンス外用液 0.71%

Ycanth topical solution 0.71%

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販　売　名	ワイキャンス外用液 0.71%
有効成分	1mL 中カンタリジン 7.1mg
添　加　剤	アセトン、無水エタノール、ピロキシリン、ヒマシ油、dl-カンフル、ヒドロキシプロピルセルロース、安息香酸デナトニウム

3.2 製剤の性状

販　売　名	ワイキャンス外用液 0.71%
性　　状	無色澄明～黄色の僅かに粘性のある液体

4. 効能又は効果
伝染性軟属腫

6. 用法及び用量
通常、成人及び 2 歳以上の小児に、3 週間に 1 回、患部に適量を塗布する。塗布 16～24 時間後に、石鹸を用いて水で洗い流す。

7. 用法及び用量に関連する注意
本剤の 8 回の投与までに治療反応が得られない場合は、他の治療法を考慮すること。8 回を超える投与経験はない。

8. 重要な基本的注意
塗布部位において激しい痛み等が発現した場合、塗布 16～24 時間後より前でも、石鹸を用いて水で洗い流して本剤を除去し、直ちに医師等に相談するよう患者等に指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤塗布後のヒト母乳中への移行は不明である。
9.7 小児等
低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
皮膚及び皮下組織障害	適用部位小水疱（95.7%）、適用部位痂皮（90.2%）、適用部位紅斑（87.9%）、適用部位そう痒感（70.3%）、適用部位びらん（62.5%）、適用部位変色（55.9%）、適用部位皮膚剥脱（35.5%）	適用部位乾燥、適用部位瘢痕、適用部位潰瘍、適用部位湿疹、接触皮膚炎	適用部位丘疹、水疱性皮膚炎、痂皮、皮膚色素過剰、紅斑
傷害、中毒及び処置合併症	適用部位疼痛（79.7%）、適用部位浮腫（22.7%）	適用部位腫脹	
感染症及び寄生虫症			化膿、膿痂疹、皮膚感染、細菌感染、膿痂疹性湿疹
その他			発熱、性器水疱

14. 適用上の注意
14.1 薬剤投与前の注意
本剤を初めて使用する際は、患部への投与手技を理解した上で使用を開始すること。

14.2 薬剤調製時の注意
アプリケータ内のアンプルを破砕する際には、付属のブレイクツールを使用すること。

14.3 薬剤投与時の注意
14.3.1 本剤は患部にのみ塗布すること。周囲の正常な皮膚に付着した薬剤は直ちに拭き取ること。
14.3.2 眼、眼の周囲、粘膜に使用しないこと。眼に入った場合は直ちに水で洗い流し、15 分以上洗浄すること。
14.3.3 本剤を塗布後、塗布部位を乾燥させること。
14.3.4 1 本のアプリケータを複数の患者に使用しないこと。また、残液は廃棄すること。

14.4 薬剤投与後の注意
患者等に対し以下の点に注意するよう指導すること。
・本剤は塗布 16～24 時間後に、石鹸を用いて水で洗い流すこと。
・塗布後本剤を洗い流すまで、本剤を塗布した皮膚に触れたり、舐めたり、噛んだりしないこと。誤って口に入れた場合には直ちに医師等に相談すること。
・塗布後本剤を洗い流すまで、本剤を塗布した皮膚にクリーム、ローション等を塗布しないこと。

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
2～15 歳の日本人小児伝染性軟属腫患者を対象に、本剤の初回塗布前、塗布 2 時間後及び 24 時間後における血漿中薬物濃度を測定した。初回塗布 2 時間後に 16 例のうち 2 例で定量下限（2.5ng/mL）を上回る血漿中カンタリジン濃度が検出されたが、24 時間後では定量下限未満であった。その他の 14 例では定量下限未満であった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 III 相臨床試験（208-3-1 試験）

2 歳以上の日本人伝染性軟属腫患者を対象に、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤又はプラセボを、3 週間に 1 回、最大 4 回（本剤はプラセボ対照期終了後を含めて最大 8 回）塗布した。主要評価項目である、治験薬の塗布開始 12 週時における、すべての治療可能な伝染性軟属腫病変（治験薬塗布開始前及び塗布開始日以降、新たに発現した治療可能な病変）の完全消失が認められた患者の割合は、本剤投与群で 50.0%(74/148 例)[95% CI:41.68, 58.32]、プラセボ投与群で 23.2%(36/155 例)[95% CI:16.83, 30.68]であり、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な差が示された（p<0.001、有意水準両側 5%、カイ二乗検定）。

本剤投与 12 週時までの副作用発現頻度は、本剤群で 99.3%（147/148 例）であった。主な副作用は、適用部位小水疱（98.0%）、適用部位痂皮（93.2%）、適用部位紅斑（89.9%）、適用部位疼痛（86.5%）、適用部位そう痒感(77.0%)、適用部位びらん(64.2%)及び適用部位変色(60.1%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の作用機序は明確でない。塗布された部位において、中性セリンプロテアーゼの活性化を介して、表皮のデスモソームを脆弱化し、表皮構造を破壊することで、塗布部位に水疱を形成する[1)]。水疱の形成により病巣皮膚が剥がれ落ち、その結果、ウイルス感染組織が除去されると考えられている。さらに、水疱形成による局所での炎症反応、免疫応答の促進が、病変の消失に寄与すると推察される。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：カンタリジン（Cantharidin）（JAN）

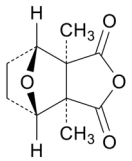
化　学　名：(3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-3a,7a-Dimethylhexahydro-4,7-epoxy-2-benzofuran-1,3-dione

分　子　式：$C_{10}H_{12}O_4$

分　子　量：196.20

性　　状：白色～帯黄白色の粉末

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 本剤は可燃性であるため、保存及び使用の際には火気を避けること。

22. 包装

アンプルアプリケータ 0.45mL×5 本（ブレイクツール 1 本添付）

23. 主要文献

1) Bertaux B et al.: Br J Dermatol. 1988; 118(2): 157-165.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

鳥居薬品株式会社　お客様相談室
〒103-8439　東京都中央区日本橋本町 3-4-1
TEL　0120-316-834
FAX　03-3231-6890

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

鳥居薬品株式会社
〒103-8439　東京都中央区日本橋本町 3-4-1

第１部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

鳥居薬品株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

YCANTH 及び TO-208 の有効成分であるカンタリジンの一般的名称については以下のとおり。

1.9.1 医薬品国際一般名称（International Nonproprietary Names：INN）

WHO Drug Information, Vol. 35, No. 1, 2021 Recommended INN: List 85[1)]（P.115）

INN：cantharidin

CHEMICAL NAME：(3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-3a,7a-dimethylhexahydro-4,7-epoxy-2-benzofuran-1,3-dione

1.9.2 米国一般名（United States Adopted Names：USAN）

STATEMENT ON A NONPROPRIETARY NAME ADOPTED BY THE USAN COUNCIL：USAN File Number: (GH-82)[2)]

USAN：CANTHARIDIN

CHEMICAL NAMES：

1. 4,7-Epoxyisobenzofuran-1,3-dione, hexahydro-3a,7a-dimethyl-, (3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-rel-
2. (1*R*,5*S*,6*R*,9*S*)-*rel*-1,5-dimethyl-3,10-dioxatricyclo[3.2.1.$0^{1,5}$]decane-2,4-dione

