第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

鳥居薬品株式会社

2.5 の略号及び用語の定義一覧

略号

略語	外国語表記	日本語表記
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index	--
EOS	End of Study	試験終了時
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
ITT	Intent-to-Treat	--
LLOQ	Lower Limit of Quantitation	定量下限
LSR	Local Skin Reaction	局所皮膚反応
MC 病変	Molluscum contagiosum lesion	伝染性軟属腫病変
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画に適合した集団
QOL	Quality of Life	生活の質
S.D.	Standard Deviation	標準偏差
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event	試験治療下で発現した有害事象

用語の定義

用語	定義
TO-208	0.7 w/v%カンタリジン溶液を含有する単回使用の製剤の日本における開発コード
VP-102	0.7 w/v%カンタリジン溶液を含有する単回使用の製剤の米国における開発コード
YCANTH®	VP-102 の米国における商品名
副作用	国内試験：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」及び「関連あり」と判定された TEAE 海外試験：治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」、「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判定された TEAE
Verrica 社	Verrica Pharmaceuticals Inc.（TO-208 の導入元）

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

鳥居薬品株式会社（以下「鳥居薬品」）は、2021 年 3 月、米国の Verrica Pharmaceuticals Inc.（TO-208 の導入元、以下「Verrica 社」）との間で 0.7 w/v%カンタリジン含有製剤に関する伝染性軟属腫及び尋常性疣贅を対象とした日本国内における導入契約を締結し、開発に着手した。

米国では、数十年間にわたり伝染性軟属腫の治療にカンタリジンが使用されてきた[1),2),3),4),5),6),7),8)]。Verrica 社は、米国において医師が従来から主に使用してきたカンタリジン濃度と一致する 0.7 w/v%カンタリジンを含有する製剤（以下「VP-102」）を開発した。VP-102 は、従来のカンタリジン含有製剤から以下の点が改善されている。

- 複数回の使用による交差汚染及び濃度変化の可能性を無くすため、製造管理及び品質管理の基準（Good Manufacturing Practices）の下で、単回使用のアプリケータの形態を製造
- [redacted]
- 治療した病変と治療していない病変において医師及び患者による識別を容易にするために、手術用マーカーとして一般的に使用される着色剤のゲンチアナバイオレットを含有
- 本剤の安全性を更に確保し、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

Verrica 社は、VP-102 を用いて海外第 II 相試験及び 2 本の海外第 III 相試験を実施し、それらの試験結果に基づいて、成人及び 2 歳以上の小児における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（Food and Drug Administration、以下「FDA」）より VP-102 の承認を取得した（商品名：YCANTH® (cantharidin) topical solution）。

鳥居薬品は、カンタリジン含有製剤を開発するにあたり 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency、以下「PMDA」）との対面助言（受付番号：[redacted]）の結果及び令和 3 年度第 24 回（2021 年 12 月 20 日開催）薬事・食品衛生審議会（医薬品等安全対策部会安全対策調査会）における見解を踏まえ、VP-102 とは異なり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。

2.5.1.2 伝染性軟属腫の概要

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[7)]。伝染性軟属腫は、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 l～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[7)]。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[9),10)]。伝染性軟属腫病変（molluscum contagiosum lesion、以下「MC 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、MC 病変は最終的に自然消退するが、治療を受けなければ感染は数

年間持続する。その平均罹病期間は 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 [11]。

伝染性軟属腫は、感染力の強い疾患であり、隆起をつついたり、引っかいたりすることによる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 [9]。また、タオル、衣類、玩具などの物への接触を通じてウイルスが感染することもある。罹病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（quality of life、以下「QOL」）にも悪影響を及ぼすことが明らかになっている [11]。

日本では、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 [12]、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 [10]。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報告されている [10]。また、海外では、14 歳までの小児の伝染性軟属腫の罹患率が最も高く、年間 1,000 人あたり 12～14 件と推定されている [13]。

2.5.1.3 伝染性軟属腫の治療

日米欧ともに、伝染性軟属腫に対する診療ガイドラインは策定されていない。

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、ときには無治療で数ヵ月後に治癒することがあり、無治療で自然消退を待つ場合があるが、自然消退を待つ間の自家接種や他者への感染、molluscum reaction や掻破に伴う細菌性二次感染の可能性などの問題がある [9]。

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 [9]。日本においては、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を医師は実施している [9]。これらの治療方法のうち、病変部を専用ピンセットなど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 [9]。また、CANTHARONE®［カンタリジン 0.7%含有、DORMER LABORATORIES INC 製（カナダ）、個人輸入にて入手］を適切に使用すれば安全であり、摘除法と同等の有効性が認められ、小児の伝染性軟属腫の治療には最適であると報告されている [14), 15)]。

以上のことから、日本では、小児が主な患者である伝染性軟属腫に対し、疼痛が少なく、確実に治療できる薬剤が求められており、アンメット・メディカル・ニーズの高い疾患である。

米国では、従来から伝染性軟属腫の治療法として、摘除法、凍結療法、MC 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 [16]。

米国皮膚科学会（American Academy of Dermatology Association）のホームページにある Molluscum contagiosum: Diagnosis and treatment には、『カンタリジンを使用した治療の目的は、皮膚を傷つけ

ずに隆起を破壊することである。カンタリジンはツチハンミョウから製造されており、成人及び2歳以上の小児の治療に対してFDAから承認され、1950年代から皮膚科医が疣贅や伝染性軟属腫の治療に使用している』と記載されている[17]。通常、カンタリジンは医療機関の外来で行う治療であり、カンタリジンの塗布部位は塗布後24時間から48時間以内に水疱を形成し、2週間以内に正常な皮膚に回復するとされる。カンタリジンは皮膚科医が施術することで、安全で有効な伝染性軟属腫の治療法であり、また治療に痛みを伴わないので、小児患者によく使われるとされている。また、米国小児科学会（American Academy of Pediatrics）の小児感染症の診断、治療及び予防に関する現在の米国小児科学会の推奨事項を記載したRED BOOKには、カンタリジンは伝染性軟属腫の局所治療薬の選択肢として明記されている[7]。さらに、米国疾病対策予防センター（Centers for Disease Control and Prevention）の記載においても、カンタリジンは、伝染性軟属腫の治療法の選択肢として明記されている[18]。著名な医学辞典である「MSDマニュアル プロフェッショナル版」（日本語版）には、伝染性軟属腫の治療法について、『最初は疼痛をほとんど伴わない治療法（例、トレチノイン、イミキモド、タザロテン、カンタリジン）を選択する（特に小児）。（中略）カンタリジンは安全かつ効果的であるが、水疱形成を来すことがある。少量の1滴をMC病変に直接塗布する。指での接触を防止すべきであるため、患者（特に小児）が擦る可能性がある部位は包帯で被覆する。水疱形成は予測不可能であるため、カンタリジンは顔面や眼周囲に塗布してはならない。』と記載されている[19]。

これらのことから、米国においては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公知であると考えられる。

2.5.1.4 カンタリジン

カンタリジン（化学名；1,2-Dimethyl-3,6-epoxyperhydrophthalic anhydride、分子量；196.20 g/mol）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。ツチハンミョウ科の昆虫（ヨコジマハンミョウ及びツチハンミョウ属の一種）は、南アメリカ及びアジアを含む世界の多くの地域で発見されている。

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（皮膚の層を保持する役割を担っている）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を破壊する[20]。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。

日本では、1977年からカンタリジンを含有する医療用医薬品として、カンタリスチンキ［マメハンミョウを乾燥して得られた粗末であるカンタリス（カンタリジンを約2%含む）をエタノールで浸出した製剤、承認番号：15200AMZ00558000、製造販売業者：司生堂製薬株式会社］が製造販売されている。効能又は効果は、『発毛促進、疣贅・鶏眼の除去、その他引赤・皮膚刺激剤あるいは発疱剤として用いる』であり、伝染性軟属腫の適応は有していない。天然物から抽出したカンタリジンを原体とするカンタリスチンキは、精製したカンタリジンを有効成分とするTO-208と

は組成が同一ではない。

2.5.1.5 TO-208 臨床開発計画

Verrica 社は VP-102 の全身曝露を評価するための海外第 II 相試験（VP-102-103 試験）を実施し、続いて無作為化二重盲検プラセボ対照試験である海外第 III 相試験を 2 試験（VP-102-101 試験及び VP-102-102 試験）実施して、VP-102 の安全性及び有効性を評価した。VP-102-101 試験及び VP-102-102 試験は、同一の試験デザインで実施された。

鳥居薬品は、国内の TO-208 の開発に先立ち、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に PMDA との対面助言（受付番号[redacted]）を実施し、PMDA の助言を踏まえ、TO-208 を以下のとおり開発することとした。

- VP-102 から着色剤のゲンチアナバイオレットを除いた製剤組成の製剤（TO-208）を用いて開発を行うこと
- TO-208 の[redacted]を実施すること
- VP-102 の臨床試験で用いられた[redacted]を参考に、TO-208 の[redacted]を設定すること

鳥居薬品は、TO-208 の製造販売承認を取得するための臨床開発プログラムとして、日本国内で国内第 I 相試験「208-1-1 試験、TO-208 臨床薬理試験－2 歳以上の伝染性軟属腫患者を対象に TO-208 の安全性、有効性及び血漿中薬物濃度を検討するオープンラベル試験－」及び国内第 III 相試験「208-3-1 試験、TO-208 第 III 相臨床試験－2 歳以上の伝染性軟属腫患者を対象に TO-208 の有効性及び安全性を評価するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験及びオープンラベル継続投与試験－」の 2 試験を実施して評価資料とし、Verrica 社が実施した海外試験 3 試験を参考資料として、臨床データパッケージを構成した。

今回の申請における臨床データパッケージを表 2.5.1-1 に示した。

表 2.5.1-1　　臨床試験の概要

試験の相 実施国 （資料区分）	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象 （年齢／性別）	塗布方法	コホート数又は群数	被験者数	試験の状況
第 I 相 日本 （評価資料）	208-1-1	薬物濃度の検討 安全性及び有効性の検討	多施設共同、オープンラベル	日本人小児伝染性軟属腫患者（2～15 歳／男女）	21 日ごとに 1 回（24 時間）、TO-208 を適量塗布	1 群 TO-208 群	計 16 例 （全例 TO-208 塗布）	完了
第 III 相 日本 （評価資料）	208-3-1	＜第 1 部＞ 優越性の検証、有効性及び安全性の検討 ＜第 2 部＞ 最大 4 回継続塗布時の安全性及び有効性の検討	＜第 1 部＞ 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較 ＜第 2 部＞ 多施設共同、オープンラベル	＜第 1 部＞ 日本人伝染性軟属腫患者（2 歳以上／男女） ＜第 2 部＞ 第 1 部に参加した被験者のうち、第 1 部完了時に治療可能な MC 病変が残存すると診断された被験者	＜第 1 部＞ 21 日ごとに 1 回（24 時間）、TO-208 又はプラセボを適量塗布 ＜第 2 部＞ 21 日ごとに 1 回（24 時間）、TO-208 を適量塗布	＜第 1 部＞ 2 群 TO-208 群／プラセボ群 ＜第 2 部＞ 2 群 TO-208 開始群／プラセボ開始群	＜第 1 部＞ 計 303 例 TO-208 群：148 例 プラセボ群：155 例 ＜第 2 部＞ 計 168 例 TO-208 開始群：60 例 プラセボ開始群：108 例	完了
第 II 相 米国 （参考資料）	VP-102-103	全身曝露の検討 有効性及び安全性の検討	単施設、オープンラベル	伝染性軟属腫患者（2 歳以上／男女）	21 日ごとに 1 回（24 時間）塗布	2 群 （Exposure Treatment Group／Standard Treatment Group） VP-102 塗布群	計 33 例 （全例 VP-102 塗布）	完了
第 III 相 米国 （参考資料）	VP-102-101	有効性及び安全性の検討	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	伝染性軟属腫患者（2 歳以上／男女）	21 日ごとに 1 回（24 時間）塗布	2 群 VP-102 塗布群／プラセボ塗布群	計 266 例* VP-102 塗布群：160 例 プラセボ塗布群：106 例	完了
第 III 相 米国 （参考資料）	VP-102-102	有効性及び安全性の検討	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	伝染性軟属腫患者（2 歳以上／男女）	21 日ごとに 1 回（24 時間）塗布	2 群 VP-102 塗布群／プラセボ塗布群	計 262 例* VP-102 塗布群：150 例 プラセボ塗布群：112 例	完了

