第２部（モジュール２）
CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

鳥居薬品株式会社

2.2 緒言

TO-208 は、単回使用のアプリケータの形態で製造された 0.7 w/v%カンタリジンを含有する製剤であり、伝染性軟属腫の治療薬である。

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。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。伝染性軟属腫の臨床症状は、直径 1～4 mm 大の常色又は淡紅色の水様光沢を帯びた半球状に隆起する丘疹及び小結節である。多くの場合、中心部に臍窩又は陥凹することが特徴である。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、四肢や体幹に多発する。伝染性軟属腫の病変は、通常、疼痛を伴わないが、そう痒や刺激又は炎症を生じることがあり、二次的な細菌感染又は瘢痕を生じることがある。大部分の免疫正常者では、伝染性軟属腫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 ヵ月後においても病変が認められる。伝染性軟属腫は、良性疾患であり自然治癒が望めることから、無治療で自然消褪を待つ場合があるが、自然消褪を待つ間の自家接種や、他者への感染、掻破に伴う細菌性二次感染の可能性などの問題がある。

日本では、伝染性軟属腫に対する治療薬として承認された製品はなく、有効な抗ウイルス薬として国内で臨床応用が可能な治療薬はない。伝染性軟属腫に対して摘除法、外用療法（サリチル酸、硝酸銀液、イミキモド、カンタリジン、トリクロロ酢酸など）、内服療法（ヨクイニン、シメチジンなど）、冷凍療法など様々な治療方法が実施されている。これらの治療方法のうち、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、耐え難い疼痛が発現し、局所麻酔テープで疼痛が緩和されるが、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。

一方、米国では、伝染性軟属腫の治療法として、摘除法、凍結療法、伝染性軟属腫病変の圧出、レチノイン酸クリーム、腐食剤、局所免疫療法剤、又は種々の純度、処方及び含量の非標準的な方法により配合されたカンタリジン含有製剤など、様々な治療方法が実施されている。代表的な学会の指針及び書籍には、カンタリジンは伝染性軟属腫の治療に用いられると記載されており、伝染性軟属腫の治療法の一つとして、カンタリジンの安全性と有効性は米国では公知であると考えられる。

カンタリジン（化学名；1,2-Dimethyl-3,6-epoxyperhydrophthalic anhydride、分子量；196.20）はツチハンミョウ科昆虫の体液から抽出した脂質親和性天然化合物である。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。また、大部分の患者において、皮膚の下部にある真皮層は損傷を受けず、この水疱形成過程は瘢痕を引き起こさなかったとされる。なお、カンタリジンの直接的な抗ウイルス効果は知られていない。

2.2　緒言

VP-102 は Verrica 社が開発した 0.7 w/v%カンタリジンを含有する製剤である。複数回の使用にわた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ており、治療した病変と治療していない病変において医師による識別を容易にするために、着色剤のゲンチアナバイオレットを含有し、経口で摂取する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ている。VP-102（製品名：YCANTH®）は伝染性軟属腫の治療薬として 2023 年 7 月に米国食品医薬品局より承認を取得した。

このような背景を踏まえ、当社は、Verrica 社から VP-102 を導入し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構との対面助言を踏まえ、VP-102 に含まれている着色剤のゲンチアナバイオレットを含まない製剤組成の TO-208 を開発することとした。TO-208 の国内第 I 相試験及び国内第 III 相試験を実施し、伝染性軟属腫患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、効能又は効果を「伝染性軟属腫」として製品名「ワイキャンス外用液 0.71%」の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。