1.9.3 日本医薬品一般的名称（Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals：JAN）

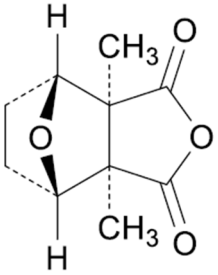
通知：令和 5 年 6 月 6 日付薬生薬審発 0606 第 3 号[3)]

登録番号：304-7-B4

一般的名称（日本名）：カンタリジン

一般的名称（英　名）：Cantharidin

化学構造式：



化学名（日本名）：

(3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-3a,7a-ジメチルヘキサヒドロ-4,7-エピオキシ-2-ベンゾフラン-1,3-ジオン

化学名（英　名）：

(3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-3a,7a-Dimethylhexahydro-4,7-epoxy-2-benzofuran-1,3-dione

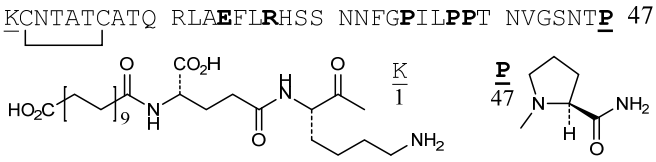
1.9.4 添付資料

1) WHO Drug Information, Vol. 35, No. 1, 2021 Recommended INN: List 85

2) STATEMENT ON A NONPROPRIETARY NAME ADOPTED BY THE USAN COUNCIL：USANFile Number: (GH-82)

3) 令和 5 年 6 月 6 日付薬生薬審発 0606 第 3 号

$C_{194}H_{312}N_{54}O_{59}S_2$



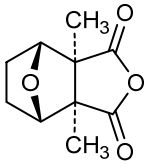
cantharidinum

cantharidin — (3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-3a,7a-dimethylhexahydro-4,7-epoxy-2-benzofuran-1,3-dione

cantharidine — (3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-3a,7a-diméthylhexahydro-4,7-époxy-2-benzofurane-1,3-dione

cantaridina — (3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-3a,7a-dimetilhexahidro-4,7-epoxi-2-benzofurano-1,3-diona

$C_{10}H_{12}O_4$



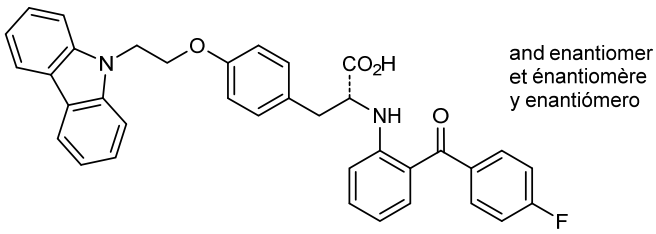
carfloglitazarum

carfloglitazar — *O*-[2-(9*H*-carbazol-9-yl)ethyl]-*N*-[2-(4-fluorobenzoyl)phenyl]-DL-tyrosine

carfloglitazar — *O*-[2-(9*H*-carbazol-9-yl)éthyl]-*N*-[2-(4-fluorobenzoyl)phényl]-DL-tyrosine

carfloglitazar — *O*-[2-(9*H*-carbazol-9-il)etil]-*N*-[2-(4-fluorobenzoil)fenil]-DL-tirosina

$C_{36}H_{29}FN_2O_4$



cedirogantum

cedirogant — [1-(2,4-dichloro-3-{[7-chloro-5-(trifluoromethyl)-1*H*-indol-1-yl]methyl}benzoyl)piperidin-4-yl]acetic acid

cédirogant — acide [1-(2,4-dichloro-3-{[7-chloro-5-(trifluorométhyl)-1*H*-indol-1-yl]méthyl}benzoyl)pipéridin-4-yl]acétique

cedirogant — ácido [1-(2,4-dicloro-3-{[7-cloro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-il]metil}benzoil)piperidin-4-il]acético

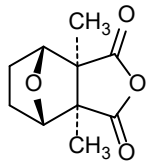
STATEMENT ON A NONPROPRIETARY NAME ADOPTED BY THE USAN COUNCIL

USAN (GH-82)	CANTHARIDIN
PRONUNCIATION	kan thar' i din
THERAPEUTIC CLAIM	Treatment of Molluscum contagiosum

CHEMICAL NAMES

1. 4,7-Epoxyisobenzofuran-1,3-dione, hexahydro-3a,7a-dimethyl-, (3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-rel-
2. (1*R*,5*S*,6*R*,9*S*)-*rel*-1,5-dimethyl-3,10-dioxatricyclo[3.2.1.$0^{1,5}$]decane-2,4-dione

STRUCTURAL FORMULA



MOLECULAR FORMULA	$C_{10}H_{12}O_4$
MOLECULAR WEIGHT	196.2
TRADEMARK	None as yet
SPONSOR	Verrica Pharmaceuticals, Inc.
CODE DESIGNATIONS	None
CAS REGISTRY NUMBER	56-25-7
UNII	IGL471WQ8P
WHO NUMBER	11470

SCS

薬生薬審発 0606 第３号
令 和 ５ 年 ６ 月 ６ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

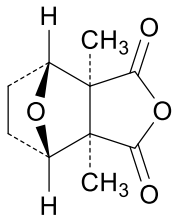
（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　304-7-B4

JAN（日本名）：カンタリジン

JAN（英　名）：Cantharidin



$C_{10}H_{12}O_4$

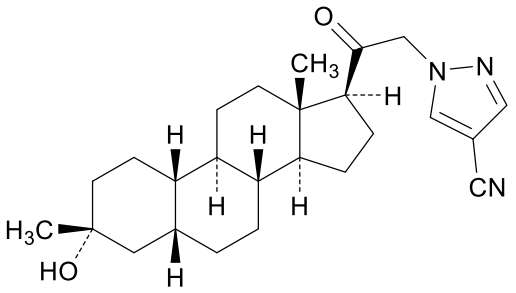
(3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-3a,7a-ジメチルヘキサヒドロ-4,7-エピオキシ-2-ベンゾフラン-1,3-ジオン

(3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-3a,7a-Dimethylhexahydro-4,7-epoxy-2-benzofuran-1,3-dione

登録番号　304-7-B5

JAN（日本名）：ズラノロン

JAN（英　名）：Zuranolone



$C_{25}H_{35}N_3O_2$

1-(3α-ヒドロキシ-3β-メチル-20-オキソ-19-ノル-5β-プレグナン-21-イル)-1*H*-ピラゾール-4-カルボニトリル

1-(3α-Hydroxy-3β-methyl-20-oxo-19-nor-5β-pregnan-21-yl)-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile

登録番号　304-7-B6

JAN（日本名）：タファシタマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Tafasitamab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

```
EVQLVESGGG LVKPGGSLKL SCAASGYTFT SYVMHWVRQA PGKGLEWIGY     50
INPYNDGTKY NEKFQGRVTI SSDKSISTAY MELSSLRSED TAMYYCARGT     100
YYYGTRVFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV     150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ     200
TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPDVFLFPPK     250
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF     300
NSTFRVVSVL TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPEEKTI SKTKGQPREP     350
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP     400
MLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG     450
K                                                          451
```

