第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
2.7.2　臨床薬理試験
2.7.3　臨床的有効性
2.7.4　臨床的安全性
2.7.5　参考文献
2.7.6　個々の試験のまとめ

鳥居薬品株式会社

2.7 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
GC/MS	Gas Chromatography - Mass Spectrometry	ガスクロマトグラフィー質量分析法
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
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画に適合した集団
PT	Preferred Term	基本語
QOL	Quality of Life	生活の質
S.D.	Standard Deviation	標準偏差
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

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
治験担当医師	治験責任医師／治験分担医師
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）

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

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。

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」の主要な目的として、血漿中カンタリジン濃度を検討した。

海外第 II 相試験の血漿中カンタリジン濃度の測定は、ガスクロマトグラフィー質量分析法（Gas Chromatography - Mass Spectrometry、以下「GC/MS」）で行われた。分析法及び対応するアッセイバリデーション報告の詳細は「Validation Report GC/MS Assay for Quantification of Cantharidin in Human Plasma 14I0376R-A03」（CTD 5.3.1.4.3）に、血漿中カンタリジン濃度の測定報告書は「Quantification of Cantharidin in Human Plasma 17G0123H-A01G」（CTD 5.3.1.4.4）にそれぞれ記載した。本分析法におけるカンタリジンの定量下限（Lower Limit of Quantification、以下「LLOQ」）は 2.500 ng/mL であった。

国内第 I 相試験の血漿中カンタリジン濃度の測定は、海外第 II 相試験と同様に GC/MS を用いて行われ、カンタリジンの LLOQ は 2.500 ng/mL であった。分析法及び対応するアッセイバリデーション報告の詳細は「Validation Report Validation for the Determination of TO-208 in Human Plasma CB221365」（CTD 5.3.1.4.1）に、血漿中カンタリジン濃度の測定報告書は「Determination of TO-208 in Human Plasma (Clinical study protocol number: 208-1-1) CB221366」（CTD 5.3.1.4.2）にそれぞれ記載した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当しない。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当しない。

2.7.1.4 付録

該当なし。

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

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 個以上の伝染性軟属腫病変（molluscum contagiosum lesion、以下「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 [1)]。

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 [2)]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。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本申請にあたり血漿中薬物濃度測定を実施した臨床試験の一覧を以下に示す。

表 2.7.2-1　　血漿中薬物濃度測定を実施した臨床試験の一覧

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
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）
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）

2.7.2.2.1 国内第 I 相試験（208-1-1 試験）

国内第 I 相試験は、2～15 歳の伝染性軟属腫患者を対象とした TO-208 の安全性、有効性及び血漿中薬物濃度を検討する第 I 相オープンラベル試験であった。米国で実施された海外第 II 相試験を参考として、ベースラインに MC 病変が 21 個以上有する小児伝染性軟属腫被験者に TO-208 を塗布し、ベースライン（塗布前）、TO-208 初回塗布 2 時間後（±30 分）及び 24 時間後（±3 時間）に採血し、血漿中のカンタリジン濃度を分析して全身曝露を評価した。血漿試料の分析の詳細については「Determination of TO-208 in Human Plasma (Clinical study protocol number: 208-1-1) CB221366」（CTD 5.3.1.4.2）に記載した。

血漿中薬物濃度評価対象集団（16 例）の被験者背景は、性別は男性が 4 例、女性が 12 例、同意取得時の平均満年齢は 5.0 歳（範囲 2～8 歳）であった。ベースラインの平均 MC 病変数（標準偏差）は 56.4（25.4）個であった。

血漿中薬物濃度評価対象の被験者 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 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。

以上の結果から、MC 病変の治療における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。

2.7.2.2.2 海外第 II 相試験（VP-102-103 試験）

海外第 II 相試験は、2 歳以上の伝染性軟属腫患者を対象とした VP-102 の安全性、有効性及び全身曝露を検討する第 II 相オープンラベル試験であった。本試験は、最大曝露条件下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、Exposure Treatment Group の被験者はベースラインで 21 個以上の MC 病変を有する患者に VP-102 を塗布し、全身曝露を評価した。ベースライン（塗布前）、VP-102 初回塗布 2 時間後（±30 分）、6 時間後（±1 時間）及び 24 時間後（±3 時間）に採血し、血漿中のカンタリジン濃度を分析して全身曝露を評価した。血漿試料の分析の詳細については「Quantification of Cantharidin in Human Plasma 17G0123H-A01G」（CTD 5.3.1.4.4）に記載した。

本試験に組み入れられた 33 例のうち、ベースラインに MC 病変数が 21 個以上であった被験者 17 例が Exposure Treatment Group に組み入れられ、全身曝露の検討が行われた。

Exposure Treatment Group の被験者背景は、平均年齢は 6.6 歳（中央値 5.0 歳）の男性 10 例、女性 7 例であった。平均 MC 病変数は 47.4 個（中央値 35.0、範囲 25～113）であった。追跡不能となった被験者（ベースライン及び 2 時間後の採血のみ）から採取した 2 本の血漿試料を含む合計 66 本の血漿試料を採取した。