MC 病変：molluscum contagiosum lesion（伝染性軟属腫病変）
* Intent-to-treat Population

2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

国内で実施した国内第 III 相試験（208-3-1 試験）及び国内第 I 相試験（208-1-1 試験）は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 及び「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号）及び関連する通知を遵守して実施した。また、参考資料と

して添付した海外第 III 相試験（VP-102-101 試験及び VP-102-102 試験）及び海外第 II 相試験（VP-102-103 試験）は、医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use）ガイドライン及び実施国の規制要件に則って実施された。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

TO-208 は、カンタリジンを 0.7 w/v%含有するフィルム形成外用液をガラスアンプルに 450 μL 充てんし、使い捨てプレフィルドアプリケーターを装着した単回使用製剤であり、TO-208 には剤形、含量の異なる製剤は存在しない。国内の臨床試験で使用した製剤と市販を予定している製剤は同一である。TO-208 の製剤に関する生物薬剤学試験は実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

血漿中カンタリジン濃度の測定は、国内第 I 相試験「TO-208 臨床薬理試験－2 歳以上の伝染性軟属腫患者を対象に TO-208 の安全性、有効性及び血漿中薬物濃度を検討するオープンラベル試験－」及び海外第 II 相試験「伝染性軟属腫患者（2 歳以上）を対象とした VP-102 外用被膜形成液［0.7 w/v%カンタリジン］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」において検討した。いずれの試験も、最大曝露条件下でのカンタリジンの全身曝露の可能性を検討するためにデザインされ、国内第 I 相試験及び海外第 II 相試験の Exposure Treatment Group では、ベースラインに 21 個以上の MC 病変を有する被験者に TO-208 又は VP-102 を塗布し、全身曝露を評価した。21 個以上の MC 病変を有する患者は、疫学調査における上位 25%の患者集団にあたる [11)]。試験の詳細は、2.7.2 臨床薬理試験、国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2.1）及び海外第 II 相試験（CTD 5.3.3.2.2）に記載した。

国内第 I 相試験では、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（Lower Limit of Quantitation、以下「LLOQ」）（2.500 ng/mL）を上回る濃度（3.432 ng/mL 及び 3.278 ng/mL）であったが、塗布 24 時間後の血漿試料では LLOQ 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 LLOQ 未満であった。

海外第 II 相試験では、Exposure Treatment Group の被験者 17 例のうち 1 例の VP-102 初回塗布 2 時間後（最も早い採血時点）の血漿試料が LLOQ（2.500 ng/mL）を上回る血漿中カンタリジン濃度（3.391 ng/mL）であったが、6 時間後及び 24 時間後の血漿試料では LLOQ 未満であった。その他の 16 例の血漿中カンタリジン濃度は LLOQ 未満であった。

以上の結果から、国内第 I 相試験及び海外第 II 相試験の結果に相違はなく、TO-208 又は VP-102 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。その他の臨床試験において血漿中カンタリジン濃度の測定及び薬物動態試験は実施しなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた試験

TO-208 の有効性は、国内第 III 相試験（208-3-1 試験）の結果を基に評価し、国内第 I 相試験（208-1-1 試験）の結果を要約した。加えて、参考資料として Verrica 社が米国で実施した海外第 III 相試験（VP-102-101 試験及び VP-102-102 試験）及び海外第 II 相試験（VP-102-103 試験）の結果を要約し、国内試験と海外試験の結果の差異について検討した。

国内第 III 相試験は、日本国内の 2 歳以上の伝染性軟属腫患者を対象とした 12 週間のプラセボ対照二重盲検による検証試験（第 1 部）及びその後のオープンラベルによる 12 週間の継続投与試験（第 2 部）で構成された多施設共同第 III 相試験であった。国内第 I 相試験は、日本国内の 2～15 歳の伝染性軟属腫患者を対象とした 12 週間のオープンラベル第 I 相試験であった。

Verrica 社が米国で実施した海外第 III 相試験は、米国の 2 歳以上の伝染性軟属腫患者を対象とした 12 週間のプラセボ対照二重盲検による多施設共同第 III 相試験であった。海外第 II 相試験は、米国の 2 歳以上の伝染性軟属腫患者を対象とした 12 週間のオープンラベル第 II 相試験であった。

国内試験及び海外試験のいずれの試験においても、治験薬（TO-208 又は VP-102、プラセボ）を 21 日ごとに 1 回、最大 4 回塗布した際の有効性及び安全性を評価した。国内第 III 相試験の第 2 部（継続投与試験）の TO-208 開始群では、更に TO-208 を 21 日ごとに 1 回、最大 4 回塗布し、TO-208 を最大 8 回まで塗布した際の有効性及び安全性を評価した。

2.5.4.2 有効性の結果

2.5.4.2.1 有効性の評価対象被験者

国内試験及び海外試験のいずれの試験も 2 歳以上の伝染性軟属腫患者を対象とした。

国内第 III 相試験（第 1 部）の有効性解析対象集団の同意取得時の平均満年齢は、TO-208 群が 5.1（範囲 2～37 歳）歳、プラセボ群が 5.8（範囲 2～71 歳）歳であり、国内第 I 相試験では、5.0（範囲 2～8）歳であった。

海外第 III 相試験の Intent-to-Treat（以下「ITT」） Population の被験者の平均年齢は、VP-102 塗布群では 7.4～7.5（範囲 2～60）歳、プラセボ塗布群では 6.3～7.3（範囲 2～54）歳であり、海外第 II 相試験では 6.7（範囲 2～15）歳であった。

国内試験及び海外試験の有効性の評価対象被験者集団の年齢は類似していた。国内及び海外の疫学調査で報告されている伝染性軟属腫の患者の背景と差異はなかった [10), 11)]。

2.5.4.2.2 主要評価項目及び MC 病変の完全消失が認められた被験者の割合

伝染性軟属腫のような生命を脅かすことが極めて低い感染性の疾患では、本剤の使用を通じて被験者の伝染性軟属腫に対する感じ方及び社会生活を改善すること、被験者に利益をもたらすことが目視で明らかとなるような指標が重要と考えられた。そこで、国内第 III 相試験では Visit 7（Day 85）の来院時の「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」を、海外第 III 相試験では End of Study（試験終了時、以下「EOS」）Visit（Day 84）の来院時の「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」をそれぞれ主要評価項目として設定した。

国内第 III 相試験（第 1 部）及び海外第 III 相試験の主要評価項目及び MC 病変の完全消失が認められた被験者の割合の結果を表 2.5.4-1、表 2.5.4-2 にそれぞれ示した。

国内第 III 相試験（第 1 部）における検証試験完了時（Visit 7、Day 85）の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、TO-208 群で 50.0%、プラセボ群で 23.2%であり、TO-208 群はプラセボ群と比較して高く、TO-208 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（$p < 0.001$）、TO-208 のプラセボに対する優越性が検証された。また、副次評価項目である各 Visit 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についても、いずれの Visit においても TO-208 群はプラセボ群と比較して高く、塗布群間で統計学的に有意な差が認められた。これらの副次評価項目の結果は、主要評価項目の結果を裏付けるものであった。

海外第 III 相試験における EOS Visit（Day 84）の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-102-101 試験及び VP-102-102 試験のそれぞれの試験で、VP-102 のプラセボに対する優越性が検証された（$p < 0.0001$）。また、副次評価項目である Day 63、Day 42、Day 21 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においても VP-102-102 試験の Day 21 を除き、塗布群間で統計学的に有意な差が認められた。

国内第 III 相試験（第 1 部）における TO-208 の主要評価項目及び各 Visit 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の結果は、VP-102 の海外第 III 相試験 2 試験の結果と同様であった。

表 2.5.4-1　伝染性軟属腫（MC）病変の完全消失が認められた被験者の割合
国内第 III 相試験（第 1 部）（最大の解析対象集団）

	TO-208 N = 148 n (%)	Placebo N = 155 n (%)	p-value*
Primary Efficacy Endpoint			
Complete Clearance at Visit 7 (Day 85)	74 (50.0)	36 (23.2)	< 0.001
Secondary Efficacy Endpoints			
Complete Clearance at Visit 6/Day 64	62 (41.9)	32 (20.6)	< 0.001
Complete Clearance at Visit 5/Day 43	47 (31.8)	20 (12.9)	< 0.001
Complete Clearance at Visit 4/Day 22	21 (14.2)	6 (3.9)	0.002

* Chi-square test
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.1.1、Table 14.2.1.2.1.

表 2.5.4-2　伝染性軟属腫（MC）病変の完全消失が認められた被験者の割合
海外第 III 相試験（ITT Population）

	VP-102-101			VP-102-102		
	VP-102 N = 160 n (%)	Placebo N = 106 n (%)	p-value*	VP-102 N = 150 n (%)	Placebo N = 112 n (%)	p-value*
Primary Efficacy Endpoint						
Complete Clearance at Day 84	74 (46.3)	19 (17.9)	< 0.0001	81 (54.0)	15 (13.4)	< 0.0001
Secondary Efficacy Endpoints						
Complete Clearance at Day 63	51 (31.9)	18 (17.0)	0.0067	42 (28.0)	5 (4.5)	< 0.0001
Complete Clearance at Day 42	33 (20.6)	10 (9.4)	0.0152	19 (12.7)	4 (3.6)	0.0101
Complete Clearance at Day 21	18 (11.3)	4 (3.8)	0.0302	8 (5.3)	2 (1.8)	0.1382

* Differences between treatment arms are compared using a chi-square test.
引用元：CTD 5.3.5.1.2 の Table 14.2.1.1、CTD 5.3.5.1.3 の Table 14.2.1.1.

2.5.4.2.3 副次又は探索的評価項目

国内第 III 相試験の検証試験（第 1 部）では、TO-208 の薬効評価としてすべての治療可能な MC 病変数の減少率が重要と考え、ベースラインからのすべての治療可能な MC 病変数の減少率を重要な副次評価項目として設定した。国内試験及び海外試験では、その他の副次評価項目又は探索的評価項目として、各 Visit の「すべての治療可能な MC 病変（ベースライン及び新規）の完全消失が認められた被験者の割合」、「ベースラインからのすべての治療可能な MC 病変数の減少率」、「ベースラインからのすべての治療可能な MC 病変数の減少量」、「すべての治療可能な MC 病変が 75%以上減少した被験者の割合」、「すべての治療可能な MC 病変が 90%以上減少した被験者の割合」、Children's Dermatology Life Quality Index（以下「CDLQI」）のベースラインからの総スコアの変化量」について検討した。加えて、海外試験では、探索的評価項目として「被験者の申告による被験者の家族での MC 病変の新規発現を指標とした家族への伝播」についても検討した。

国内第 III 相試験の第 1 部及び第 2 部の副次評価項目の結果の要約を表 2.5.4-3、表 2.5.4-4 に、海外第 III 相試験の探索的評価項目の結果の要約を表 2.5.4-5 にそれぞれ示した。

国内第 III 相試験（第 1 部）の副次評価項目では、CDLQI の総スコアを除いて TO-208 群はプラセボ群と比較して高い改善を示し、塗布群間で統計学的に有意な差が認められた。4～16 歳の CDLQI の総スコアでは、Full Analysis Set（以下「FAS」）及び Per Protocol Set（以下「PPS」）において TO-208 群及びプラセボ群のいずれの塗布群も、治験薬塗布開始前（ベースライン）から Visit 7（Day 85）まで有意な減少が認められた。FAS の Visit 7（Day 85）では塗布群間で統計学的に有意な差は認められなかったが（p = 0.544）、PPS では塗布群間で統計学的に有意な差が認められた（p = 0.025）。この結果は、FAS には Visit 7（Day 85）を完了する前に中止した被験者が含まれていたのに対し、PPS は完了又は 4 回塗布を受けた被験者により構成されていたため、TO-208 の治療効果が QOL の改善に反映された結果であると考えられた。TO-208 の塗布により伝染性軟属腫患者の QOL が改善することが示唆された。