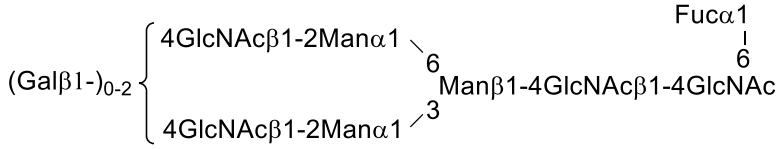
L 鎖

```
DIVMTQSPAT LSLSPGERAT LSCRSSKSLQ NVNGNTYLYW FQQKPGQSPQ     50
LLIYRMSNLN SGVPDRFSGS GSGTEFTLTI SSLEPEDFAV YYCMQHLEYP     100
ITFGAGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK     150
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE     200
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                       219
```

H 鎖 N301：糖鎖結合；H 鎖 K451：部分的プロセシング

H 鎖 C224 – L 鎖 C219，H 鎖 C230 – H 鎖 C230，H 鎖 C233 – H 鎖 C233：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6550}H_{10092}N_{1724}O_{2048}S_{52}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 $C_{2212}H_{3401}N_{579}O_{681}S_{18}$

L 鎖 $C_{1063}H_{1649}N_{283}O_{343}S_{8}$

タファシタマブは，遺伝子組換え抗 CD19 モノクローナル抗体であり，その相補性決定部はマウスに由来し，その他はヒト IgG1 及び IgG2 に由来する．H 鎖の 122～240 番目はヒト IgG1 の CH1 及び CH2 ドメインの一部，241～451 番目はヒト IgG2 の CH2 ドメインの残りの部分及び CH3 に相当し，3 個のアミノ酸残基が置換（S243D，G331A，I336E）されている．タファシタマブは，CHO 細胞により産生される．タファシタマブは，451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 及び γ2 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である．

Tafasitamab is a recombinant anti-CD19 monoclonal antibody whose complementarity-determining regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1 and IgG2. In the H-chain, the amino acid residues at positions 122 – 240 correspond to CH1 and a part of CH2 domain of human IgG1, and 241 – 451 correspond to the rest of CH2 and CH3 domain of human IgG2, and amino acid residues are substituted at 3 positions (S243D, G331A, I336E). Tafasitamab is produced in CHO cells. Tafasitamab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ1 and γ2-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 219 amino acid residues each.

登録番号　304-7-B7

JAN（日本名）：テプロツムマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Teprotumumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

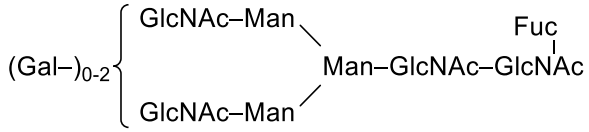
```
QVELVESGGG VVQPGRSQRL SCAASGFTFS SYGMHWVRQA PGKGLEWVAI      50
IWFDGSSTYY ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYFCAREL      100
GRRYFDLWGR GTLVSVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY      150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI      200
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD      250
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST      300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY      350
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD      400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK        448
```

L 鎖

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD      50
ASKRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSKWPPWTFG      100
QGTKVESKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK      150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ      200
GLSSPVTKSF NRGEC                                            215
```

H 鎖 Q1，L 鎖 E1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N298：糖鎖結合；H 鎖 K448：部分的プロセシング
H 鎖 C221 – L 鎖 C215，H 鎖 C227 – H 鎖 C227，H 鎖 C230 – H 鎖 C230：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6476}H_{10012}N_{1748}O_{2000}S_{40}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2197}H_{3396}N_{592}O_{667}S_{15}$

L 鎖　$C_{1041}H_{1614}N_{282}O_{333}S_5$

テプロツムマブは, 遺伝子組換え抗インスリン様成長因子 1 受容体モノクローナル抗体であり, ヒト IgG1 に由来する．テプロツムマブは，CHO 細胞により産生される．テプロツムマブは，448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である．

Teprotumumab is a recombinant anti-insulin-like growth factor 1 receptor monoclonal antibody derived from human IgG1. Teprotumumab is produced in CHO cells. Teprotumumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 215 amino acid residues each.

登録番号　304-7-B8

JAN（日本名）：ガラダシマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Garadacimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS KYIMQWVRQA PGKGLEWVSG     50

IDIPTKGTVY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARAL    100

PRSGYLISPH YYYYALDVWG QGTTVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES    150

TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV    200

PSSSLGTKTY TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEFLGGPSVF    250

LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP    300

REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPSS IEKTISKAKG    350

QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY    400

KTTPPVLDSD GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL    450

SLSLGK                                                    456
```

L 鎖

```
QSVLTQPPSA SGTPGQRVTI SCSGSSSNIG RNYVYWYQQL PGTAPKLLIY     50

SNNQRPSGVP DRFSGSKSGT SASLAISGLR SEDEADYYCA AWDASLRGVF    100

GGGTKLTVLG QPKAAPSVTL FPPSSEELQA NKATLVCLIS DFYPGAVTVA    150

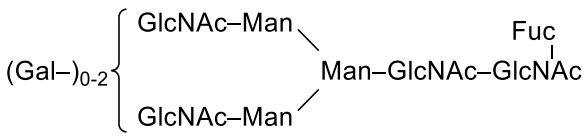
WKADSSPVKA GVETTTPSKQ SNNKYAASSY LSLTPEQWKS HRSYSCQVTH    200

EGSTVEKTVA PTECS                                          215
```

H 鎖 E1，L 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N306：糖鎖結合；H 鎖 K456：部分的プロセシング

H 鎖 C143 – L 鎖 C214，H 鎖 C235 – H 鎖 C235，H 鎖 C238 – H 鎖 C238：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6470}H_{10004}N_{1724}O_{2022}S_{42}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2238}H_{3455}N_{589}O_{685}S_{16}$

L 鎖　$C_{997}H_{1551}N_{273}O_{326}S_{5}$

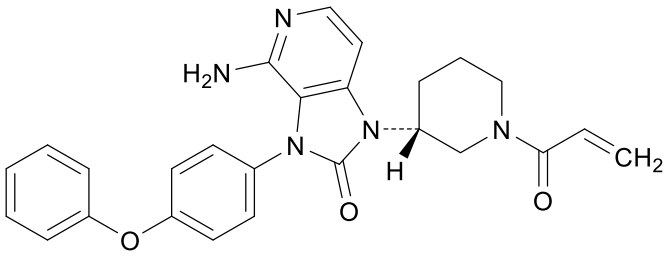
ガラダシマブは，遺伝子組換え抗活性型血液凝固第 XII 因子（FXIIa）モノクローナル抗体であり，ヒト IgG4 に由来し，H 鎖の 1 つのアミノ酸残基が置換（S237P）されている．ガラダシマブは，CHO 細胞により産生される．ガラダシマブは，456 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

Garadacimab is a recombinant anti-activated blood coagulation factor XII (FXIIa) monoclonal antibody derived from human IgG4, whose amino acid residue in the H-chain is substituted at 1 position (S237P). Garadacimab is produced in CHO cells. Garadacimab is a glycoprotein (molecular weight: ca.149,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 456 amino acid residues each and 2 L-chains (λ-chains) consisting of 215 amino acid residues each.