Exposure Treatment Group の被験者 17 例の 66 本の血漿試料のうち 65 本の血漿試料は LLOQ（2.500 ng/mL）未満であった。1 例の VP-102 初回塗布 2 時間後の血漿試料が LLOQ 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。

カンタリジンの全身曝露に影響を及ぼす可能性のある背景因子は、これらに限定されるわけで

はないが、低年齢、低体重、21 個以上の MC 病変数、及び生殖器の MC 病変が考えられる。本試験の Exposure Treatment Group には、これらの因子を有する被験者が登録されていたが、塗布 2 時間後に LLOQ を上回ったことと、これらの予想される因子との間に関連性は示されなかった。

以上の結果から、MC 病変の治療における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。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

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、これらの試験結果から 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。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2.5 付録

該当なし

参考文献

1) 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）

2) 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 参考文献 20）

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概要

本項では、国内第 III 相試験（208-3-1 試験）の結果を基に TO-208 の有効性を評価した。また、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 Pharmaceuticals Inc.（TO-208 の導入元、以下「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）の結果及び海外第 II 相試験（VP-102-103 試験）の結果も要約した。

本申請の有効性評価に使用した臨床試験の一覧を表 2.7.3-1 に示した。

表 2.7.3-1　　有効性評価に使用した臨床試験の一覧

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
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）
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
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）
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
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

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

2.7.3.1.2 臨床試験のデザイン

鳥居薬品は、日本国内の TO-208（カンタリジンとして 0.7 w/v%を含有する製剤）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、伝染性軟属腫に対する TO-208 の有効性及び安全性を評価するための国内第 III 相試験並びに最大全身曝露下での TO-208 の血漿中薬物濃度の検討、安全性及び有効性を評価するための国内第 I 相試験を実施した。国内第 III 相試験の検証試験

（第 1 部）は、海外第 III 相試験の試験デザインを参考とした試験デザインとした。加えて、国内第 III 相試験では、検証試験（第 1 部）の完了時に治療可能な伝染性軟属腫病変（molluscum contagiosum lesions、以下「MC 病変」）が残存すると診断された被験者に更なる治療の機会を与えるため、また、更に継続塗布した際の安全性及び有効性を検討するために、継続投与試験（第 2 部）を設定した。

- 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）から構成された多施設共同試験であった。検証試験（第 1 部）では 300 例の被験者を登録し、TO-208 又はプラセボ（基剤）を 1 : 1 の比率で割り付け（TO-208 群 150 例、プラセボ群 150 例）、TO-208 又はプラセボを 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。継続投与試験（第 2 部）では、検証試験（第 1 部）の完了時において治療可能な MC 病変が残存していた被験者を対象として、更に TO-208 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 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試験であり、21 個以上の MC 病変を有する 16 例の被験者に TO-208 を 1 回塗布した際の血漿中薬物濃度を検討し、TO-208 を 21 日ごとに 1 回、最大 4 回塗布した際の安全性及び有効性を評価した。

TO-208 の導入元の Verrica 社が開発した VP-102 は、カンタリジンとして 0.7 w/v%を含有し、医療従事者及び患者が治療した病変を容易に識別するために着色剤のゲンチアナバイオレットを含有する製剤であり、TO-208 と VP-102 の製剤的差異は VP-102 がゲンチアナバイオレットを含有する点のみである。Verrica 社は、VP-102 の有効性及び安全性を評価するための海外第 III 相試験として 2 試験を、VP-102 の全身曝露の可能性、有効性及び安全性を評価するための海外第 II 相試験を実施した。

- 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て 12 週間のプラセボを対照とした二重盲検による多施設共同試験であり、同一のデザインで 2 試験を実施した。各試験において、250 例の被験者を登録し、VP-102 又はプラセボ（基剤）に 3 : 2 の比率で割り付けた（VP-102 塗布群 150 例、プラセボ塗布群 100 例）。VP-102 又はプラセボを 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。
- 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 相試験であり、33 例の被験者に、VP-102 を 21 日ごとに 1 回、最大 4 回塗布した際の全身曝露の可能性を検討し、有効性及び安全性を評価した。

(1) 対象被験者

カンタリジンについて、公表されている伝染性軟属腫の治療に関する研究の多くは、登録された大多数の年齢層は小児集団であり [1), 2), 3), 4), 5), 6)]、その他の大規模な試験では生後 3 ヵ月の伝染性軟属腫患者に対してカンタリジンの治療が行われたと報告されているが、乳児患者に対する有効性及び安全性に関する明確な報告はなかった [5), 7)]。国内の疫学調査では、伝染性軟属腫患者の発症年齢は 3 歳をピークとして 0～9 歳が 94.0%を占めていると報告されている [8)]。また、臨床試験で