国内第 III 相試験（第 2 部）の副次評価項目において、TO-208 開始群（第 1 部で TO-208 を最大 4 回塗布後、第 2 部で更に最大 4 回、計 8 回まで塗布）では、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を検討した結果、Visit 9（Day 106）から Visit 12（Day 169）の各 Visit で一定の割合で治療可能な MC 病変の完全消失した被験者が認められ、更に各 Visit で治療

可能な MC 病変数は減少し、CDLQI の総スコアも第 2 部の TO-208 の継続塗布により更に減少することが認められた。第 1 部で治療可能な MC 病変の完全消失が認められなかった被験者に対し、第 2 部で TO-208 を更に最大 4 回、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 1 部でプラセボを 4 回塗布された後、第 2 部から TO-208 の塗布を開始し最大 4 回塗布した。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を検討した結果、Visit 9（Day 106、TO-208 を 1 回塗布後）から Visit 12（Day 169、TO-208 を 4 回塗布後）の各 Visit で一定の割合で治療可能な MC 病変の完全消失した被験者が認められ、更に各 Visit で治療可能な MC 病変数は減少し、プラセボ開始群における TO-208 の有効性が示唆された。CDLQI の総スコアは、TO-208 の塗布開始以降において減少し、伝染性軟属腫患者の QOL を改善する結果が示唆された。

海外第 III 相試験 2 試験の探索的評価項目（CDLQI の総スコア、家族への伝搬を除く）において、VP-102 塗布群はプラセボ塗布群に比較して高い改善を示し、統計学的に有意な差が認められた。また、CDLQI の総スコアは、ベースラインから低下し、VP-102-102 試験では Day 84（EOS）において VP-102 塗布群はプラセボ塗布群に対して統計学的に有意な差が認められ、VP-102 の塗布により被験者の QOL が改善されることが示唆された。

国内第 III 相試験（第 1 部）における TO-208 の副次評価項目の結果は、海外第 III 相試験 2 試験の VP-102 の結果と同様であった。

表 2.5.4-3　　副次評価項目の結果の要約　国内第 III 相試験（第 1 部）

（最大の解析対象集団）

Secondary Endpoint		TO-208 N = 148	Placebo N = 155	p-value
Percent reduction in treatable molluscum lesions (Baseline and new) from Baseline, at Visit 7 (Completed)/Day 85				
Mean (S.D.)		–87.48 (19.59)	–42.75 (65.36)	< 0.001*1
Median		–100.00	–61.54	
Min, Max		–100.0, 5.6	–100.0, 225.0	
Proportion of subjects with 75% or greater reduction in treatable lesions (Baseline and new) from Baseline, at Visit 7 (Completed)/Day 85; n (%)		121 (81.8)	62 (40.0)	< 0.001*2
Proportion of subjects with 90% or greater reduction in treatable lesions (Baseline and new) from Baseline, at Visit 7 (Completed)/Day 85; n (%)		98 (66.2)	47 (30.3)	< 0.001*2
Change from Baseline in CDLQI composite score at Visit 7 (Completed)/Day 85 (Subjects 4-16 years old)				
Full Analysis Set	n	100	110	
	Mean (S.D.)	–1.3 (2.6)	–1.2 (2.6)	0.544*4
	Median	–1.0	–1.0	
	Min, Max	–11, 11	–12, 6	
	p-value*3	< 0.001	< 0.001	
Per Protocol Set	n	84	108	
	Mean (S.D.)	–1.5 (2.3)	–1.2 (2.6)	0.025*4
	Median	–1.0	–1.0	
	Min, Max	–11, 2	–12, 6	
	p-value*3	< 0.001	< 0.001	

CDLQI：Children's Dermatology Life Quality Index、Max：Maximum（最大値）、Min：Minimum（最小値）、S.D.：Standard Deviation（標準偏差）

*1 Analysis of Covariance (ANCOVA) model with number of baseline MC lesions covariate.

*2 Chi-square test

*3 Paired t-test with baseline CDLQI composite score.

*4 ANCOVA model with baseline CDLQI score covariate.

Missing values were imputed by Last Observation Carry Forward (LOCF).

引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.4.1.1、Table 14.2.1.3.1.1、Table 14.2.1.3.2.1、Table 14.2.1.7.1.1.1、Table 14.2.1.7.1.1.2.

表 2.5.4-4　　副次的評価項目の結果の要約　国内第 III 相試験（第 2 部）

（有効性解析対象集団）

		TO-208 start N=60	Placebo start N=108
Complete Clearance of Molluscum Lesions; n/N (%)			
Visit 9/Day 106		14/60 (23.3)	19/104 (18.3)
Visit 10/Day 127		15/46 (32.6)	27/82 (32.9)
Visit 11/Day 148		6/30 (20.0)	16/54 (29.6)
Visit 12 (Completed)/Day 169		6/22 (27.3)	16/36 (44.4)
Proportion of subjects with 90% or greater reduction in treatable lesions form Baseline; n/N (%)			
Visit 9/Day 106		31/60 (51.7)	28/104 (26.9)
Visit 10/Day 127		28/46 (60.9)	33/82 (40.2)
Visit 11/Day 148		19/30 (63.3)	24/54 (44.4)
Visit 12 (Completed)/Day 169		16/22 (72.7)	20/36 (55.6)
Proportion of subjects with 75% or greater reduction in treatable lesions form Baseline; n/N (%)			
Visit 9/Day 106		44/60 (73.3)	38/104 (36.5)
Visit 10/Day 127		41/46 (89.1)	47/82 (57.3)
Visit 11/Day 148		26/30 (86.7)	31/54 (57.4)
Visit 12 (Completed)/Day 169		20/22 (90.9)	26/36 (72.2)
Percent reduction in treatable molluscum lesions from Baseline			
Visit 9/Day 106	n	60	104
	Mean (S.D.)	–80.58 (27.40)	–50.06 (45.39)
	Median	–90.00	–52.27
	Min, Max	–100.0, 60.0	–100.0, 100.0
Visit 10/Day 127	n	46	82
	Mean (S.D.)	–89.38 (11.67)	–63.85 (48.27)
	Median	–91.17	–80.00
	Min, Max	–100.0, –57.1	–100.0, 185.7
Visit 11/Day 148	n	30	54
	Mean (S.D.)	–88.10 (11.69)	–60.43 (84.39)
	Median	–92.37	–83.77
	Min, Max	–100.0, –57.1	–100.0, 500.0
Visit 12 (Completed)/Day 169	n	22	36
	Mean (S.D.)	–86.35 (27.34)	–66.00 (100.42)
	Median	–93.10	–92.45
	Min, Max	–100.0, 28.6	–100.0, 500.0

表 2.5.4-4　　副次的評価項目の結果の要約　国内第 III 相試験（第 2 部）
（有効性解析対象集団）（続き）

		TO-208 start N=60	Placebo start N=108
Change from Baseline in CDLQI composite score (Subjects 4-16 years old)			
Visit 9/Day 106	n	44	76
	Mean (S.D.)	–1.0 (1.7)	–0.1 (1.8)
	Median	0.0	0.0
	Min, Max	–5, 3	–7, 7
Visit 10/Day 127	n	36	59
	Mean (S.D.)	–1.5 (1.7)	–0.3 (1.8)
	Median	–1.0	0.0
	Min, Max	–5, 2	–7, 3
Visit 11/Day 148	n	23	39
	Mean (S.D.)	–1.3 (2.0)	–0.4 (1.8)
	Median	–1.0	0.0
	Min, Max	–5, 3	–7, 5
Visit 12 (Completed)/Day 169	n	17	28
	Mean (S.D.)	–1.6 (1.8)	–0.2 (1.8)
	Median	–2.0	0.0
	Min, Max	–5, 2	–7, 5

CDLQI：Children's Dermatology Life Quality Index、Max：Maximum（最大値）、Min：Minimum（最小値）、S.D.：Standard Deviation（標準偏差）
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.2.2.1、Table 14.2.2.2.2、Table 14.2.2.2.1、Table 14.2.2.4、Table 14.2.2.5.1.

表 2.5.4-5　　探索的評価項目の結果の要約　海外第 III 相試験（ITT Population）

Exploratory Endpoint	Study VP-102-101			Study VP-102-102		
	VP-102	Placebo	p-value	VP-102	Placebo	p-value
Percent reduction in treatable molluscum lesions (Baseline and new) from Baseline, at EOS visit.						
N	157	104		144	112	
Mean (S.D.)	–69.2 (98.13)	20.0 (239.72)	< 0.0001*1	–83.3 (43.13)	–19.1 (108.38)	< 0.0001*1
Median	–100.0	–46.2		–100	–49.8	
Min, Max	–100, 1000	–100, 1533		–100, 260	–100, 700	
Change from Baseline in number of treatable lesions (Baseline and new), at EOS visit						
N	157	104		144	112	
Mean (S.D.)	–18.3 (23.64)	–5.9 (33.33)	< 0.0001*1	–17.1 (22.87)	–10.9 (20.14)	< 0.0001*1
Median	–10.0	–6.0		–9.0	–6.0	
Min, Max	–101, 62	–110, 211		–179, 13	–86, 38	
Proportion of subjects with 75% or greater reduction in treatable lesions (Baseline and new) from Baseline, at EOS visit; n/N (%)	119/160 (74.4)	36/106 (34.0)	< 0.0001*2	122/150 (81.3)	40/112 (35.7)	< 0.0001*2
Proportion of subjects with 90% or greater reduction in treatable lesions (Baseline and new) from Baseline, at EOS visit; n/N (%)	99/160 (61.9)	28/106 (26.4)	< 0.0001*2	105/150 (70.0)	31/112 (27.7)	< 0.0001*2
Subject reported spread of new molluscum occurrence to subject's household members; n/N (%)	9/158 (5.7)	13/104 (12.5)	0.0520*2	10/146 (6.8)	7/109 (6.4)	0.8924*2
Change from Baseline in CDLQI composite score in ITT subjects 4-16 years of age at EOS visit.						
N	122	78		108	84	
Mean (S.D.)	–2.1 (2.70)	–2.7 (3.46)	0.5921*1	–2.1 (3.34)	–1.9 (3.35)	0.0192*1
Median	–2.0	–2.0		–1.0	–1.0	
Min, Max	–13, 3	–13, 5		–16, 2	–14, 4	

CDLQI：Children's Dermatology Life Quality Index、EOS：End of Study（試験終了時）、ITT：Intent-to-Treat、Max：Maximum（最大値）、Min：Minimum（最小値）、S.D.：Standard Deviation（標準偏差）

*1 Differences between treatment arms are compared using an Analysis of Covariance (ANCOVA), with treatment as the independent factor and baseline value as the covariate.

*2 Differences between treatment arms are compared using a chi-square test.

引用元：CTD 5.3.5.1.2 の Table 14.2.2.1、Table 14.2.3.1、Table 14.2.4.1、Table 14.2.5.1.1.1、Table 14.2.6.1、CTD 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.1、Table 14.2.3.1、Table 14.2.4.1、Table 14.2.5.1.1.1、Table 14.2.6.1.