登録番号　304-7-B9

JAN（日本名）：トレブルチニブ

JAN（英　名）：Tolebrutinib



$C_{26}H_{25}N_5O_3$

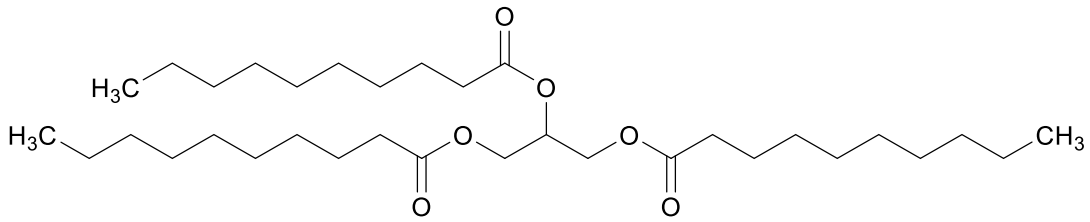
4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1-[(3*R*)-1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロ-2*H*-イミダゾ[4,5-*c*]ピリジン-2-オン

4-Amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1-[(3*R*)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1,3-dihydro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-one

登録番号　304-7-B10

JAN（日本名）：トリスデカノイン

JAN（英　名）：Trisdecanoin



$C_{33}H_{62}O_6$

トリ(デカン酸)プロパン-1,2,3-トリイル

Propane-1,2,3-triyl tri(decanoate)

登録番号　304-7-B11

JAN（日本名）：ベピロビルセンナトリウム

JAN（英　名）：Bepirovirsen Sodium

$\left[\text{(3'-5') G=mC=A=G=A=d(G=G=T=G=A=A=G=mC=G=A)=A=G=mU=G=mC}\right]^{19-}\ 19Na^{+}$

X: 2'-*O*-(2-methoxyethyl)nucleotide

mX: 2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methylnucleotide

d(X): 2'-deoxynucleotide

d(mX): 2'-deoxy-5-methylnucleotide

mC: 2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methylcytidine



$C_{230}H_{290}N_{88}Na_{19}O_{115}P_{19}S_{19}$

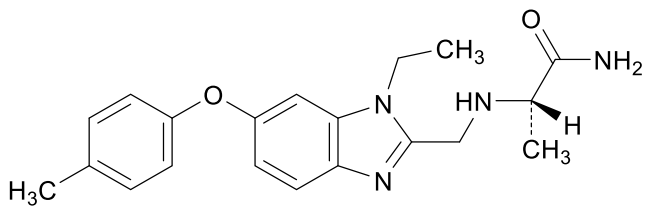
ベピロビルセンナトリウムは，B 型肝炎ウイルス（HBV）によって産生されるプレゲノム RNA を含むすべての mRNA に共通して存在する領域に相補的な配列を有する RNA 分解型（ギャップマー型）アンチセンスオリゴヌクレオチドであり，部分的に化学修飾された 20 個のヌクレオチド残基からなる．

Bepirovirsen Sodium is a sodium salt of a gapmer antisense oligonucleotide inducing target RNA degradation, whose sequence is complementary to a common region of all types of mRNA including the pregenomic RNA produced by hepatitis B virus (HBV). Bepirovirsen Sodium consists of partially chemically modified 20 nucleotide residues.

登録番号　304-7-B12

JAN（日本名）：ブリレトリギン

JAN（英　名）：Bliretrigine



$C_{20}H_{24}N_4O_2$

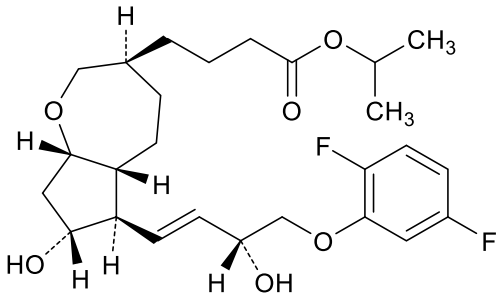
(2*S*)-2-({[1-エチル-6-(4-メチルフェノキシ)-1*H*-ベンゾイミダゾール-2-イル]メチル}アミノ)プロパンアミド

(2*S*)-2-({[1-Ethyl-6-(4-methylphenoxy)-1*H*-benzimidazol-2-yl]methyl}amino)propanamide

登録番号　304-7-B14

JAN（日本名）：セペタプロスト

JAN（英　名）：Sepetaprost



$C_{26}H_{36}F_2O_6$

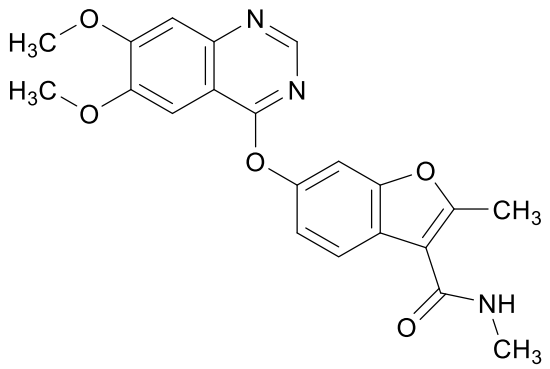
4-{(3*S*,5a*R*,6*R*,7*R*,8a*S*)-6-[(1*E*,3*R*)-4-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-3-ヒドロキシブタ-1-エン-1-イル]-7-ヒドロキシオクタヒドロ-2*H*-シクロペンタ[*b*]オキセピン-3-イル}ブタン酸プロパン-2-イル

Propan-2-yl 4-{(3*S*,5a*R*,6*R*,7*R*,8a*S*)-6-[(1*E*,3*R*)-4-(2,5-difluorophenoxy)-3-hydroxybut-1-en-1-yl]-7-hydroxyoctahydro-2*H*-cyclopenta[*b*]oxepin-3-yl}butanoate

登録番号　304-8-B1

JAN（日本名）：フルキンチニブ

JAN（英　名）：Fruquintinib



$C_{21}H_{19}N_3O_5$

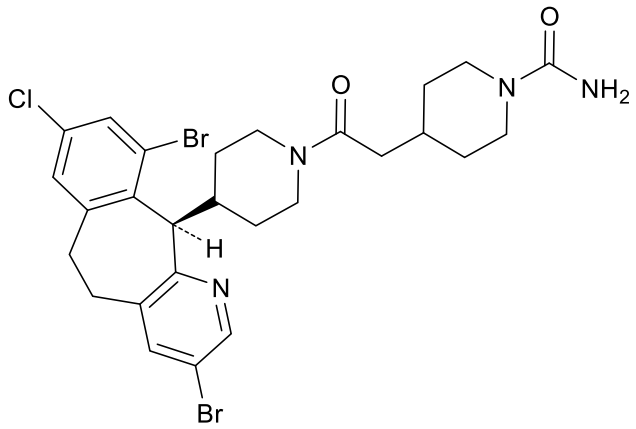
6-[(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ]-*N*,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシアミド

6-[(6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy]-*N*,2-dimethyl-1-benzofuran-3-carboxamide

登録番号　304-8-B2

JAN（日本名）：ロナファルニブ

JAN（英　名）：Lonafarnib



$C_{27}H_{31}Br_2ClN_4O_2$

4-(2-{4-[(11*R*)-3,10-ジブロモ-8-クロロ-6,11-ジヒドロ-5*H*-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-*b*]ピリジン-11-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボキシアミド

4-(2-{4-[(11*R*)-3,10-Dibromo-8-chloro-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl]piperidin-1-yl}-2-oxoethyl)piperidine-1-carboxamide

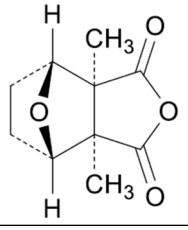
※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