は患者の協力が必要とされ、乳児の場合、本剤を塗布する間及び塗布後に塗布部位を乾燥させる間に安静を保持することが難しいこと、本剤を洗い流す前、夜間などに塗布部位を舐めてしまう可能性があることなどを懸念して、年齢を 2 歳以上の伝染性軟属腫患者と設定した。

海外第 II 相試験では、VP-102 の最大曝露条件下におけるカンタリジンの全身曝露の可能性を検討するため、疫学調査の報告[7)]において上位 25%の患者集団となる MC 病変を 21 個以上有する患者を対象として実施された。国内第 I 相試験も海外第 II 相試験と同様に、MC 病変を 21 個以上有する患者を対象とした。

(2) 治験薬の塗布方法

米国の皮膚科の臨床診療において伝染性軟属腫の治療用として 0.7 w/v%カンタリジン溶液が用いられており[1), 2), 3), 4), 5), 6), 9)]、カンタリジン 0.7 w/v%の用量を用いて実施された小児期の伝染性軟属腫の治療における二重盲検第 II 相試験[10)]（Garelik ら［未発表論文］）及び最新の臨床試験[11)]において安全性及び有効性が確認された。

個々の MC 病変の直径は通常約 1～4 mm（0.78～12.56 mm^2）であり、VP-102 又は TO-208 を約 5～10 μL 塗布することにより個々の MC 病変を十分に覆うことができると推定され、単回使用アプリケーター（450 μL）を用いて平均 50 個の MC 病変を塗布できると考えられた。国内試験及び海外試験では、一人の被験者の治療に使用できるアプリケーターは、1 回の治療当たり 2 個までとした。

国内試験及び海外試験では、治験薬を MC 病変に 21 日ごとに 1 回、塗布し、治験薬は塗布から約 24 時間後に除去した。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した。国内第 III 相試験の第 1 部（検証試験）及び海外第 III 相試験では、各 Visit の評価で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には、治験薬を塗布しなかった。治験薬の塗布を行わない場合も、被験者は最後の来院日まで試験に参加し、安全性及び有効性を評価した。国内第 III 相試験の第 2 部（継続投与試験）、国内第 I 相試験及び海外第 II 相試験では、各 Visit の評価で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には治験薬の塗布を行わず、その Visit で治験完了（終了）するデザインであった。

(3) 有効性の評価項目

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、評価指標は、治療可能な MC 病変数（塗布開始後に新たに発現した病変を含め、治療不可能病変を含めない）とし、主要評価項目は、国内第 III 相試験では Visit 7（Day 85）の来院時、海外第 III 相試験では End of Study（試験終了時、以下「EOS」）Visit（Day 84）の来院時のそれぞれ「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」とした。また、被験者の生活の質（quality of life、以下「QOL」）及び皮膚疾患の影響を評価するために、Children's Dermatology Life Quality Index（以下「CDLQI」）質問票による評価を行った。加えて、塗布部位の局所皮膚反応について、各塗布の 24 時間後、7 日後及び 14 日後に、対面又は電話により聴取した。

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

病変数の減少率も完全消失が認められた被験者の割合と同様に重要であると考えられたことから、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、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」、「CDLQI の総スコアのベースラインからの変化量」、国内試験では Visit 7（Day 85）及び海外試験では EOS（Day 84）の来院時の「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」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。

海外試験の評価期間は、対象とする被験者が一般的に健康であることを鑑みて、有効性及び安全性の評価が可能かつプラセボ塗布が可能な期間である 12 週間と設定した。国内第 III 相試験の検証試験（第 1 部）の評価期間は、12 週間で実施した海外第 III 相試験で VP-102 のプラセボに対する有効性が検証されていたことから、同様に 12 週間と設定した。