国内第 I 相試験及び海外第 II 相試験の副次評価項目の結果を表 2.5.4-6、表 2.5.4-7 にそれぞれ示した。

国内第 I 相試験及び海外第 II 相試験では、いずれの副次評価項目においてもベースラインからの改善が示され、TO-208 及び VP-102 の有効性が示唆された。

表 2.5.4-6　　有効性の評価項目の結果　国内第 I 相試験（最大の解析対象集団）

Efficacy Variable	
Complete Clearance:	
Visit 4/Day 22, n/N (%)	0/16 (0.0)
Visit 5/Day 43, n/N (%)	3/16 (18.8)
Visit 6/Day 64, n/N (%)	8/13 (61.5)
Visit 7 (Completed)/Day 85, n/N (%)	1/5 (20.0)
90% or greater lesion reduction at Visit 7*, n/N (%)	16/16 (100.0)
75% or greater lesion reduction at Visit 7*, n/N (%)	16/16 (100.0)
Percent reduction of lesions from baseline at Visit 7*, N=16, mean (S.D.)	–99.07 (1.81)
Change from Baseline in CDLQI composite score:	
Visit 4/Day 22, N=16, mean (S.D.)	–1.0 (5.0)
Visit 5/Day 43, N=16, mean (S.D.)	–2.3 (3.3)
Visit 6/Day 64, N=13, mean (S.D.)	–1.5 (2.8)
Visit 7 (Completed)/Day 85, N=16, mean (S.D.)*	–2.1 (3.3)

CDLQI：Children's Dermatology Life Quality Index、S.D.：Standard Deviation（標準偏差）
N: number of evaluated subjects at each visit.
* Missing values were imputed by Last Observation Carry Forward (LOCF).
引用元：CTD 5.3.3.2.1 の Table 14.2.2、Table 14.2.3.2、Table 14.2.3.1、Table 14.2.4、Table 14.2.6.

表 2.5.4-7　　有効性の評価項目の結果　海外第 II 相試験（ITT Population）

Efficacy Variable	Exposure Treatment (N=17)	Standard Treatment (N=16)	Overall (N=33)
Complete Clearance on or before EOS, n (%)	6 (35.3)	10 (62.5)	16 (48.5)
90% or greater lesion reduction at EOS, n (%)	12 (70.6)	13 (81.3)	25 (75.8)
Percent reduction of lesions from baseline at EOS, mean (S.D.)	–87.8 (21.25)	–93.0 (12.93)	–90.4 (17.50)
Change from baseline in number of lesions at EOS, mean (S.D.)	–39.3 (21.98)	–10.7 (6.16)	–25.0 (21.51)
Change from baseline in CDLQI at EOS, difference in mean (score at EOS)	–2.13 (0.50)	–2.19 (0.25)	–2.16 (0.38)
Spread to siblings, n reporting spread/n with siblings	0/15	0/16	0/31

CDLQI：Children's Dermatology Life Quality Index、EOS：End of Study（試験終了時）、S.D.：Standard Deviation（標準偏差）
引用元：CTD 5.3.3.2.2 の Table 14.2.2.1、Table 14.2.3.1、Table 14.2.4.1、Table 14.2.5.1.1、Table 14.2.6.1

2.5.4.2.4 部分集団解析

国内第 III 相試験（第 1 部）及び海外第 III 相試験では、主要評価項目である Visit 7（Day 85）又は EOS Visit（Day 84）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について部分集団解析を実施した。部分集団解析の対象集団は、国内第 III 相試験（第 1 部）では FAS を、海外第 III 相試験では各試験の ITT Population とした。

国内第 III 相試験（第 1 部）及び海外第 III 相試験の部分集団解析の結果を表 2.5.4-8、表 2.5.4-9 にそれぞれ示した。

国内第 III 相試験（第 1 部）では、年齢別、ベースラインの MC 病変数別、アトピー性皮膚炎の合併の有無別、治療しているアトピー性皮膚炎の合併の有無別の各部分集団において TO-208 の有効性が示され、試験全体の主要評価項目の結果と差異は認められなかった。

海外第 III 相試験では、ベースラインにおける活動性のアトピー性皮膚炎の合併の有無別、ベースラインの MC 病変数別、年齢別の各部分集団における解析結果は、それぞれの試験の ITT

Population の結果と同様であった。

国内第 III 相試験（第 1 部）における有効性の部分集団解析の結果は、海外第 III 相試験 2 試験の部分集団解析の結果と同様であった。国内試験及び海外試験のいずれの結果からも TO-208 又は VP-102 の伝染性軟属腫に対する有効性に影響する因子は特定されなかった。

表 2.5.4-8　　部分集団解析結果のまとめ　国内第 III 相試験（第 1 部）
（最大の解析対象集団）

Subgroup Categories Subjects with:	TO-208 N = 148 n/N (%)	Placebo N = 155 n/N (%)	p-value*1
Age			
2-5 years	50/94 (53.2)	22/99 (22.2)	< 0.001
6-11 years	23/52 (44.2)	13/51 (25.5)	0.046
12 years or older	1/2 (50.0)	1/5 (20.0)	0.427
Baseline Lesion Count			
1-20	43/83 (51.8)	22/94 (23.4)	< 0.001
21-40	22/40 (55.0)	8/34 (23.5)	0.006
41 or more	9/25 (36.0)	6/27 (22.2)	0.273
Complications of atopic dermatitis*2			
Yes	15/21 (71.4)	10/30 (33.3)	0.007
No	59/127 (46.5)	26/125 (20.8)	< 0.001
Complications of active Atopic Dermatitis*3			
Yes	14/20 (70.0)	10/28 (35.7)	0.019
No	60/128 (46.9)	26/127 (20.5)	< 0.001
Presence of Genital Lesions			
Subjects 12 years or older with 50% or greater genital lesions at baseline	0	0	N.C.

N.C.：Not calculated（算出せず）
*1 Chi-square test
*2 Patients with atopic dermatitis (PT code of 10012438) as complications.
*3 Patients with complications of atopic dermatitis and concomitant medications or concomitant therapies at Visit 2 for atopic dermatitis (PT code of 10012438) as complications.
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.1.6.1、Table 14.2.1.1.6.2、Table 14.2.1.1.6.3、Table 14.2.1.1.6.4、Table 14.2.1.1.6.5.

表 2.5.4-9　　部分集団解析結果のまとめ　海外第 III 相試験（ITT Population）

Subgroup Categories Subjects with:	VP-102-101			VP-102-102		
	VP-102 n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-value	VP-102 n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-value
Active Atopic Dermatitis						
Active atopic dermatitis	3/12 (25.0)	4/13 (30.8)	0.7482	3/11 (27.3)	1/7 (14.3)	0.5182
No active atopic dermatitis	71/148 (48.0)	15/93 (16.1)	< 0.0001	78/139 (56.1)	14/105 (13.3)	< 0.0001
Baseline Lesion Count						
1-20 Baseline lesions	49/99 (49.5)	9/60 (15.0)	< 0.0001	61/106 (57.5)	9/76 (11.8)	< 0.0001
21-40 Baseline lesions	13/35 (37.1)	6/28 (21.4)	0.1769	14/27 (51.9)	4/23 (17.4)	0.0114
41 or more Baseline lesions	12/25 (48.0)	4/18 (22.2)	0.0845	6/17 (35.3)	2/13 (15.4)	0.2217
Age						
2-5 years	30/65 (46.2)	10/54 (18.5)	0.0015	38/72 (52.8)	5/52 (9.6)	< 0.0001
6-11 years	30/74 (40.5)	7/41 (17.1)	0.0099	35/66 (53.0)	8/48 (16.7)	< 0.0001
12 years or older	14/21 (66.7)	2/11 (18.2)	0.0092	8/12 (66.7)	2/12 (16.7)	0.0130
Presence of Genital Lesions						
Subjects 12 years or older with 50% or greater genital lesions	0	0	N.A.	1/1 (100.0)	0/1 (0.0)	0.1573

N.A.：not available（該当なし）
引用元：CTD 5.3.5.1.2 の Table 14.2.1.6.1、Table 14.2.1.6.2、Table 14.2.1.7.1、Table 14.2.1.7.2、Table 14.2.1.7.3、Table 14.2.1.8.1、Table 14.2.1.8.2、Table 14.2.1.8.3、Table 14.2.1.9.1、CTD 5.3.5.1.3 の Table 14.2.1.6.1、Table 14.2.1.6.2、Table 14.2.1.7.1、Table 14.2.1.7.2、Table 14.2.1.7.3、Table 14.2.1.8.1、Table 14.2.1.8.2、Table 14.2.1.8.3、Table 14.2.1.9.1.

2.5.4.3 有効性の結論

TO-208 の有効性について、2 歳以上の伝染性軟属腫の患者を対象とした臨床試験を実施し、以下の結論を得た。

- 国内第 III 相試験の第 1 部において、主要評価項目の検証試験完了時［Visit 7（Day 85）］の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 TO-208 群で 50.0%、プラセボ群で 23.2%であった。TO-208 群の割合はプラセボ群と比較して高く、TO-208 群及び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（$p < 0.001$）、TO-208 のプラセボに対する優越性が検証された。
- 国内第 III 相試験の第 1 部の副次評価項目（CDLQI の総スコアを除く）においても、TO-208 群はプラセボ群と比較して高い改善を示し、塗布群間で統計学的に有意な差が認められた。CDLQI の総スコアでは、FAS 及び PPS において TO-208 群及びプラセボ群のいずれの塗布群においても、治験薬塗布開始前（ベースライン）から Visit 7（Day 85）まで有意な減少が認められた。FAS では塗布群間で統計学的に有意な差は認められなかったが（$p = 0.544$）、PPS では塗布群間で統計学的に有意な差が認められ（$p = 0.025$）、TO-208 の塗布により伝染性軟属腫患者の QOL が改善することが示唆された。
- 国内第 III 相試験の第 2 部では、TO-208 開始群において第 1 部（TO-208 を最大 4 回塗布）に

継続して更に最大 4 回、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。

- 国内第 III 相試験の第 1 部の主要評価項目について部分集団解析を実施し、各部分集団から得られた結果は試験全体の主要評価項目の結果との差異が認められず、TO-208 の伝染性軟属腫に対する有効性に影響する因子は特定されなかった。
- 国内第 I 相試験の有効性の結果は、国内第 III 相試験の結果と同様であった。
- 国内試験の有効性の結果は、海外試験の結果と同様であった。

2.5.4.4 用法及び用量、用法及び用量に関連する注意及び設定根拠

2.5.4.4.1 用法・用量

添付文書（案）の「6. 用法及び用量」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」は、以下の通りとした。

> 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。

2.5.4.4.2 用法・用量の設定根拠

国内第 III 相試験で使用した TO-208 の 0.7 w/v%カンタリジン濃度は、米国では伝染性軟属腫の治療に数十年間にわたり使用されてきた濃度である [1), 2), 3), 4), 5), 6), 7)]。Funt は、0.9%カンタリジンは疼痛がなく有効な治療法であり、0.5%カンタリジンは効果がなかったと報告している [8)]。カンタリジン含有製剤を 21 日ごとに 1 回塗布する治療方法は、12-01-004 試験（二重盲検比較試験）で初めて検討された [21)]。

Verrica 社が実施した海外第 III 相試験（VP-102-101 及び VP-102-102 試験）では、VP-102（0.7 w/v%カンタリジン含有製剤）の塗布方法を「21 日ごとに 1 回塗布する。」として実施したところ、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有効であり忍容性があることが示唆された [22)]。

国内第 III 相試験の第 1 部（最大 4 回塗布）では、Verrica 社が実施した海外第 III 相試験と同様に、2 歳以上の伝染性軟属腫に罹患した被験者を対象として、TO-208（0.7 w/v%カンタリジン含有製剤）の塗布方法を「21 日ごとに 1 回、治験薬を適量塗布し、24 時間（少なくとも 16 時間）後に病変部位に塗布された治験薬を石鹸と水で洗い流す。塗布部位に重大な痛み又は水疱等の副作用が発現した場合は、治験薬を早期に洗い流すことができる。」として実施したところ、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有効であ

り忍容性があることが示唆された。また、国内第 III 相試験の第 2 部では、TO-208 開始群において第 1 部（TO-208 を最大 4 回塗布）に継続して更に最大 4 回、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。

以上の結果から、TO-208（0.7 w/v%カンタリジン含有製剤）は、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。」、用法及び用量に関連する注意を「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。」、重要な基本的注意を「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。」と記載することが妥当であると判断した。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた試験

国内第 III 相試験は第 1 部及び第 2 部から構成され、第 1 部では TO-208 又はプラセボが塗布され、第 2 部では全例に TO-208 が塗布された。国内第 III 相試験の第 1 部又は第 2 部で TO-208 が塗布された被験者及び国内第 I 相試験の被験者を併合した解析を実施した。