鳥居薬品株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>(3aR,4S,7R,7aS)-3a,7a-ジメチルヘキサヒドロ-4,7-エピオキシ-2-ベンゾフラン-1,3-ジオン</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>伝染性軟属腫</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人及び 2 歳以上の小児に、3 週間に 1 回、患部に適量を塗布する。塗布 16～24 時間後に、石鹸を用いて水で洗い流す。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原薬：カンタリジン
製剤：ワイキャンス外用液 0.71%（1 mL 中カンタリジン 7.1 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>【急性毒性】
　実施していない。過去に実施され、文献として公表されているカンタリジンを用いた毒性試験の結果を示す。
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>結果</th><th>参考文献</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>腹腔内</td><td>LD50 値：1 mg/kg</td><td>1), 2)</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>経口</td><td>最小致死量：50 mg/kg</td><td>1)</td></tr>
<tr><td>ウサギ</td><td>経口</td><td>最小致死量：20 mg/kg</td><td>1), 3)</td></tr>
<tr><td>ウサギ</td><td>静脈内</td><td>LD50 値：0.6～1.5 mg/kg</td><td>4)</td></tr>
<tr><td>ウサギ</td><td>皮下</td><td>最小致死量：1 mg/kg</td><td>1)</td></tr>
</table>
【亜急性毒性】
　実施していない。
【慢性毒性】
　実施していない。</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>国内臨床試験（208-3-1 試験、208-1-1 試験）
安全性の併合解析における副作用発現率
　TO-208 が投与された症例数＝272 例
　副作用発現率 272 例 / 272 例＝100%
【比較的よく見られる副作用 （発現率 10%以上）】
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th><th>発現率（%）</th></tr>
<tr><td>適用部位小水疱</td><td>261 例</td><td>96.0%</td></tr>
<tr><td>適用部位痂皮</td><td>247 例</td><td>90.8%</td></tr>
<tr><td>適用部位紅斑</td><td>241 例</td><td>88.6%</td></tr>
<tr><td>適用部位疼痛</td><td>218 例</td><td>80.1%</td></tr>
<tr><td>適用部位そう痒感</td><td>194 例</td><td>71.3%</td></tr>
<tr><td>適用部位びらん</td><td>169 例</td><td>62.1%</td></tr>
<tr><td>適用部位変色</td><td>154 例</td><td>56.6%</td></tr>
<tr><td>適用部位皮膚剥脱</td><td>99 例</td><td>36.4%</td></tr>
<tr><td>適用部位浮腫</td><td>60 例</td><td>22.1%</td></tr>
</table>
MedDRA/J Version 25.0</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>鳥居薬品株式会社 製剤：製造</td></tr>
</table>

参考文献

1) National Library of Medicine PubChem, CID:5944, Cantharidin
Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5944#section=Acute-Effects

2) Matsuzawa M, Graziano MJ, Casida JE. Endothal and Cantharidin Analogues: Relation of Structure to Herbicidal Activity and Mammalian Toxicity. J Agric Food Chem 1987; 35(5): 823-9.

3) Rolf, LL, ES Buchanan, and F Alavi, 1985, Acute toxicity of cantharidin in laboratory rabbits: a possible model for equine blister beetle disease, Toxicon, 23(1):36-37.

4) Rabkin SW, Friesen JM, Ferris JA, Fung HY. A model of cardiac arrhythmias and sudden death: cantharidin-induced toxic cardiomyopathy. J Pharmacol Exp Ther 1979; 210(1): 43-50.

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

鳥居薬品株式会社

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.1　一般情報					
3.2.S.1.1	鳥居薬品株式会社	名称	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.1.2	鳥居薬品株式会社	構造	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.1.3	鳥居薬品株式会社	一般特性	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.2　製造					
3.2.S.2.1	鳥居薬品株式会社	製造業者	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
3.2.S.2.2	鳥居薬品株式会社	製造方法及びプロセス・コントロール	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.2.3	鳥居薬品株式会社	原材料の管理	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.2.4	鳥居薬品株式会社	重要工程及び重要中間体の管理	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.2.5	鳥居薬品株式会社	プロセス・バリデーション／プロセス評価	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.2.6	鳥居薬品株式会社	製造工程の開発の経緯	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.3　特性					
3.2.S.3.1	鳥居薬品株式会社	構造その他の特性の解明	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.3.2	鳥居薬品株式会社	不純物	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.4　原薬の管理					
3.2.S.4.1	鳥居薬品株式会社	規格及び試験方法	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.4.2	鳥居薬品株式会社	試験方法（分析方法）	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.4.3	鳥居薬品株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.4.4	鳥居薬品株式会社	ロット分析	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.4.5	鳥居薬品株式会社	規格及び試験方法の妥当性	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質					
3.2.S.5	鳥居薬品株式会社	標準品又は標準物質	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.6　容器及び施栓系					
3.2.S.6	鳥居薬品株式会社	容器及び施栓系	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.7　安定性					
3.2.S.7.1	鳥居薬品株式会社	安定性のまとめ及び結論	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.7.2	鳥居薬品株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.7.3	鳥居薬品株式会社	安定性データ	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.1　製剤及び処方					
3.2.P.1	鳥居薬品株式会社	製剤及び処方	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯					
3.2.P.2.1	鳥居薬品株式会社	製剤成分	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.2.2	鳥居薬品株式会社	製剤	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.2.3	鳥居薬品株式会社	製造工程の開発の経緯	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.2.4	鳥居薬品株式会社	容器及び施栓系	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.2.5	鳥居薬品株式会社	微生物学的観点からみた特徴	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.2.6	鳥居薬品株式会社	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.3　製造					
3.2.P.3.1	鳥居薬品株式会社	製造者	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
3.2.P.3.2	鳥居薬品株式会社	製造処方	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted]	社内資料	評価
3.2.P.3.3	鳥居薬品株式会社	製造工程及びプロセス・コントロール	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted]	社内資料	評価
3.2.P.3.4	鳥居薬品株式会社	重要工程及び重要中間体の管理	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted]	社内資料	評価
3.2.P.3.5	鳥居薬品株式会社	プロセス・バリデーション／プロセス評価	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted]	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.4　添加剤の管理					
3.2.P.4.1	鳥居薬品株式会社	規格及び試験方法	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted]	社内資料	評価
3.2.P.4.2	鳥居薬品株式会社	試験方法（分析方法）	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
3.2.P.4.3	鳥居薬品株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
3.2.P.4.4	鳥居薬品株式会社	規格及び試験方法の妥当性	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
3.2.P.4.5	鳥居薬品株式会社	ヒト又は動物起源の添加剤	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
3.2.P.4.6	鳥居薬品株式会社	新規添加剤	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.5　製剤の管理					
3.2.P.5.1	鳥居薬品株式会社	規格及び試験方法	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted]	社内資料	評価
3.2.P.5.2	鳥居薬品株式会社	試験方法（分析方法）	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted]	社内資料	評価
3.2.P.5.3	鳥居薬品株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted]	社内資料	評価
3.2.P.5.4	鳥居薬品株式会社	ロット分析	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted]	社内資料	評価
3.2.P.5.5	鳥居薬品株式会社	不純物の特性	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted]	社内資料	評価
3.2.P.5.6	鳥居薬品株式会社	規格及び試験方法の妥当性	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted]	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.6　標準品又は標準物質					
3.2.P.6	鳥居薬品株式会社	標準品又は標準物質	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系					
3.2.P.7	鳥居薬品株式会社	容器及び施栓系	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.8　安定性					
3.2.P.8.1	鳥居薬品株式会社	安定性のまとめ及び結論	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.8.2	鳥居薬品株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.8.3	鳥居薬品株式会社	安定性データ	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.A　その他