本申請の有効性評価に使用した臨床試験のデザインの概要を表 2.7.3-2 に、試験スケジュールを表 2.7.3-3 にそれぞれ示した。

表 2.7.3-2　　有効性評価に使用した臨床試験のデザインの概要

項目	国内第 III 相試験　（208-3-1 試験）		海外第 III 相試験 （VP-102-101 試験及び VP-102-102 試験）
	検証試験（第 1 部）	継続投与試験（第 2 部）	
対象被験者	日本人伝染性軟属腫患者 （2 歳以上／男女）	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	伝染性軟属腫患者 （2 歳以上／男女）
塗布方法	治験薬（TO-208 又はプラセボ）を 21 日ごとに 1 回、最大 4 回、適量塗布 各 Visit 時に評価対象の MC 病変の完全消失が認められた被験者には、治験薬の塗布を行わず、経過観察で試験を継続した。	治験薬（TO-208）を 21 日ごとに 1 回、最大 4 回、適量塗布 各 Visit 時に評価対象の MC 病変の完全消失が認められた被験者には、治験薬の塗布を行わず、その Visit で治験完了（終了）とした。	治験薬（VP-102 又はプラセボ）を 21 日ごとに 1 回、完全消失するまで、又は最大 4 回塗布 各 Visit 時に評価対象の MC 病変の完全消失が認められた被験者には、治験薬の塗布を行わず、経過観察で試験を継続した。
	アプリケーターを用いて、MC 病変 1 個に対して約 5～10 μL を塗布 一人の被験者に 1 回の治療に使用できるアプリケーターは 2 個まで	アプリケーターを用いて、MC 病変 1 個に対して約 5～10 μL を塗布 一人の被験者に 1 回の治療に使用できるアプリケーターは 2 個まで	アプリケーターを用いて、MC 病変 1 個に対して約 5～10 μL を塗布 一人の被験者に 1 回の治療に使用できるアプリケーターは 2 個まで
	Visit 2（Day 1、ベースライン）、Visit 4（Day 22）、Visit 5（Day 43）、Visit 6（Day 64）に塗布	Visit 7（Day 85）、Visit 9（Day 106）、Visit 10（Day 127）、Visit 11（Day 148）に塗布	Treatment Visit 1（Day 1、ベースライン）、Treatment Visit 2（Day 21）、Treatment Visit 3（Day 42）、Treatment Visit 4（Day 63）に塗布
有効性の評価指標	治療可能な MC 病変数 CDLQI 質問票	治療可能な MC 病変数 CDLQI 質問票	治療可能な MC 病変数 CDLQI 質問票
評価時期	Visit 2（Day 1、ベースライン）、Visit 4（Day 22）、Visit 5（Day 43）、Visit 6（Day 64）の治験薬塗布前及び Visit 7（Day 85）又は検証試験中止時	Visit 7（Day 85）、Visit 9（Day 106）、Visit 10（Day 127）、Visit 11（Day 148）の治験薬塗布前及び継続投与試験完了時若しくは Visit 12（Day 169）又は継続投与試験中止時	Treatment Visit 1（Day 1、ベースライン）、Treatment Visit 2（Day 21）、Treatment Visit 3（Day 42）、Treatment Visit 4（Day 63）の来院時の治験薬塗布前及び EOS Visit（Day 84）の来院時
主要評価項目	• 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（ベースライン、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		• EOS Visit（Day 84）来院時に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

CDLQI：Children's Dermatology Life Quality Index、EOS：End of Study（試験終了時）、MC 病変：molluscum contagiosum lesion（伝染性軟属腫病変）

表 2.7.3-2　　有効性評価に使用した臨床試験のデザインの概要（続き）

項目	国内第 III 相試験　（208-3-1 試験）		海外第 III 相試験 （VP-102-101 試験及び VP-102-102 試験）
	検証試験（第 1 部）	継続投与試験（第 2 部）	
副次評価項目 ／探索的評価項目	＜重要な副次評価項目＞ • 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（ベースライン、Day 1）以降、新たに発現した治療可能な病変）の減少率 ＜副次的評価項目＞ • Visit 6（Day 64）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（ベースライン、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 • Visit 5（Day 43）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（ベースライン、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 • Visit 4（Day 22）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（ベースライン、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 • 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（ベースライン、Day 1）以降、新たに発現した治療可能な病変）の 75%以上の減少を示した被験者の割合 • 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（ベースライン、Day 1）以降、新たに発現した治療可能な病変）の 90%以上の減少を示した被験者の割合 ・ CDLQI の治験薬塗布開始前から Visit 7（Day 85）の総スコアの変化量	＜副次的評価項目＞ • 継続投与試験開始以降の各 Visit における、すべての治療可能な MC 病変［Visit 7（Day 85）及び Visit 7 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 • 継続投与試験完了時における､すべての治療可能な MC 病変［Visit 7（Day 85）及び Visit 7 以降、新たに発現した治療可能な病変］の減少率 • 継続投与試験完了時における､すべての治療可能な MC 病変［Visit 7（Day 85）及び Visit 7 以降、新たに発現した治療可能な病変］の 75%以上の減少を示した被験者の割合 • 継続投与試験完了時における､すべての治療可能な MC 病変［Visit 7（Day 85）及び Visit 7 以降、新たに発現した治療可能な病変］の 90%以上の減少を示した被験者の割合 • CDLQI の Visit 7（Day 85）から継続投与試験完了時の総スコアの変化量	＜副次的評価項目＞ ・ Day 63 来院時に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 ・ Day 42 来院時に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 ・ Day 21 来院時に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 ＜探索的評価項目＞ ・ 4～16 歳の被験者の部分集団における QOL と皮膚疾患の影響を測定するために、EOS Visit（Day 84）来院時の CDLQI 評価から得られた総スコアのベースラインからの変化量 ・ EOS Visit（Day 84）来院時におけるすべての治療可能な MC 病変（ベースライン及び新規）のベースラインからの減少率 ・ EOS Visit（Day 84）来院時のすべての治療可能な MC 病変（ベースライン及び新規）数のベースラインからの変化量 ・ EOS Visit（Day 84）来院時に、すべての治療可能な MC 病変（ベースライン及び新規）が 75%以上減少した被験者の割合 ・ EOS Visit（Day 84）来院時に、すべての治療可能な MC 病変（ベースライン及び新規）が 90%以上減少した被験者の割合 ・ 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