TO-208 の安全性は、国内第 III 相試験の第 1 部の結果及び国内試験の安全性の併合解析結果を基に評価した。加えて、参考資料として Verrica 社が米国で実施した海外第 III 相試験（VP-102-101 試験及び VP-102-102 試験）及び海外第 II 相試験（VP-102-103 試験）の結果を要約し、国内試験と海外試験の結果の差異について検討した。

2.5.5.2 安全性の結果

2.5.5.2.1 安全性の評価対象被験者

安全性の評価対象とした安全性解析対象集団の内訳を表 2.5.5-1 に示した。

国内試験及び海外試験において、少なくとも 1 回治験薬が塗布された被験者（安全性解析対象集団）を対象として安全性を検討した。国内試験の併合解析では、国内第 III 相試験及び国内第 I 相試験の安全性解析対象集団を併合した集団を対象として解析を実施した。

表 2.5.5-1　　安全性解析対象集団の内訳

Safety analysis set/Safety Population	TO-208/VP-102	Placebo
Study 208-3-1 (Part 1)	148	155
Study 208-3-1 (Part 2)*[1]	60 + 108	-
Study 208-1-1	16	-
Pooled Analysis*[2]	272	-
Study VP-102-101	161	104
Study VP-102-102	150	112
Study VP-102-103	33	-

*1 Study 208-3-1 の Part 2 では、TO-208 開始群 60 例及びプラセボ開始群 108 例、合計 168 例に TO-208 が塗布された。

*2 Pooled Analysis は、Study 208-3-1 の Part 1 の TO-208 群 148 例（Part 2 の TO-208 開始群を含む）及び Part 2 のプラセボ開始群 108 例を合わせた 256 例、Study 208-1-1 の 16 例を併合した。

引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.1.1.12、CTD 5.3.3.2.1 の Table 14.1.1、CTD 5.3.5.3.1 の Table 14.1.4.1、CTD 5.3.5.1.2 の Table 14.1.1、CTD 5.3.5.1.3 の Table 14.1.1、CTD 5.3.3.2.2 の Table 14.1.1

2.5.5.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

国内第 III 相試験の第 1 部、国内試験の併合解析及び海外試験の安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性の概要を表 2.5.5-2、表 2.5.5-3 及び表 2.5.5-4 にそれぞれ示した。

国内第 III 相試験の第 1 部では、男性が TO-208 群で 55.4%、プラセボ群で 52.9%であり、同意取得時の平均満年齢は TO-208 群が 5.1（範囲 2～37）歳、プラセボ群が 5.8（範囲 2～71）歳であった。ベースラインの平均 MC 病変数［標準偏差（standard deviation、以下「S.D.」）］は TO-208 群で 25.7（22.6）個、プラセボ群で 24.4（22.0）個であった。

国内試験の併合解析では、男性が 54.0%であり、同意取得時の平均満年齢は 5.3（範囲 2～71）歳であった。TO-208 塗布開始時［国内第 III 相試験の TO-208 開始群及び国内第 I 相試験は Visit 2（Day 1）、国内第 III 相試験のプラセボ開始群は Visit 7（Day 85）］の平均 MC 病変数（S.D.）は

23.1（22.8）個であった。

海外第 III 相試験では、VP-102 塗布群及びプラセボ塗布群の平均年齢は 6.3～7.5（範囲 2～60）歳であり、男女の割合は同様であった。海外第 II 相試験では、被験者の平均年齢は 6.7（範囲 2～15）歳であり、男女の割合は同様であった。

国内試験及び海外試験において、安全性解析対象集団の年齢、性別、ベースラインの MC 病変数は類似していた。国内及び海外の疫学調査で報告されている伝染性軟属腫の患者の背景と差異はなかった [10), 11)]。

表 2.5.5-2　　人口統計学的及びその他の特性　国内第 III 相試験（第 1 部）
（安全性解析対象集団）

Item		TO-208 N=148	Placebo N=155
Sex; n (%)	Male	82 (55.4)	82 (52.9)
	Female	66 (44.6)	73 (47.1)
Age (years old)	Mean ± S.D.	5.1 ± 3.5	5.8 ± 6.9
	Median [Min, Max]	5.0 [2, 37]	5.0 [2, 71]
Number of MC lesions	Mean ± S.D.	25.7 ± 22.6	24.4 ± 22.0
	Median [Min, Max]	18.0 [5, 147]	17.0 [5, 136]

Max : maximum（最大値）、MC : molluscum contagiosum（伝染性軟属腫）、Min : minimum（最小値）、S.D. : standard deviation（標準偏差）
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.1.1.4.3

表 2.5.5-3　　人口統計学的及びその他の特性　国内試験の併合解析
（安全性解析対象集団）

Item		208-3-1 study N=256	208-1-1 study N=16	Pooled N=272
Sex; n (%)	Male	143 (55.9)	4 (25.0)	147 (54.0)
	Female	113 (44.1)	12 (75.0)	125 (46.0)
Age (years old)	Mean ± S.D.	5.3 ± 5.1	5.0 ± 2.0	5.3 ± 5.0
	Median [Min, Max]	5.0 [2, 71]	5.0 [2, 8]	5.0 [2, 71]
Number of MC lesions	Mean ± S.D.	21.0 ± 20.9	56.4 ± 25.4	23.1 ± 22.8
	Median [Min, Max]	15.0 [1, 147]	51.5 [22, 102]	16.0 [1, 147]

Max : maximum（最大値）、MC : molluscum contagiosum（伝染性軟属腫）、Min : minimum（最小値）、S.D. : standard deviation（標準偏差）
Proportion (%): Analysis populations were used as the denominator.
引用元：CTD 5.3.5.3.1 の Table 14.1.4.1

表 2.5.5-4　　人口統計学的及びその他の特性　海外試験（安全性解析対象集団）

Study	VP-102-101		VP-102-102		VP-102-103
	VP-102 (N = 161)	Placebo (N = 104)	VP-102 (N = 150)	Placebo (N = 112)	VP-102 (N = 33)
Age (years)					
Mean (S.D.)	7.5 (5.30)	6.3 (4.67)	7.4 (7.97)	7.3 (6.68)	6.7 (3.26)
Median	6.0	5.0	6.0	6.0	5.0
Range (Minimum, Maximum)	2, 41	2, 40	2, 60	2, 54	2, 15
Gender; n (%)					
Female	86 (53.4)	59 (56.7)	69 (46.0)	46 (41.1)	15 (45.5)
Male	75 (46.6)	45 (43.3)	81 (54.0)	66 (58.9)	18 (54.5)
MC lesion at baseline*					
n	159	106	150	112	33
Mean (S.D.)	22.2 (23.12)	24.8 (24.97)	18.7 (22.93)	20.3 (19.29)	30.0 (26.07)
Median	14.0	17.5	10.0	14.0	25.0
Range (Minimum, Maximum)	1, 107	1, 110	1, 184	1, 86	3, 113

MC：molluscum contagiosum（伝染性軟属腫）、S.D.：standard deviation（標準偏差）
* Intent-to-treat Population
引用元：CTD 5.3.5.1.2 の Table 14.1.3.2、Table 14.2.4.1、CTD 5.3.5.1.3 の Table 14.1.3.2、Table 14.2.4.1、CTD 5.3.3.2.2 の Table 14.1.3.2、Table 14.2.4.1

2.5.5.2.3 全般的な曝露状況

国内第 III 相試験の第 1 部、国内試験の併合解析及び海外試験の全般的な曝露状況を表 2.5.5-5、表 2.5.5-6 及び表 2.5.5-7 にそれぞれ示した。

国内第 III 相試験の第 1 部では、MC 病変に対する治験薬の塗布の平均回数（S.D.）は、TO-208 群で 2.9（1.2）回、プラセボ群で 3.5（0.9）回であり、TO-208 群はプラセボ群と比較して塗布回数が少ない傾向が認められた。治験薬が塗布された病変部位に重大な痛み又は水疱等の有害事象が発現した場合は、治験薬が塗布された後 24 時間を経過する前に治験薬を石鹸と水で洗い流すことができることを被験者に指導し、早期の洗い流しを行った被験者は TO-208 群で 14 例（9.5%）、プラセボ群で 4 例（2.6%）であった。

国内試験の併合解析では、MC 病変に対する TO-208 の塗布の平均回数（S.D.）は、3.4（2.0）回であり、TO-208 を 8 回塗布した被験者は 20 例（7.4%）であった。早期の洗い流しを行った被験者は 24 例（8.8%）であった。

海外第 III 相試験では、VP-102 塗布群と比較してプラセボ塗布群における Treatment Visit の来院回数 4 回の被験者が多く、プラセボ塗布群は、VP-102 塗布群と比較して治療をした MC 病変の個数が多かった。海外第 II 相試験では、19 例（57.6%）の被験者が 4 回治療を受け、治療された MC 病変数は 1,902 個であった。

国内試験及び海外試験において、曝露状況は類似していた。

表 2.5.5-5　　全般的な曝露状況　国内第 III 相試験（第 1 部）（安全性解析対象集団）

		TO-208 N=148		Placebo N=155		Total N=303	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of visits treated	1	25	16.9	9	5.8	34	11.2
	2	30	20.3	15	9.7	45	14.9
	3	22	14.9	13	8.4	35	11.6
	4	71	48.0	118	76.1	189	62.4
Total number of visits treated		435		550		985	
Number of treatments for MC lesions	Mean ± S.D.	2.9 ± 1.2		3.5 ± 0.9		3.3 ± 1.1	
	Median [Min, Max]	3.0 [1, 4]		4.0 [1, 4]		4.0 [1, 4]	
Duration of treatment (weeks)	Mean ± S.D.	6.2 ± 3.6		7.9 ± 2.8		7.1 ± 3.3	
	Median [Min, Max]	8.6 [0, 11]		9.1 [0, 11]		9.0 [0, 11]	
Total number of MC lesions treated		6550		11414		17964	
Study medication removed early (within 24 hours (at least 16 hours))	Yes	14	9.5	4	2.6	18	5.9
	No	134	90.5	151	97.4	285	94.1

Max : maximum（最大値）、MC : molluscum contagiosum（伝染性軟属腫）、Min : minimum（最小値）、S.D. : standard deviation（標準偏差）

引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1

表 2.5.5-6　　全般的な曝露状況　国内試験の併合解析（安全性解析対象集団）

		208-3-1 study N=256		208-1-1 study N=16		Pooled N=272	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of visits treated	1	48	18.8	0	0.0	48	17.6
	2	56	21.9	5	31.3	61	22.4
	3	35	13.7	7	43.8	42	15.4
	4	62	24.2	4	25.0	66	24.3
	5	12	4.7	-	-	12	4.4
	6	13	5.1	-	-	13	4.8
	7	10	3.9	-	-	10	3.7
	8	20	7.8	-	-	20	7.4
Total number of visits treated		881		47		928	
Number of treatments for MC lesions	Mean ±S.D.	3.4 ± 2.1		2.9 ± 0.8		3.4 ± 2.0	
	Median [Min, Max]	3.0 [1, 8]		3.0 [2, 4]		3.0 [1, 8]	
Total number of MC lesions treated		10267		1324		11591	
Study medication removed early (within 24 hours (at least 16 hours))	Yes	22	8.6	2	12.5	24	8.8
	No	234	91.4	14	87.5	248	91.2

Max : maximum（最大値）、MC : molluscum contagiosum（伝染性軟属腫）、Min : minimum（最小値）、S.D. : standard deviation（標準偏差）