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.A.1	該当なし	製造施設及び設備	－	－	－
3.2.A.2	鳥居薬品株式会社	外来性感染性物質の安全性評価	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted]	社内資料	評価
3.2.A.3	鳥居薬品株式会社	添加剤	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.R　各極の要求資料

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
該当なし	－	－	－	－	－

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
該当なし	－	－	－

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1　薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.1　効力を裏付ける試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.1.2　副次的薬理試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.1.3　安全性薬理試験						
4.2.1.3	[redacted]	Effect of Cantharidin on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2　薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1	[redacted]	Validation of an Analytical Method Using HPLC	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	参考
4.2.2.2　吸収						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.2.3　分布						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.2.4　代謝						
4.2.2.4	[redacted]	TO-208 *In Vitro* Metabolism Study (preliminary)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	参考
4.2.2.5　排泄						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.2.7　その他の薬物動態試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.1　単回投与毒性試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.2　反復投与毒性試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.3　遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験						
4.2.3.3.1.1	[redacted]	Bacterial Reverse Mutation Assay	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.3.1.2	[redacted]	*In Vitro* Mammalian Chromosomal Aberration Assay in Human Peripheral Blood　Lymphocytes (HPBL)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.3.1.3	[redacted]	*In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Assay in TK6 Cells With CREST Staining of Micronucleus	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.4　がん原性試験						
4.2.3.4.1　長期がん原性試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.4.3　その他の試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.5　生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.6　局所刺激性試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.7　その他の毒性試験						
4.2.3.7.1　抗原性試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.7.2　免疫毒性試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.7.4　依存性試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.7.7　その他の試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
4.3-1	Funt TR	Cantharidin treatment of molluscum contagiosum	Arch Dermatol. 1961;83:504-505
4.3-2	Silverberg NB, Sidbury R, Mancini AJ	Childhood molluscum contagiosum: experience with cantharidin therapy in 300 patients	J Am Acad Dermatol. 2000;43(3):503-507
4.3-3	Moed L, Shwayder TA, Chang MW	Cantharidin revisited: a blistering defense of an ancient medicine	Arch Dermatol. 2001;137(10):1357-1360
4.3-4	Bertaux B, Prost C, Heslan M, Dubertret L	Cantharide acantholysis: endogenous protease activation leading to desmosomal plaque dissolution	Br J Dermatol. 1988;118(2):157-165
4.3-5	Day RM, Harbord M, Forbes A, Segal AW	Cantharidin blisters: a technique for investigating leukocyte trafficking and cytokine production at sites of inflammation in humans	J Immunol Methods. 2001;257(1-2):213-220
4.3-6	Honkanen RE	Cantharidin, another natural toxin that inhibits the activity of serine/threonine protein phosphatases types 1 and 2A	FEBS Lett. 1993;330(3):283-286
4.3-7	Linck B, Boknik P, Knapp J, Muller FU, Neumann J, Schmitz W, et al	Effects of cantharidin on force of contraction and phosphatase activity in nonfailing and failing human hearts	Br J Pharmacol. 1996;119(3):545-550
4.3-8	Neumann J, Herzig S, Boknik P, Apel M, Kaspareit G, Schmitz W, et al	On the cardiac contractile, biochemical and electrophysiological effects of cantharidin, a phosphatase inhibitor	J Pharmacol Exp Ther. 1995;274(1):530-539
4.3-9	Rabkin SW, Friesen JM, Ferris JA, Fung HY	A model of cardiac arrhythmias and sudden death: cantharidin-induced toxic cardiomyopathy	J Pharmacol Exp Ther. 1979;210(1):43-50
4.3-10	National Library of Medicine website	PubChem, CID:5944 for cantharidin	Hazardous Substances Data Bank (HSDB)
4.3-11	Fan Y, Chen L, Jing Q, Li X, Pan H, Fang C, Zhang J, Shi F	Covalent Binding of Reactive Anhydride of Cantharidin to Biological Amines	Drug Metab Dispos. 2024;52(8):775-784
4.3-12	Dang YJ, Zhu CY	Oral bioavailability of cantharidin-loaded solid lipid nanoparticles	Chin Med. 2013;8(1):1
4.3-13	Dang Y, Zhu C	Pharmacokinetics and bioavailability of cantharidin in beagle dogs	Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2009;34(16):2088-2091
4.3-14	Graziano MJ, Waterhouse AL, Casida JE	Cantharidin poisoning associated with specific binding site in liver	Biochem Biophys Res Commun. 1987;149(1):79-85
4.3-15	Presto AJ, 3rd, Muecke EC	A dose of Spanish fly	JAMA. 1970;214(3):591-592
4.3-16	Karras DJ, Farrell SE, Harrigan RA, Henretig FM, Gealt L	Poisoning from "Spanish fly" (cantharidin)	Am J Emerg Med. 1996;14(5):478-483

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
4.3-17	Cotovio P, Silva C, Guedes Marques M, Ferrer F, Costa F, Carreira A, et al	Acute kidney injury by cantharidin poisoning following a silly bet on an ugly beetle	Clin Kidney J. 2013;6(2):201-203
4.3-18	Swingle KF, Reiter MJ, Schwartzmiller DH	Comparison of croton oil and cantharidin induced inflammations of the mouse ear and their modification by topically applied drugs	Arch Int Pharmacodyn Ther. 1981;254(1):168-176
4.3-19	Tarayre JP, Aliaga M, Barbara M, Villanova G, Caillol V, Lauressergues H	Pharmacological study of cantharidin-induced ear inflammation in mice	J Pharmacol Methods. 1984;11(4):271-277
4.3-20	Ivetic Tkalcevic V, Hrvacic B, Bosnar M, Cuzic S, Bosnjak B, Erakovic Haber V, et al	Cantharidin-induced inflammation in mouse ear model for translational research of novel anti-inflammatories	Transl Res. 2012;160(2):137-145
4.3-21	Boris A, Hurley JF	Assessment of topical anti-inflammatory activity in rats with cantharidin-induced inflammation	J Invest Dermatol. 1977;68(3):161-164
4.3-22	Qualls HJ, Holbrook TC, Gilliam LL, Njaa BL, Panciera RJ, Pope CN, et al	Evaluation of efficacy of mineral oil, charcoal, and smectite in a rat model of equine cantharidin toxicosis	J Vet Intern Med. 2013;27(5):1179-1184
4.3-23	Rolf LL, Buchanan ES, Alavi F	Acute toxicity of cantharidin in laboratory rabbits. A possible model for equine blister beetle disease	Toxicon. 1985;23:36-37
4.3-24	Friesen JM, Ferris JA, Rabkin SS, Fung HY	Pathological features of cantharidin-induced toxic cardiomyopathy: lack of correlation between electron-microscopic and histopathologic myocardial damage	Forensic Sci Int. 1979;13(3):187-192
4.3-25	Wolf EP	Experimental Studies on Inflammation : II. Experimental Chemical Inflammation in Vivo	J Exp Med. 1923;37(4):511-524
4.3-26	Graziano MJ, Casida JE	Comparison of the acute toxicity of endothal and cantharidic acid on mouse liver in vivo	Toxicol Lett. 1987;37(2):143-148
4.3-27	Matsuzawa M, Graziano MJ, Casida JE	Endothal and Cantharidin Analogues: Relation of Structure to Herbicidal Activity and Mammalian Toxicity	J Agric Food Chem. 1987;35:823-829
4.3-28	Li YM, Casida JE	Cantharidin-binding protein: identification as protein phosphatase 2A	Proc Natl Acad Sci U S A. 1992;89(24):11867-11870
4.3-29	Bagatell FK, Dugan K, Wilgram GF	Structural and biochemical changes in tissues isolated from the cantharidin-poisoned rat with special emphasis upon hepatic subcellular particles	Toxicol Appl Pharmacol. 1969;15(2):249-261
4.3-30	Epstein WL, Kligman AM	Treatment of warts with cantharidin	AMA Arch Derm. 1958;77(5):508-511
4.3-31	Federal Register	List of Bulk Drug Substances, Section 503A	Federal Food, Drug and Cosmetics Act