CDLQI：Children's Dermatology Life Quality Index、EOS：End of Study（試験終了時）、MC 病変：molluscum contagiosum lesion（伝染性軟属腫病変）、QOL：quality of life（生活の質）

表 2.7.3-2　　有効性評価に使用した臨床試験のデザインの概要（続き）

項目	国内第 I 相試験 （208-1-1 試験）	海外第 II 相試験 （VP-102-103 試験）
対象被験者	日本人小児伝染性軟属腫患者 （2～15 歳／男女） MC 病変が 21 個以上	伝染性軟属腫患者 （2 歳以上／男女） Exposure Treatment Group：MC 病変が 21 個以上 Standard Treatment group：MC 病変が 21 個未満
塗布方法	治験薬（TO-208）を 21 日ごとに 1 回、最大 4 回、適量塗布 各 Visit の評価で MC 病変の完全消失が認められた被験者には、治験薬の塗布を行わず、その Visit で治験完了（終了）とした。	治験薬（VP-102）を 21 日ごとに 1 回、完全消失するまで、又は最大 4 回塗布 各 Visit の評価で MC 病変の完全消失が認められた被験者には、治験薬の塗布を行わず、その Visit で治験完了（終了）とした。
	アプリケーターを用いて、MC 病変 1 個に対して約 5～10 μL を塗布 一人の被験者に 1 回の治療に使用できるアプリケーターは 2 個まで	アプリケーターを用いて、MC 病変 1 個に対して約 5～10 μL を塗布 一人の被験者に 1 回の治療に使用できるアプリケーターは 2 個まで
	Visit 2（Day 1、ベースライン）、Visit 4（Day 22）、Visit 5（Day 43）、Visit 6（Day 64）に塗布	Treatment Visit 1（Day 1、ベースライン）、Treatment Visit 2（Day 21）、Treatment Visit 3（Day 42）、Treatment Visit 4（Day 63）に塗布
有効性の評価指標	治療可能な MC 病変数 CDLQI 質問票	治療可能な MC 病変数 CDLQI 質問票
評価時期	Visit 2（Day 1、ベースライン）、Visit 4（Day 22）、Visit 5（Day 43）、Visit 6（Day 64）の治験薬塗布前及び Visit 7（Day 85）又は試験中止時	Treatment Visit 1（Day 1、ベースライン）、Treatment Visit 2（Day 21）、Treatment Visit 3（Day 42）、Treatment Visit 4（Day 63）の来院時の治験薬塗布前及び EOS Visit（Day 84）の来院時
主要評価項目	• 血漿中薬物濃度	• MC 病変に VP-102 を単回 24 時間経皮塗布したときの全身曝露の可能性の検討
副次的評価項目	• 治験薬初回塗布以降の各 Visit 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 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 • Visit 7（Day 85）又は試験完了日における、すべての治療可能な MC 病変（治験薬塗布開始前及び Visit 2 以降、新たに発現した治療可能な病変）の 90%以上の減少を示した被験者の割合 • Visit 7（Day 85）又は試験完了日における、すべての治療可能な MC 病変（治験薬塗布開始前及び Visit 2 以降、新たに発現した治療可能な病変）の 75%以上の減少を示した被験者の割合 • Visit 7（Day 85）又は試験完了日における、すべての治療可能な MC 病変（治験薬塗布開始前及び Visit 2 以降、新たに発現した治療可能な病変）の減少率 • CDLQI の治験薬初回塗布前から各 Visit のスコアの変化量	• EOS Visit（Day 84）来院時又はそれ以前に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 ＜探索的評価項目＞ • EOS Visit（Day 84）来院時に、すべての治療可能な MC 病変（ベースライン及び新規）が 90%以上減少した被験者の割合 • EOS Visit（Day 84）来院時におけるすべての治療可能な MC 病変のベースラインからの減少率 • EOS Visit（Day 84）来院時におけるすべての治療可能な MC 病変数のベースラインからの変化量 • CDLQI 評価により QOL と皮膚疾患の影響のベースラインからの変化量 • 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

CDLQI：Children's Dermatology Life Quality Index、EOS：End of Study（試験終了時）、MC 病変：molluscum contagiosum lesion（伝染性軟属腫病変）、QOL：quality of life（生活の質）

表 2.7.3-3　　試験スケジュール

国内第 III 相試験（208-3-1 試験）

第 1 部	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4[a]	Visit 5[a]	Visit 6[a]	Visit 7 [1]	
実施項目	スクリーニング	Day 1	Visit 2 の 24 時間後	Day 22	Day 43	Day 64	検証試験完了 Day 85	検証試験中止
スクリーニング検査	X							
選択／除外基準	X	X						
被験者背景、既往歴	X	X						
治験薬の塗布		X		X	X	X		
バイタルサイン		X		X	X	X	X	X
MC 病変数カウントを含む皮膚検査		X		X	X	X	X	X
CDLQI 評価		X		X	X	X	X	X
ERT[b]			X	X	X	X	X	X