引用元：CTD 5.3.5.3.1 の Table 14.3

表 2.5.5-7　　全般的な曝露状況　海外試験（安全性解析対象集団）

Study	VP-102-101		VP-102-102		VP-102-103
	VP-102 (N = 161)	Placebo (N = 104)	VP-102 (N = 150)	Placebo (N = 112)	VP-102 (N = 33)
Number of Treatment Visits; n (%)					
1	18 (11.2)	7 (6.7)	11 (7.3)	2 (1.8)	4 (12.1)
2	18 (11.2)	7 (6.7)	17 (11.3)	4 (3.6)	5 (15.2)
3	38 (23.6)	12 (11.5)	32 (21.3)	6 (5.4)	5 (15.2)
4	87 (54.0)	78 (75.0)	90 (60.0)	100 (89.3)	19 (57.6)
Total Number of Treatment Visits	516	369	501	428	105
Number of Lesions Treated					
Mean (S.D.)	45.5 (50.93)	85.2 (99.46)	38.7 (41.51)	60.3 (54.71)	57.6 (76.05)
Median	29.0	53.0	27.0	46.0	41.0
Minimum, Maximum	1, 295	1, 543	1, 271	3, 314	3, 441
Total Number of Lesions Treated	7333	8857	5803	6759	1902
Subject did not wait for 24 hours before washing off; n (%)					
Yes	57 (35.4)	20 (19.2)	52 (34.7)	26 (23.2)	-
No	104 (64.6)	84 (80.8)	98 (65.3)	86 (76.8)	-

S.D.：standard deviation（標準偏差）
引用元：CTD 5.3.5.1.2 の Table 14.3、CTD 5.3.5.1.3 の Table 14.3、CTD 5.3.3.2.2 の Table 14.3

2.5.5.2.4 有害事象

国内第 III 相試験の第 1 部、国内試験の併合解析及び海外試験の試験治療下で発現した有害事象（Treatment-Emergent Adverse Event、以下「TEAE」）の要約を表 2.5.5-8、表 2.5.5-9 及び表 2.5.5-10 にそれぞれ示した。

国内第 III 相試験の第 1 部において、TEAE は TO-208 群では 148 例（100.0%）、プラセボ群では 139 例（89.7%）に発現し、そのうち副作用は TO-208 群では 147 例（99.3%）、プラセボ群では 107 例（69.0%）に発現した。TEAE 及び副作用の発現率は、プラセボ群と比較して TO-208 群で高く、発現した TEAE 及び副作用はいずれの塗布群も主に予期された局所皮膚反応（local skin reaction、以下「LSR」）であった。治験薬の塗布中止に至った TEAE は、TO-208 群では 1 例（0.7%）、プラセボ群では 1 例（0.6%）であった。

国内試験の併合解析では、TO-208 を塗布した全例（100.0%）に TEAE 及び副作用が発現し、全例（100.0%）に LSR（TEAE）及び LSR（副作用）が発現した。治験薬の塗布中止に至った TEAE は、国内第 III 相試験の第 1 部で発現した事象であった。

海外第 III 相試験の TEAE は、VP-102-101 試験及び VP-102-102 試験それぞれで VP-102 塗布群では 159 例（98.8%）及び 143 例（95.3%）、プラセボ塗布群では 76 例（73.1%）及び 74 例（66.1%）であり、大部分の TEAE は軽度又は中等度であった。治験薬の塗布中止に至った TEAE は、VP-102-101 試験及び VP-102-102 試験それぞれで、VP-102 塗布群では 5 例（3.1%）及び 1 例（0.7%）、プラセボ塗布群では 0 例及び 1 例（0.9%）に発現した。海外第 II 相試験では、TEAE が 29 例（87.9%）に、副作用が 21 例（63.6%）に発現し、いずれも軽度又は中等度であった。

国内試験及び海外試験のいずれの試験においても試験期間中の死亡の報告はなかった。

国内試験及び海外試験において、TEAE 及び副作用のプロファイルは類似していた。

表 2.5.5-8　　有害事象（TEAE）の要約　国内第 III 相試験（第 1 部）（安全性解析対象集団）

	TO-208 N=148		Placebo N=155	
	n	(%)	n	(%)
TEAE	148	100.0	139	89.7
Serious TEAE	0	0.0	2	1.3
Adverse drug reactions	147	99.3	107	69.0
Serious adverse drug reactions	0	0.0	0	0.0
Local skin reactions (TEAE)	147	99.3	114	73.5
Local skin reactions (adverse drug reactions)	147	99.3	107	69.0
TEAE leading to death	0	0.0	0	0.0
Other significant TEAE (excluding serious TEAE)	3	2.0	1	0.6
TEAE leading to drug withdrawn	1*	0.7	1	0.6
Adverse drug reactions leading to drug interrupted	3*	2.0	0	0.0

TEAE：treatment emergent adverse event（試験治療下で発現した有害事象）
* The same case leading to both drug withdrawal and interruption.
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.1.1.1

表 2.5.5-9　　有害事象（TEAE）の要約　国内試験の併合解析（安全性解析対象集団）

	208-3-1 study N=256		208-1-1 study N=16		Pooled N=272	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TEAE	256	100.0	16	100.0	272	100.0
Serious TEAE	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Adverse drug reactions	256	100.0	16	100.0	272	100.0
Serious adverse drug reactions	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Local skin reactions (TEAE)	256	100.0	16	100.0	272	100.0
Local skin reactions (adverse drug reactions)	256	100.0	16	100.0	272	100.0
TEAE leading to death	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Other significant TEAE (excluding serious TEAE)	3	1.2	0	0.0	3	1.1
TEAE leading to drug withdrawn	1*	0.4	0	0.0	1*	0.4
Adverse drug reactions leading to drug interrupted	3*	1.2	0	0.0	3*	1.1

TEAE：treatment emergent adverse event（試験治療下で発現した有害事象）
* The same case leading to both drug withdrawal and interruption.
引用元：CTD 5.3.5.3.1 の Table 14.3.1.1

表 2.5.5-10　　有害事象（TEAE）の要約　海外試験（安全性解析対象集団）

Study	VP-102-101		VP-102-102		VP-102-103
	VP-102 (N = 161) n (%)	Placebo (N = 104) n (%)	VP-102 (N = 150) n (%)	Placebo (N = 112) n (%)	VP-102 (N = 33) n (%)
Number of TEAEs Reported	2274	514	1900	390	88
Subjects with at least one TEAE	159 (98.8)	76 (73.1)	143 (95.3)	74 (66.1)	29 (87.9)
Mild	157 (97.5)	66 (63.5)	141 (94.0)	74 (66.1)	29 (87.9)
Moderate	105 (65.2)	41 (39.4)	60 (40.0)	18 (16.1)	3 (9.1)
Severe	19 (11.8)	1 (1.0)	4 (2.7)	0	0
Subjects with at least one TEAE Related to Study drug	158 (98.1)	60 (57.7)	143 (95.3)	67 (59.8)	21 (63.6)
Subjects with at least one Serious TEAE	0	1 (1.0)	0	0	0
Subjects with at least one TEAE leading to discontinuation of study medication	5 (3.1)	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0
Subjects with at least one LSR TEAE	158 (98.1)	60 (57.7)	143 (95.3)	67 (59.8)	20 (60.6)
Subjects with a TEAE outcome reported as Death	0	0	0	0	0

LSR：Local Skin Reaction（局所皮膚反応）、TEAE：treatment emergent adverse event（試験治療下で発現した有害事象）
引用元：CTD 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.1、CTD 5.3.5.1.3 の Table 14.3.1.1、CTD 5.3.3.2.2 の Table 14.3.1.1

2.5.5.2.5 比較的よく見られる有害事象

国内第 III 相試験の第 1 部、国内試験の併合解析、海外試験第 III 相試験及び海外第 II 相試験の TEAE 及び副作用を表 2.5.5-11、表 2.5.5-12、表 2.5.5-13、表 2.5.5-14、表 2.5.5-15、表 2.5.5-16、表 2.5.5-17 及び表 2.5.5-18 にそれぞれ示した。

国内第 III 相試験の第 1 部において、TO-208 群及びプラセボ群で発現した TEAE 及び副作用は主に予期された LSR であり、TEAE 及び副作用の発現率はプラセボ群と比較して TO-208 群で高かった。TO-208 群における発現率の高い副作用（50%以上）は、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、適用部位変色であった。LSR 以外で 10 例以上に発現した TEAE は、TO-208 群では上咽頭炎、COVID-19、湿疹であり、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」であった。プラセボ群では、上咽頭炎及び湿疹であった。LSR 以外の TEAE 及び副作用の発現件数、発現例数に塗布群間で同様であった。大部分の TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、事象の転帰は未回復ではあるが医学的に追跡不要と判断された場合を除き、無治療又は治療により回復又は軽快した。また、年齢別（2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上）の TEAE 及び副作用の発現事象、発現件数、発現例数、重症度、発現時期の検討では、それぞれのカテゴリーの結果と試験全体の結果は同様であった。

国内試験の併合解析では、TO-208 を塗布した被験者に発現した TEAE 及び副作用は主に軽度又は中等度の LSR であった。発現率の高い副作用（50%以上）は、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、適用部位変色であった。LSR 以外で 5%以上に発現した TEAE は、上咽頭炎、湿疹、インフルエンザ、COVID-19、接触皮膚炎及び発熱であった。

海外第 III 相試験では、VP-102 塗布群及びプラセボ塗布群で発現した TEAE 及び副作用は主に

予期された LSR であり、VP-102 を塗布した被験者において発現率の高い TEAE（5%以上）は、適用部位小水疱、適用部位疼痛、適用部位そう痒感、適用部位痂皮、適用部位紅斑、適用部位変色、適用部位乾燥、適用部位浮腫、適用部位びらんであった。VP-102 塗布群の発現率はプラセボ塗布群と比較して高かった。その他の TEAE は、中耳炎、レンサ球菌性咽頭炎、副鼻腔炎、鼻咽頭炎、上気道感染、そう痒症であり、VP-102 塗布群とプラセボ塗布群で差異はなく、治験薬との因果関係なしと判定された事象であった。

海外第 II 相試験では、TEAE は 29 例（87.9%）に、副作用は 21 例（63.6%）に発現した。最も多く発現した副作用（LSR）は疼痛（54.5%）であった。

国内試験及び海外試験の安全性プロファイルは類似しており、TO-208 及び VP-102 で発現した主な副作用は、有効性成分である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 であった。

表 2.5.5-11　　有害事象（TEAE）の発現件数、発現例数（発現率 2%以上）
国内第 III 相試験（第 1 部）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	TO-208 N=148			プラセボ N=155		
	件数	例数	発現率（%）	件数	例数	発現率（%）
全ての TEAE	3900	148	100.0	1077	139	89.7
皮膚および皮下組織障害	3140	147	99.3	850	123	79.4
適用部位紅斑	610	133	89.9	213	71	45.8
適用部位小水疱	732	145	98.0	66	33	21.3
適用部位痂皮	592	138	93.2	150	62	40.0
適用部位そう痒感	326	114	77.0	185	75	48.4
適用部位変色	344	89	60.1	47	25	16.1
適用部位皮膚剥脱	190	61	41.2	70	30	19.4
適用部位びらん	234	95	64.2	17	11	7.1
適用部位乾燥	23	15	10.1	29	15	9.7
湿疹	14	12	8.1	18	14	9.0
接触皮膚炎	10	9	6.1	7	6	3.9
適用部位瘢痕	11	9	6.1	6	2	1.3
そう痒症	5	4	2.7	8	8	5.2
皮脂欠乏性湿疹	7	7	4.7	5	5	3.2
適用部位潰瘍	11	5	3.4	0	0	0.0
適用部位湿疹	4	4	2.7	5	4	2.6
皮脂欠乏症	3	3	2.0	2	2	1.3
蕁麻疹	3	3	2.0	1	1	0.6
稗粒腫	3	3	2.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	609	133	89.9	72	43	27.7
適用部位疼痛	482	129	87.2	26	20	12.9
適用部位浮腫	100	36	24.3	22	11	7.1
適用部位腫脹	18	11	7.4	4	3	1.9
皮膚擦過傷	1	1	0.7	9	8	5.2
節足動物刺傷	3	3	2.0	2	2	1.3
感染症および寄生虫症	95	65	43.9	108	75	48.4
上咽頭炎	49	35	23.6	59	47	30.3
COVID-19	14	14	9.5	6	6	3.9
インフルエンザ	9	9	6.1	5	5	3.2
胃腸炎	7	7	4.7	7	6	3.9
膿痂疹	2	2	1.4	5	4	2.6
中耳炎	0	0	0.0	5	4	2.6
気管支炎	1	1	0.7	4	4	2.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21	11	7.4	15	11	7.1
上気道の炎症	16	7	4.7	10	7	4.5
アレルギー性鼻炎	3	3	2.0	1	1	0.6
一般・全身障害および投与部位の状態	9	8	5.4	12	12	7.7
発熱	7	6	4.1	9	9	5.8
胃腸障害	10	8	5.4	7	7	4.5
下痢	5	3	2.0	1	1	0.6
嘔吐	3	3	2.0	3	3	1.9