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
4.3-32	McGuigan M	Toxicology of topical therapy	Clin Dermatol. 1989;7(3):32-37
4.3-33	Tromovitch TA	Letter to the Editor: Cantharadin	JAMA. 1971;215:640
4.3-34	IARC	Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man: Some naturally occurring substances	1976;10:79-84. International Agency for Research on Cancer, Lyon CEDEX 08, France
4.3-35	IARC	Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. 1972-PRESENT. (Multivolume work)	1987. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Geneva
4.3-36	Stoughton RB, Bagatell F	The nature of cantharidin acantholysis	J Invest Dermatol. 1959;33:287-292
4.3-37	Bonness K, Aragon IV, Rutland B, Ofori-Acquah S, Dean NM, Honkanen RE	Cantharidin-induced mitotic arrest is associated with the formation of aberrant mitotic spindles and lagging chromosomes resulting, in part, from the suppression of PP2Aalpha	Mol Cancer Ther. 2006;5(11):2727-2736
4.3-38	Kuo JH, Chu YL, Yang JS, Lin JP, Lai KC, Kuo HM, et al	Cantharidin induces apoptosis in human bladder cancer TSGH 8301 cells through mitochondria-dependent signal pathways	Int J Oncol. 2010;37(5):1243-1250
4.3-39	Verma AK, Prasad SB	Antitumor effect of blister beetles: an ethno-medicinal practice in Karbi community and its experimental evaluation against a murine malignant tumor model	J Ethnopharmacol. 2013;148(3):869-879
4.3-40	Wang CC, Wu CH, Hsieh KJ, Yen KY, Yang LL	Cytotoxic effects of cantharidin on the growth of normal and carcinoma cells	Toxicology. 2000;147(2):77-87
4.3-41	Huang WW, Ko SW, Tsai HY, Chung JG, Chiang JH, Chen KT, et al	Cantharidin induces G2/M phase arrest and apoptosis in human colorectal cancer colo 205 cells through inhibition of CDK1 activity and caspase-dependent signaling pathways	Int J Oncol. 2011;38(4):1067-1073
4.3-42	Kadioglu O, Kermani NS, Kelter G, Schumacher U, Fiebig HH, Greten HJ, et al	Pharmacogenomics of cantharidin in tumor cells	Biochem Pharmacol. 2014;87(3):399-409
4.3-43	Knapp J, Boknik P, Linck B, Luss H, Muller FU, Nacke P, et al	The effect of the protein phosphatases inhibitor cantharidin on beta-adrenoceptor-mediated vasorelaxation	Br J Pharmacol. 1997;120(3):421-428
4.3-44	Knapp J, Boknik P, Huke S, Gombosova I, Linck B, Luss H, et al	Contractility and inhibition of protein phosphatases by cantharidin	Gen Pharmacol. 1998;31(5):729-733
4.3-45	Hong SJ	Inhibition of mouse neuromuscular transmission and contractile function by okadaic acid and cantharidin	Br J Pharmacol. 2000;130(6):1211-1218

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
4.3-46	Dang YJ, Zhu CY	Determination of trace cantharidin in plasma and pharmacokinetic study in beagle dogs using gas chromatography-mass spectrometry	J Anal Toxicol. 2009;33(7):384-388
4.3-47	Graziano MJ, Pessah IN, Matsuzawa M, Casida JE	Partial characterization of specific cantharidin binding sites in mouse tissues	Mol Pharmacol. 1988;33(6):706-712
4.3-48	Food and Drug Administration	[redacted]	[redacted]
4.3-49	Food and Drug Administration	[redacted]	[redacted]
4.3-50	Food and Drug Administration	[redacted]	[redacted]
4.3-51	Heidelberger C, Moldenhauer MG	The interaction of carcinogenic hydrocarbons with tissue constituents. IV. A quantitative study of the binding to skin proteins of several C14-labeled hydrocarbons	Cancer Res. 1956;16(5):442-449
4.3-52	Laerum OD, Iversen OH	Reticuloses and epidermal tumors in hairless mice after topical skin applications of cantharidin and asiaticoside	Cancer Res. 1972;32(7):1463-1469
4.3-53	Roe FJ, Salaman MH	Further studies on incomplete carcinogenesis: triethylene melamine (T.E.M.), 1,2-benzanthracene and beta-propiolactone, as initiators of skin tumour formation in the mouse	Br J Cancer. 1955;9(1):177-203
4.3-54	Hennings H, Boutwell RK	Studies on the mechanism of skin tumor promotion	Cancer Res. 1970;30:312-320