CDLQI：children's dermatology life quality index、ERT：Evaluation of Response to Treatment（治療反応評価）、MC 病変：Molluscum Contagiosum lesion（伝染性軟属腫病変）

a　Visit 7（Day 85）より前に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については、治験薬を塗布しなかった。

b　治験薬を塗布しなかった場合は、電話による ERT は実施しなかった。

第 2 部		Visit 7 [2]	Visit 8	Visit 9[a]	Visit 10[a]	Visit 11[a]	Visit 12	
実施項目		継続投与試験開始 Day 85	Visit 7 の 24 時間後	Day 106	Day 127	Day 148	継続投与試験完了 Day 169	継続投与試験中止
スクリーニング検査								
選択／除外基準		X						
被験者背景、既往歴								
治験薬の塗布		X		X	X	X		
バイタルサイン				X	X	X	X	X
MC 病変数カウントを含む皮膚検査				X	X	X	X	X
CDLQI 評価				X	X	X	X	X
ERT[b]			X	X	X	X	X	X

CDLQI：children's dermatology life quality index、ERT：Evaluation of Response to Treatment（治療反応評価）、MC 病変：Molluscum Contagiosum lesion（伝染性軟属腫病変）

a　Visit 9、10、11 のいずれかに、すべての治療可能な MC 病変の完全消失が認められた場合は、その Visit を試験完了日とし、継続投与試験完了の規定項目を実施した。

b　治験薬を塗布しなかった場合は、電話による ERT は実施しなかった。

表 2.7.3-3　　試験スケジュール（続き）

海外第 III 相試験（VP-102-101 試験及び VP-102-102 試験）

実施項目	Screening Day 1 前 14 日以内	Treatment Visit 1: Day 1	24-hour in-person Visit 24-hour	Treatment Visit 2[a] Day 21	Treatment Visit 3[a] Day 42	Treatment Visit 4[a] Day 63 EOT	EOS Visit Day 84 EOS
人口統計学的特性、病歴	X	X					
選択／除外基準		X					
身体所見	X						X
治験薬の塗布		X		X	X	X	
バイタルサイン		X		X	X	X	X
MC 病変数カウント		X		X	X	X	X
皮膚科学的検査		X		X	X	X	X
CDLQI 評価		X		X	X	X	X
ERT[b]		X	X	X	X	X	X
兄弟姉妹の評価[c]		X		X	X	X	X

CDLQI：children's dermatology life quality index、EOS：End of Study（試験終了時）、EOT：End of Treatment（治療終了時）、ERT：Evaluation of Response to Treatment（治療反応評価）、MC 病変：Molluscum Contagiosum lesion（伝染性軟属腫病変）

a　Treatment Visit 2、3、4 のいずれかの Visit で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は、追加塗布を実施しなかった。Day 84 までの来院時において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は、その後も各来院時に（治療が行われない場合でも）治験に関連するすべての評価を完了した。

b　治験薬を塗布しなかった場合は、電話による ERT は実施しなかった。

c　被験者の家族への感染拡大を評価した。

表 2.7.3-3　　試験スケジュール（続き）

国内第 I 相試験（208-1-1 試験）

実施項目	Visit 1 スクリーニング	Visit 2 Day 1	Visit 3 Visit 2 の 24 時間後	Visit 4[a] Day 22	Visit 5[a] Day 43	Visit 6[a] Day 64	Visit 7 試験完了 Day 85	試験中止
選択／除外基準	X	X						
被験者背景、既往歴	X	X						
治験薬の塗布		X		X	X	X		
バイタルサイン		X		X	X	X	X	X
MC 病変数カウントを含む皮膚検査		X		X	X	X	X	X
CDLQI 評価		X		X	X	X	X	X
ERT 評価[b]			X	X	X	X	X	X

CDLQI：children's dermatology life quality index、ERT：Evaluation of Response to Treatment（治療反応評価）、MC 病変：Molluscum Contagiosum lesion（伝染性軟属腫病変）

a　Visit 4、5、6 のいずれかに、すべての治療可能な MC 病変の完全消失が認められた場合は、新たに治験薬を塗布せずに、その Visit を試験完了日とし、試験完了の規定項目を実施した。

b　治験薬を塗布しなかった場合は、電話による ERT は実施しなかった。

表 2.7.3-3　　試験スケジュール（続き）

海外第 II 相試験（VP-102-103 試験）

実施項目	Screening Day 1 前 14 日以内	Treatment Visit 1 Day 1	Treatment Visit 2[a] Day 21	Treatment Visit 3a Day 42	Treatment Visit 4a Day 63: EOT	EOS Visit Day 84: EOS
選択／除外基準	X	X				
人口統計学的特性、病歴[e]	X					
身長／体重	X					X
治験薬の塗布		X	X	X	X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X
身体所見	X	X				X
皮膚科学的検査／MC 病変数カウント	X	X	X	X	X	X
LSR 評価		X	X	X	X	X
CDLQI 評価	X	X	X	X	X	X
PERIT 評価及び写真[b]		X	X	X	X	