PT：preferred term（基本語）、SOC：system organ class（器官別大分類）、TEAE：treatment emergent adverse event（試験治療下で発現した有害事象）
表示順は器官別大分類と基本語それぞれで、件数の両群の合計の降順、日本語順とする。
MedDRA/J Version 25.0
例数は、同一被験者で同一事象が複数発現している場合、1 例とカウントした。
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.1.3.1.1

表 2.5.5-12　　副作用の発現件数、発現例数（発現率 2%以上）

国内第 III 相試験（第 1 部）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	TO-208 N=148			プラセボ N=155		
	件数	例数	発現率（%）	件数	例数	発現率（%）
全ての副作用	3682	147	99.3	798	107	69.0
皮膚および皮下組織障害	3078	147	99.3	747	107	69.0
適用部位紅斑	609	133	89.9	204	65	41.9
適用部位小水疱	732	145	98.0	66	33	21.3
適用部位痂皮	591	138	93.2	140	56	36.1
適用部位そう痒感	324	114	77.0	167	70	45.2
適用部位変色	344	89	60.1	45	23	14.8
適用部位皮膚剥脱	189	61	41.2	67	29	18.7
適用部位びらん	234	95	64.2	16	11	7.1
適用部位乾燥	23	15	10.1	27	14	9.0
適用部位瘢痕	11	9	6.1	6	2	1.3
適用部位潰瘍	11	5	3.4	0	0	0.0
適用部位湿疹	4	4	2.7	2	2	1.3
傷害、中毒および処置合併症	598	130	87.8	50	28	18.1
適用部位疼痛	481	128	86.5	24	18	11.6
適用部位浮腫	99	36	24.3	22	11	7.1
適用部位腫脹	18	11	7.4	4	3	1.9

PT：preferred term（基本語）、SOC：system organ class（器官別大分類）
表示順は器官別大分類と基本語それぞれで、件数の両群の合計の降順、日本語順とする。
MedDRA/J Version 25.0
例数は、同一被験者で同一事象が複数発現している場合、1 例とカウントした。
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.1.3.2.1

表 2.5.5-13　　有害事象（TEAE）の発現件数、発現例数（発現率 2%以上）

国内試験の併合解析（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	208-3-1 study N=256			208-1-1 study N=16			Pooled N=272		
	件数	例数	発現率（%）	件数	例数	発現率（%）	件数	例数	発現率（%）
全ての TEAE	6993	256	100.0	530	16	100.0	7523	272	100.0
重症度									
軽度	5873	81	31.6	327	2	12.5	6200	83	30.5
中等度	1013	135	52.7	202	13	81.3	1215	148	54.4
高度	107	40	15.6	1	1	6.3	108	41	15.1
皮膚および皮下組織障害	5709	256	100.0	436	16	100.0	6145	272	100.0
適用部位小水疱	1383	245	95.7	109	16	100.0	1492	261	96.0
適用部位紅斑	1133	225	87.9	87	16	100.0	1220	241	88.6
適用部位痂皮	1107	231	90.2	93	16	100.0	1200	247	90.8
適用部位変色	605	143	55.9	39	11	68.8	644	154	56.6
適用部位そう痒感	570	181	70.7	50	14	87.5	620	195	71.7
適用部位びらん	433	160	62.5	26	9	56.3	459	169	62.1
適用部位皮膚剥脱	280	91	35.5	22	8	50.0	302	99	36.4
適用部位乾燥	44	25	9.8	0	0	0.0	44	25	9.2
湿疹	31	23	9.0	6	5	31.3	37	28	10.3
接触皮膚炎	15	14	5.5	0	0	0.0	15	14	5.1
適用部位瘢痕	15	11	4.3	0	0	0.0	15	11	4.0
適用部位潰瘍	13	6	2.3	0	0	0.0	13	6	2.2
皮脂欠乏性湿疹	11	11	4.3	1	1	6.3	12	12	4.4
そう痒症	9	7	2.7	0	0	0.0	9	7	2.6
適用部位湿疹	6	5	2.0	1	1	6.3	7	6	2.2
傷害、中毒および処置合併症	1027	219	85.5	68	15	93.8	1095	234	86.0
適用部位疼痛	797	205	80.1	56	14	87.5	853	219	80.5
適用部位浮腫	166	58	22.7	6	2	12.5	172	60	22.1
適用部位腫脹	32	20	7.8	5	1	6.3	37	21	7.7
節足動物刺傷	11	11	4.3	0	0	0.0	11	11	4.0
皮膚擦過傷	9	8	3.1	0	0	0.0	9	8	2.9
感染症および寄生虫症	166	111	43.4	23	12	75.0	189	123	45.2
上咽頭炎	84	63	24.6	13	7	43.8	97	70	25.7
インフルエンザ	17	17	6.6	2	2	12.5	19	19	7.0
COVID-19	18	18	7.0	1	1	6.3	19	19	7.0
胃腸炎	10	10	3.9	2	2	12.5	12	12	4.4
膿痂疹	4	4	1.6	3	3	18.8	7	7	2.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27	15	5.9	2	2	12.5	29	17	6.3
上気道の炎症	22	11	4.3	1	1	6.3	23	12	4.4
一般・全身障害および投与部位の状態	19	16	6.3	1	1	6.3	20	17	6.3
発熱	16	13	5.1	1	1	6.3	17	14	5.1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6	6	2.3	0	0	0.0	6	6	2.2
皮膚乳頭腫	6	6	2.3	0	0	0.0	6	6	2.2

PT：preferred term（基本語）、SOC：system organ class（器官別大分類）、TEAE：treatment emergent adverse event（試験治療下で発現した有害事象）

表示順は器官別大分類と基本語それぞれで、件数の両試験の合計の降順、日本語順とする。

MedDRA/J Version 25.0

例数は、同一被験者で同一事象が複数発現している場合、1 例とカウントした。

引用元：CTD 5.3.5.3.1 の Table 14.3.1.3.1、Table 14.3.1.4.1.

表 2.5.5-14　　副作用の発現件数、発現例数（発現率 2%以上）

国内試験の併合解析（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	208-3-1 study N=256			208-1-1 study N=16			Pooled N=272		
	件数	例数	発現率（%）	件数	例数	発現率（%）	件数	例数	発現率（%）
全ての副作用	6591	256	100.0	494	16	100.0	7085	272	100.0
重症度									
軽度	5512	86	33.6	300	2	12.5	5812	88	32.4
中等度	972	130	50.8	193	13	81.3	1165	143	52.6
高度	107	40	15.6	1	1	6.3	108	41	15.1
皮膚および皮下組織障害	5588	256	100.0	427	16	100.0	6015	272	100.0
適用部位小水疱	1383	245	95.7	109	16	100.0	1492	261	96.0
適用部位紅斑	1132	225	87.9	87	16	100.0	1219	241	88.6
適用部位痂皮	1105	231	90.2	93	16	100.0	1198	247	90.8
適用部位変色	605	143	55.9	39	11	68.8	644	154	56.6
適用部位そう痒感	561	180	70.3	50	14	87.5	611	194	71.3
適用部位びらん	433	160	62.5	26	9	56.3	459	169	62.1
適用部位皮膚剥脱	279	91	35.5	22	8	50.0	301	99	36.4
適用部位乾燥	44	25	9.8	0	0	0.0	44	25	9.2
適用部位瘢痕	15	11	4.3	0	0	0.0	15	11	4.0
適用部位潰瘍	13	6	2.3	0	0	0.0	13	6	2.2
傷害、中毒および処置合併症	993	214	83.6	67	15	93.8	1060	229	84.2
適用部位疼痛	796	204	79.7	56	14	87.5	852	218	80.1
適用部位浮腫	165	58	22.7	6	2	12.5	171	60	22.1
適用部位腫脹	32	20	7.8	5	1	6.3	37	21	7.7

PT：preferred term（基本語）、SOC：system organ class（器官別大分類）
表示順は器官別大分類と基本語それぞれで、件数の両試験の合計の降順、日本語順とする。
MedDRA/J Version 25.0
例数は、同一被験者で同一事象が複数発現している場合、1 例とカウントした。
引用元：CTD 5.3.5.3.1 の Table 14.3.1.3.2、Table 14.3.1.4.2.

表 2.5.5-15　　VP-102 塗布群で 2%以上発現した有害事象（TEAE）

海外第 III 相試験（安全性解析対象集団）

Preferred Term; n (%)	VP-102-101		VP-102-102	
	VP-102 (N = 161)	Placebo (N = 104)	VP-102 (N = 150)	Placebo (N = 112)
適用部位小水疱	157 (97.5)	29 (27.9)	141 (94.0)	34 (30.4)
適用部位疼痛	110 (68.3)	20 (19.2)	83 (55.3)	16 (14.3)
適用部位そう痒感	104 (64.6)	38 (36.5)	65 (43.3)	37 (33.0)
適用部位痂皮	62 (38.5)	25 (24.0)	85 (56.7)	22 (19.6)
適用部位紅斑	69 (42.9)	30 (28.8)	70 (46.7)	28 (25.0)
適用部位変色	54 (33.5)	18 (17.3)	46 (30.7)	9 (8.0)
適用部位乾燥	24 (14.9)	11 (10.6)	39 (26.0)	20 (17.9)
適用部位浮腫	21 (13.0)	6 (5.8)	8 (5.3)	4 (3.6)
適用部位びらん	10 (6.2)	2 (1.9)	12 (8.0)	0
適用部位瘢痕	7 (4.3)	5 (4.8)	1 (0.7)	0
中耳炎	5 (3.1)	4 (3.8)	3 (2.0)	0
レンサ球菌性咽頭炎	6 (3.7)	6 (5.8)	2 (1.3)	1 (0.9)
副鼻腔炎	4 (2.5)	2 (1.9)	2 (1.3)	0
鼻咽頭炎	2 (1.2)	2 (1.9)	3 (2.0)	0
上気道感染	4 (2.5)	3 (2.9)	1 (0.7)	1 (0.9)
そう痒症	4 (2.5)	5 (4.8)	0	0

Adverse events, including LSRs, were coded with the MedDRA dictionary version 20.0.
Adverse event 事象名は MedDRA/J version 20.0 で和訳
引用元：CTD 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.2、Section 12.2.2 Display of Adverse Events、CTD 5.3.5.1.3 の Table 14.3.1.2、Section 12.2.2 Display of Adverse Events.