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2　全臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.2	全臨床試験一覧表	－	－	－	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.1　生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.4.1	鳥居薬品株式会社	Validation Report Validation for the Determination of TO-208 in Human Plasma Study No.: CB221365	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	鳥居薬品 株式会社 （国内）	社内資料	参考
5.3.1.4.2	鳥居薬品株式会社	Determination of TO-208 in Human Plasma - TO-208 Clinical Pharmacology Study - Study No.: CB221366	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	鳥居薬品 株式会社 （国内）	社内資料	参考
5.3.1.4.3	[redacted]	Validation Report GC/MS Assay for Quantification of Cantharidin in Human Plasma Study No.: 14I0376R-A03	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	参考
5.3.1.4.4	[redacted]	Quantification of Cantharidin in Human Plasma Study No.: 17G0123H-A01G	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	参考
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
該当なし	－	－	－	－	－	－
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
該当なし	－	－	－	－	－	－
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.2.1	鳥居薬品株式会社	TO-208　臨床薬理試験（208-1-1試験） 治験総括報告書	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	鳥居薬品 株式会社 （国内）	社内資料	評価
5.3.3.2.2	[redacted]	VP-102 第II相臨床試験（VP-102-103試験）Clinical Study Report	2017年6月9日～ 2018年6月25日	[redacted]	社内資料	参考
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書						
該当なし	－	－	－	－	－	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1.1	鳥居薬品株式会社	TO-208　第III相臨床試験（208-3-1試験） 治験総括報告書	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	鳥居薬品 株式会社 （国内）	社内資料	評価
5.3.5.1.2	[redacted]	VP-102 第III相臨床試験（VP-102-101試験）Clinical Study Report	2018年3月30日～ 2018年11月26日	[redacted]	社内資料	参考
5.3.5.1.3	[redacted]	VP-102 第III相臨床試験（VP-102-102試験）Clinical Study Report	2018年2月14日～ 2018年9月28日	[redacted]	社内資料	参考
5.3.5.2　非対照試験報告書						
該当なし	－	－	－	－	－	－
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3.1	鳥居薬品株式会社	TO-208　安全性併合解析報告書	－	鳥居薬品 株式会社 （国内）	社内資料	評価
5.3.5.4　その他の試験報告書						
該当なし	－	－	－	－	－	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6.1	Verrica Pharmaceuticals Inc.	Periodic Adverse Drug Experience Report, 21-Jul-2023 to 20-Oct-2023	2023年7月21日～ 2023年10月20日	Verrica Pharmaceuticals Inc.（海外）	社内資料	参考
5.3.6.2	Verrica Pharmaceuticals Inc.	Periodic Adverse Drug Experience Report, 21-Oct-2023 to 20-Jan-2024	2023年10月21日～ 2024年1月20日	Verrica Pharmaceuticals Inc.（海外）	社内資料	参考
5.3.6.3	Verrica Pharmaceuticals Inc.	Periodic Adverse Drug Experience Report, 21-Jan-2024 to 20-Apr-2024	2024年1月21日～ 2024年4月20日	Verrica Pharmaceuticals Inc.（海外）	社内資料	参考
5.3.6.4	Verrica Pharmaceuticals Inc.	Periodic Adverse Drug Experience Report, 21-Apr-2024 to 20-Jul-2024	2024年4月21日～ 2024年7月20日	Verrica Pharmaceuticals Inc.（海外）	社内資料	参考
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1　用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表						
5.7.3.1	鳥居薬品株式会社	有効性反応データ（208-1-1, 208-3-1）	－	－	－	－
5.3.7.2　実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表						
5.7.3.2	鳥居薬品株式会社	有害事象一覧表（208-1-1, 208-3-1）	－	－	－	－
5.3.7.3　実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表						
5.7.3.3	鳥居薬品株式会社	死亡、その他の重篤な有害事象一覧表（208-3-1）	－	－	－	－
5.3.7.4　実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表						
該当なし	－	－	－	－	－	－
5.3.7.5　実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図						
該当なし	－	－	－	－	－	－

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
5.4-1	Coloe Dosal C, Stewart PW, Lin JA, Williams CS, Morrell DS	Cantharidin for the treatment of molluscum contagiosum: a prospective, double-blinded, placebo-controlled trial.	Pediatr Dermatol. 2014;31(4):440-449.
5.4-2	Hanna D, Hatami A, Powell J, Marcoux D, Maari C, Savard P, et. al	A prospective randomized trial comparing the efficacy and adverse effects of four recognized treatments of molluscum contagiosum in children	Pediatr Dermatol. 2006;23(6):574-579
5.4-3	Jahnke M, Hwang S, Griffith J.	Cantharidin on the Face? Yes, it is Safe! A retrospective case series on the treatment of pediatric facial molluscum contagiosum	Pediatr Dermatol. 2015;32(5):756
5.4-4	Moye VA, Cathcart S, Morrell DS	Safety of cantharidin: a retrospective review of cantharidin treatment in 405 children with molluscum contagiosum	Pediatr Dermatol. 2014;31(4):450-454
5.4-5	Cathcart S, Coloe J, Morrell DS	Parental satisfaction, efficacy, and adverse events in 54 patients treated with cantharidin for molluscum contagiosum infection	Clin Pediatr (Phila). 2009;48(2):161-165
5.4-6	Silverberg NB, Sidbury R, Mancini AJ	Childhood molluscum contagiosum: experience with cantharidin therapy in 300 patients	J Am Acad Dermatol. 2000;43(3):503-507
5.4-7	Committee on Infectious Diseases	American Academy of Pediatrics. Molluscum contagiosum	In: Red Book: 2024 - 2027 Report of the Committee on Infectious Diseases. 33rd Edition, 2024:603-604
5.4-8	Funt TR	Cantharidin treatment of molluscum contagiosum	Arch Dermatol. 1961;83:504-505
5.4-9	三石剛, 渡辺大輔	目からウロコの疣贅診療ハンドブックー困った時のこの一冊. Part 8 伝染性軟属腫（みずいぼ）	南江堂. 2020年:206-212
5.4-10	横山眞爲子, 奥村之啓, 江川清文	地方都市皮膚科診療所におけるウイルス性疣贅と伝染性軟属腫の疫学的特徴の比較検討	日皮会誌. 2010;120(4):871-880
5.4-11	Olsen JR, Gallacher J, Finlay AY, Piguet V, Francis NA	Time to resolution and effect on quality of life of molluscum contagiosum in children in the UK: a prospective community cohort study	Lancet Infect Dis. 2015;15(2):190-195
5.4-12	小野公義, 赤崎良太, 浅野翔一, 麻生泰成, 雨宮直幹, 石井啓正, 他	伝染性軟属腫の疫学ー1987, 88年の兵庫県皮膚病サーベイランスからー	皮膚病診療, 1989;11(6):533-538
5.4-13	Olsen JR, Gallacher J, Piguet V, Francis NA	Epidemiology of molluscum contagiosum in children: a systematic review	Fam Pract. 2014;31(2):130-136
5.4-14	坂田茂子, 広瀬優子, 岩田久美子, 吉富五月, 日比野永好, 五藤紀代子, 他	カンタリジンによる伝染性軟属腫(ミズイボ)の治療経験	外来小児科. 1999;2(2).183-184
5.4-15	坂田茂子	カンタリジンによるミズイボの治療	外来小児科. 2000; 3 (1).102-104

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
5.4-16	Mathes EF, Frieden IJ	Treatment of molluscum contagiosum with cantharidin: a practical approach	Pediatr Ann. 2010;39(3):124-128, 130
5.4-17	Bertaux B, Prost C, Heslan M, Dubertret L	Cantharide acantholysis: endogenous protease activation leading to desmosomal plaque dissolution	Br J Dermatol. 1988;118(2):157-165
5.4-18	Guzman AK, Schairer DO, Garelik JL, Cohen SR	Safety and efficacy of topical cantharidin for the treatment of pediatric molluscum contagiosum: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial	Int J Dermatol. 2018;57(8):1001-1006
5.4-19	Eichenfield LF, McFalda W, Brabec B, Siegfried E, Kwong P, McBride M, et al	Safety and Efficacy of VP-102, a Proprietary, Drug-Device Combination Product Containing Cantharidin, 0.7% (w/v), in Children and Adults With Molluscum Contagiosum: Two Phase 3 Randomized Clinical Trials	JAMA Dermatol. 2020;156(12):1315-1323
5.4-20	Niazi S, Brabec B, Anschutz L. Willson C, Davidson M, Burnett P	A Phase 2 Open-Label Study to Evaluate VP-102 for the Treatment of Molluscum Contagiosum	J Drugs Dermatol. 2021 Jan 1;20(1):70-75
5.4-21	Del Rosso JQ, Kircik L	Topical Cantharidin in the Management of Molluscum Contagiosum: Preliminary Assessment of an Ether-free, Pharmaceutical-grade Formulation	J Clin Aesthet Dermatol. 2019 Feb;12(2):27-30.