CDLQI：children's dermatology life quality index、EOS：End of Study（試験終了時）、EOT：End of Treatment（治療終了時）、MC 病変：Molluscum Contagiosum lesion（伝染性軟属腫病変）、PERIT：Patient Evaluation of Response to Investigational Treatment

a　Treatment Visit 2、3、4 のいずれかの Visit で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は、EOS 来院時に治験に関連するすべての評価を完了し、その後の来院は必要としなかった。

b　PERIT 評価及び写真は、治験薬投与から約 24 時間後に親／保護者により入手した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国内第 III 相試験（208-3-1 試験）

国内第 III 相試験は第 1 部及び第 2 部から構成され、試験結果を第 1 部及び第 2 部に分けて以下に記述した。

2.7.3.2.1.1 第 1 部

(1) 被験者の内訳

第 1 部の被験者数の内訳を表 2.7.3-4 に示した。

第 1 部では、305 例の被験者から同意を取得した後、組み入れ基準を満たし、除外基準に抵触しなかった 303 例の被験者を 1：1 の割合で TO-208 群（148 例）又はプラセボ群（155 例）に無作為に割り付けて塗布を開始した。第 1 部で試験を完了した被験者は TO-208 群 137 例、プラセボ群 150 例であった。

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、それぞれ TO-208 群が 148 例、プラセボ群が 155 例、治験実施計画に適合した集団（Per Protocol Set、以下「PPS」）は TO-208 群が 128 例、プラセボ群が 146 例であった。

表 2.7.3-4　　被験者の内訳の概要　国内第 III 相試験（第 1 部）

	TO-208	Placebo
Part 1		
Treated subjects after randomization	148	155
Study Completed subjects or Completed subjects	137	150
Discontinued subjects	11	5
Discontinued subjects by each reason		
Exacerbation of primary disease	0	1
Adverse events (determined by investigator)	1	1
Requested discontinuation due to AEs by subject (or their legal representative)	7	0
Requested discontinuation for reason(s) other than AEs by subject (or their legal representative)	0	3
Subject's visits to study site is disrupted	1	0
Other cases deemed by investigator	1	0
Not applicable	1	0
Safety Analysis Set	148	155
Full Analysis Set	148	155
Per Protocol Set	128	146

引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.1.1.1.2.

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3-5 に示した。

FAS の被験者背景は、性別では男性が TO-208 群で 55.4%、プラセボ群で 52.9%、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、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）個であり、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た項目はなく、両群間において人口統計学的及び他の基準値の特性に特筆する差はなかった。

表 2.7.3-5　　人口統計学的及び他の基準値の特性　国内第 III 相試験（第 1 部）
（最大の解析対象集団）

Item		TO-208 N=148	Placebo N=155	p-value*1
Sex; n (%)	Male	82 (55.4)	82 (52.9)	0.662
	Female	66 (44.6)	73 (47.1)	-
Age (years old)	Mean ± S.D.	5.1 ± 3.5	5.8 ± 6.9	0.262
	Median [Min, Max]	5.0 [2, 37]	5.0 [2, 71]	-
History of MC*2; n (%)	No	130 (87.8)	138 (89.0)	0.745
	Yes	18 (12.2)	17 (11.0)	-
Use history of cantharidin; n (%)	No	148 (100.0)	155 (100.0)	N.C.
	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Number of MC lesions	Mean ± S.D.	25.7 ± 22.6	24.4 ± 22.0	0.624
	Median [Min, Max]	18.0 [5, 147]	17.0 [5, 136]	-
Onset age of MC (years old)	Mean ± S.D.	4.6 ± 3.6	5.3 ± 7.0	0.262
	Median [Min, Max]	4.0 [0, 37]	4.0 [0, 71]	-
Duration of MC (day)	Mean ± S.D.	119.5 ± 119.2	115.3 ± 150.5	0.794
	Median [Min, Max]	77.0 [0, 532]	79.5 [0, 1504]	-
Treatment history of MC*3; n (%)	No	93 (62.8)	99 (63.9)	0.852
	Yes	55 (37.2)	56 (36.1)	-
Treatment name of MC*3; n (%)	Anti-virals	1 (0.7)	2 (1.3)	-
	Curettage	43 (29.1)	40 (25.8)	-
	Freezing	3 (2.0)	3 (1.9)	-
	Salicylic acid	0 (0.0)	1 (0.6)	-
	Coix seed	8 (5.4)	13 (8.4)	-
	Other	12 (8.1)	9 (5.8)	-
Complications of atopic dermatitis*4; n (%)	No	127 (85.8)	125 (80.6)	0.230
	Yes	21 (14.2)	30 (19.4)	-
Complications of active atopic dermatitis*5; n (%)	No	128 (86.5)	127 (81.9)	0.278
	Yes	20 (13.5)	28 (18.1)	-