表 2.5.5-16　　主な副作用　海外第 III 相試験（安全性解析対象集団）

Preferred Term; n (%)	VP-102-101		VP-102-102	
	VP-102 (N = 161)	Placebo (N = 104)	VP-102 (N = 150)	Placebo (N = 112)
Number of TEAEs Reported	2274	514	1900	390
Subjects reporting at least one TEAE; n (%)	159 (98.8)	76 (73.1)	143 (95.3)	74 (66.1)
Subjects with at least one TEAE Related to Study drug; n (%)	158 (98.1)	60 (57.7)	143 (95.3)	67 (59.8)
TEAEs most frequently reported by relationship; Preferred term; n (%)				
適用部位小水疱	157 (97.5)	29 (27.9)	141 (94.0)	34 (30.4)
Related	157 (97.5)	29 (27.9)	141 (94.0)	34 (30.4)
Not related	0	0	0	0
適用部位疼痛	110 (68.3)	20 (19.2)	83 (55.3)	16 (14.3)
Related	110 (68.3)	19 (18.3)	83 (55.3)	14 (12.5)
Not related	0	1 (1.0)	0	2 (1.8)
適用部位そう痒感	104 (64.6)	38 (36.5)	65 (43.3)	37 (33.0)
Related	103 (64.0)	36 (34.6)	64 (42.7)	34 (30.4)
Not related	1 (0.6)	2 (1.9)	1 (0.7)	3 (2.7)
適用部位紅斑	69 (42.9)	30 (28.8)	70 (46.7)	28 (25.0)
Related	67 (41.6)	29 (27.9)	70 (46.7)	27 (24.1)
Not related	2 (1.2)	1 (1.0)	0	1 (0.9)
適用部位痂皮	62 (38.5)	25 (24.0)	85 (56.7)	22 (19.6)
Related	62 (38.5)	23 (22.1)	85 (56.7)	21 (18.8)
Not related	0	2 (1.9)	0	1 (0.9)

TEAE：treatment emergent adverse event（試験治療下で発現した有害事象）
Note: Most frequently reported TEAEs, sorted by descending incidence in the VP-102 group of Study VP-102-101.
Adverse events, including LSRs, were coded with the MedDRA dictionary version 20.0.
TEAE 事象名は MedDRA/J version 20.0 で和訳

引用元：CTD 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.1、Table 14.3.1.4、CTD 5.3.5.1.3 の Table 14.3.1.1、Table 14.3.1.4

表 2.5.5-17　　2 例以上に発現した有害事象（TEAE）
海外第 II 相試験（安全性解析対象集団）

	Exposure Treatment (N = 17)	Standard Treatment (N = 16)	Overall (N = 33)
Number of TEAEs Reported	53	35	88
Subjects reporting at least one TEAE; n (%)	16 (94.1)	13 (81.3)	29 (87.9)
TEAEs reported in 2 or more subjects in any treatment group; Preferred term; n (%)			
疼痛	11 (64.7)	8 (50.0)	19 (57.6)
咳嗽	3 (17.6)	3 (18.8)	6 (18.2)
頭痛	2 (11.8)	3 (18.8)	5 (15.2)
瘢痕	3 (17.6)	1 (6.3)	4 (12.1)
嘔吐	1 (5.9)	3 (18.8)	4 (12.1)
口腔咽頭痛	1 (5.9)	2 (12.5)	3 (9.1)
鼻漏	2 (11.8)	1 (6.3)	3 (9.1)
下痢	1 (5.9)	1 (6.3)	2 (6.1)

TEAE：treatment emergent adverse event（試験治療下で発現した有害事象）
Adverse events, including LSRs, were coded with the MedDRA dictionary version 19.1.
TEAE 事象名は MedDRA/J version 19.1 で和訳
引用元：CTD 5.3.3.2.2 の Table 14.3.1.1、Table 14.3.1.2

表 2.5.5-18　　副作用　海外第 II 相試験（安全性解析対象集団）

	Exposure Treatment (N = 17)	Standard Treatment (N = 16)	Overall (N = 33)
Subjects reporting at least one TEAE; n (%)	16 (94.1)	13 (81.3)	29 (87.9)
Subjects with at least one TEAE Related to Study drug; n (%)	13 (76.5)	8 (50.0)	21 (63.6)
Study Drug Related TEAEs; Preferred term; n (%)			
疼痛	10 (58.8)	8 (50.0)	18 (54.5)
投与部位疼痛	1 (5.9)	0	1 (3.0)
適用部位小水疱	1 (5.9)	0	1 (3.0)
灼熱感	1 (5.9)	0	1 (3.0)
蜂巣炎	1 (5.9)	0	1 (3.0)
膿痂疹	1 (5.9)	0	1 (3.0)
皮下組織膿瘍	1 (5.9)	0	1 (3.0)
白癬感染	1 (5.9)	0	1 (3.0)

TEAE：treatment emergent adverse event（試験治療下で発現した有害事象）
Adverse events, including LSRs, were coded with the MedDRA dictionary version 19.1.
TEAE 事象名は MedDRA/J version 19.1 で和訳
引用元：CTD 5.3.3.2.2 の Table 14.3.1.1、Table 14.3.1.4

2.5.5.3 臨床検査値の評価

国内試験及び海外試験において、臨床検査は実施しなかった。

2.5.5.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

国内試験及び海外試験において、TO-208 又は VP-102 の安全性評価に関わる所見は認められなかった。

2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.5.1 内因性要因

国内第 III 相試験の第 1 部において、年齢別（2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上）の TEAE 及び副作用の発現事象、発現件数、発現例数、重症度、発現時期を検討した結果、それぞれのカテゴリーの結果と試験全体の結果と同様であり、年齢は安全性に影響する特定の因子ではないと考えられた。

カンタリジンを塗布した大部分の患者において、塗布部位に有効性成分であるカンタリジンの水疱形成から予期される LSR を発現する。そのため、各カテゴリーの部分集団の結果と全体の結果は同様となり、安全性に影響する特定の因子はないと考えられた。

2.5.5.5.2 外因性要因

国内試験では、患者の環境に関連する外因性因子について検討は行っていない。

2.5.5.6 安全性に関する結論

TO-208 の安全性について、2 歳以上の伝染性軟属腫の患者を対象とした臨床試験を実施し、以下の結論を得た。

- 伝染性軟属腫患者に TO-208 を塗布した場合、安全であり、忍容性が良好であることが示唆された。
- TO-208 を塗布された被験者のほとんどで TEAE 及び副作用が発現し、主に LSR であった。発現率の高い副作用（50%以上）は、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、適用部位変色であり、これら LSR は、水疱形成剤として作用するカンタリジンに対する皮膚反応と一致していた。
- TO-208 を塗布された被験者に発現した TEAE は、有効性成分である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、問題となる全身性の TEAE は認められなかった。
- 発現した TEAE の重症度は、軽度又は中等度が大部分であった。
- 治験薬の投与中止に至った TEAE が発現したが、特段の留意を必要とする事象ではなかった。
- 死亡の報告はなく、TO-208 に関連した重篤な TEAE の発現はなかった。
- バイタルサイン、身体検査において、臨床上問題となる所見は認められなかった。
- 国内試験及び海外試験において、TO-208 及び VP-102 の安全性プロファイルは同様であった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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により引き起こされる皮膚感染症である[7)]。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。直径1～4 mm大の病変を生じ、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、MC 病変は最終的に自然消退するが、治療を受けなければ感染は数年間持続し、平均罹病期間は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[11)]。

伝染性軟属腫は、感染力の強い疾患のため、隆起をつついたり、引っかいたりすることによる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[9)]。また、タオル、衣類、玩具などの物への接触を通じてウイルスが感染することもある。罹病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、QOLにも悪影響を及ぼすことが明らかになっている[11)]。

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[12)]、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[10)]。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報告されている[10)]。また、海外では、14歳までの小児の伝染性軟属腫の罹患率が最も高く、年間1,000人あたり12～14件と推定されている[13)]。

2.5.6.1.2 現行の治療

日米欧ともに、伝染性軟属腫に対する診療ガイドラインは策定されていない。

日本では、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[9)]。日本において、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を医師は実施している[9)]。その中で、病変部を専用ピンセットなど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、前処置なしに施行すると激しい疼痛が発現し、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[9)]。また、CANTHARONE®［カンタリジン 0.7%含有、DORMER LABORATORIES INC製（カナダ）、個人輸入にて入手］を適切に使用すれば安全であり、摘除法と同等の有効性が認められ、小児の伝染性軟属腫の治療には最適であると報告されている[14), 15)]。

以上のことから、日本では、小児が主な患者の伝染性軟属腫に対して、疼痛が少なく、確実に治療できる薬剤が求められており、アンメット・メディカル・ニーズの高い疾患である。

2.5.6.1.3 本剤の特長

米国では、医師が従来から使用してきたカンタリジン含有製剤は、[redacted]、ボトル入りで提供をされていたことから、使用を継続する間に濃度変化や交差汚染のリスクがあった。これらの問題を解消するため、Verrica 社は、製造管理及び品質管理の基準（Good Manufacturing Practices）の下で、単回使用のアプリケータの製剤で、[redacted]、小児による経口摂取の可能性を抑制するため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 VP-102 を開発した。

また、薬剤を医療機関において医療従事者が塗布することとし、誤使用や過量投与、薬物乱用のリスクを最小としている。

2.5.6.2 ベネフィット

国内第 III 相試験では、伝染性軟属腫の患者に治験薬（TO-208 又はプラセボ）を 21 日ごとに 1 回、患部に適量塗布することにより、主要評価項目の検証試験完了時（Visit 7、Day 85）の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が TO-208 群で 50.0%、プラセボ群で 23.2%であり、TO-208 群はプラセボ群と比較して高く、TO-208 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（$p < 0.001$）、TO-208 のプラセボに対する優越性が検証された。

伝染性軟属腫に合併することの多いアトピー性皮膚炎の合併の有無、治療しているアトピー性皮膚炎の合併の有無に関わらず TO-208 が有効であることが示され、臨床的な有用性が高いと考えられた。加えて、年齢、MC 病変数の多少にかかわらず TO-208 が有効であることが示された。

TO-208 の治療を継続した患者において、伝染性軟属腫患者の QOL が改善することが示された。

TO-208 の有効性は、最大 8 回まで塗布した場合においても治療効果が継続することが示された。

2.5.6.3 リスク

TO-208 の塗布による治験薬と関連性のある TEAE は、主に軽度から中等度の LSR であり、有効性成分である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事象であった。発現率の高い副作用（50%以上）は、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、適用部位変色であった。

TO-208 を塗布した患者では、死亡の報告はなく、重篤な TEAE の発現もなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE が発現したが、特段の留意を必要とする事象ではなかった。

TO-208 の塗布後、病変部位に重大な痛み又は水疱等の有害事象が発現した場合は、TO-208 が塗布された後 24 時間を経過する前に治験薬を石鹸と水で洗い流すことができることを被験者に指導した。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

国内試験の結果から TO-208 を 21 日ごとに 1 回、患部に適量塗布することによる 2 歳以上の伝染性軟属腫の患者に対する有効性が検証され、安全性が確認された。また、国内試験で示された TO-208 の有効性は、海外試験の結果と差異が認められず、TO-208 の安全性プロファイルは、既に米国で伝染性軟属腫の治療薬として承認されている VP-102（商品名：YCANTH® (cantharidin) topical solution）と同様であることが示された。

標準的な治療法のない伝染性軟属腫の患者にとって、TO-208 は安全で効果の高い治療薬となる可能性があり、その臨床的有用性が期待される。

2.5.6.5 補遺

該当なし

2.5.7 参考文献

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 参考文献 1）

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 参考文献 2）

3) Jahnke MD. 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 参考文献 3）

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 参考文献 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 参考文献 5）

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 参考文献 6）

7) 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 参考文献 7）

8) Funt TR. Cantharidin treatment of molluscum contagiosum. Arch Dermatol. 1961;83:504-505. （5.4 参考文献 8）

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 参考文献 9）

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 参考文献 10）

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 参考文献 11）

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 参考文献 12）

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 参考文献 13）

14) 坂田茂子. 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 参考文献 14）

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. （5.4 参考文献 15）

16) Mathes EF, Frieden IJ. Treatment of molluscum contagiosum with cantharidin: a practical approach. Pediatr Ann. 2010;39(3):124-128, 130. （5.4 参考文献 16）

17) American Academy of Dermatology Association [Internet]. 2023 Nov; Available from: https://www.aad.org/public/diseases/a-z/molluscum-contagiosum-treatment

18) Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. 2024 May; Available from: https://www.cdc.gov/molluscum-contagiosum/hcp/clinical-overview/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/poxvirus/molluscum-contagiosum/treatment.html

19) MSD マニュアル プロフェッショナル版: 14. 皮膚疾患／ウイルス性皮膚疾患／伝染性軟属腫 . [Internet]. 2023 Jun; Available from: https://www.msdmanuals.com/ja-jp/professional/14-%E7%9A%AE%E8%86%9A%E7%96%BE%E6%82%A3/%E3%82%A6%E3%82%A4%E3%83%AB%E3%82%B9%E6%80%A7%E7%9A%AE%E8%86%9A%E7%96%BE%E6%82%A3/%E4%BC%9D%E6%9F%93%E6%80%A7%E8%BB%9F%E5%B1%9E%E8%85%AB

20) 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 参考文献 17）

21) 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 参考文献 18）

22) 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 参考文献 19）