Max：Maximum（最大値）、MC：Molluscum Contagiosum（伝染性軟属腫）、Min：Minimum（最小値）、N.C.：Not calculated（算出せず）、S.D.：Standard Deviation（標準偏差）
*1 Two-sample t-test for continuous variables, chi-square test for categorical variables.
*2 Excluded the presence of MC to participate in the study.
*3 Included all treatment histories of MC before the enrollment.
*4 Patients with atopic dermatitis (PT code of 10012438) as complications.
*5 Patients with complications of atopic dermatitis and concomitant medications or concomitant therapies at Visit 2 for atopic dermatitis (PT code of 10012438) as complications.
Proportion (%): Analysis populations were used as the denominator.
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.1.1.4.1.

(3) 有効性の評価項目

FAS の 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 2.7.3-6 に示した。

主要評価項目の Visit 7（Day 85、検証試験完了時）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、TO-208 群で 50.0%、プラセボ群で 23.2%と TO-208 群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た（$p < 0.001$）。また、副次評価項目の各 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は、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。

以上の結果から、本試験の主要評価項目である Visit 7（Day 85、検証試験完了時）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、TO-208 のプラセボに対

する優越性が検証された。

表 2.7.3-6　　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.

その他の副次評価項目の結果の要約を表 2.7.3-7 に示した。

FAS の重要な副次評価項目の Visit 7（Day 85）におけるすべての治療可能な MC 病変のベースラインからの減少率、副次評価項目の Visit 7（Day 85）におけるすべての治療可能な MC 病変の 90%以上又は 75%以上の減少を示した被験者の割合について、いずれの項目においても 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 質問表は、4～16 歳の年齢を対象として検証されていることから、4～16 歳の年齢の被験者について検討した。

FAS の CDLQI の総スコアは、TO-208 群及びプラセボ群のいずれも治験薬塗布開始前（ベースライン）から Visit 7（Day 85）まで有意に減少したが、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（p = 0.544）。PPS の CDLQI の総スコアでは、TO-208 群及びプラセボ群のいずれも治験薬塗布開始前（ベースライン）から Visit 7（Day 85）まで有意に減少し、Visit 7（Day 85）では、TO-208 群はプラセボ群と比較して総スコアの減少率が大きく、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 には Visit 7（Day 85）まで完了又は 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。

以上のことから、副次評価項目の CDLQI の総スコアにおいても、PPS では 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、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。

表 2.7.3-7　　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.

(4) 部分集団解析

解析対象集団を FAS として、主要評価項目の Visit 7（Day 85）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、その結果のまとめを表 2.7.3-8 に示した。

部分集団のカテゴリーは、年齢別（2～5 歳、6～11 歳、12 歳以上）、ベースラインの MC 病変数別（1～20 個、21～40 個、40 個超）、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、性器部位の罹患率別（12 歳以上かつベースラインの MC 病変数の 50%以上が陰股部にある被験者と、それ以外の被験者）とした。性器部位の罹患率別では、すべての被験者の年齢が 12 歳未満又はベースラインに陰股部に存在する MC 病変数が全 MC 病変数の 50%未満であり検討しなかった。

年齢別では、2～5 歳及び 6～11 歳の被験者のカテゴリーで、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た。12 歳以上の被験者数のカテゴリーで統計学的に有意な差は認められなかったが、被験者が少ないためと考えられた。

ベースラインの MC 病変数別では、1～20 個及び 21～40 個の MC 病変数の被験者のカテゴリーで、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た。ベースラインで 40 個を超えていた被験者は、TO-208 群では 25 例、プラセボ群では 27 例と例数が少なく、TO-208 群はプラセボ群と比較して MC 病変の完全消失が認められた被験者の割合が高かったが、統計学的に有意な差は認められなかった。

アトピー性皮膚炎の合併の有無別及び治療しているアトピー性皮膚炎の合併の有無別では、いずれにおいても、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た。

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なかった。

表 2.7.3-8　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.

2.7.3.2.1.2 第 2 部

(1) 被験者の内訳

第 2 部の被験者数の内訳を表 2.7.3-9 に示した。

第 2 部には、第 1 部を完了した被験者のうち、治療可能な MC 病変が残存すると診断され、新たに同意を取得した 168 例が移行した。その内訳は第 1 部で TO-208 を塗布された被験者（以下「TO-208 開始群」）60 例、プラセボを塗布された被験者（以下「プラセボ開始群」）108 例であり、第 2 部で試験を完了した被験者は、TO-208 開始群で 57 例、プラセボ開始群で 98 例で

あった。

第 2 部の有効性解析対象集団は、TO-208 開始群が 60 例、プラセボ開始群が 108 例であった。

第 2 部では、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はその時点で治験終了（塗布完了）となるデザインであった。TO-208 開始群では、第 1 部における TO-208 の最大 4 回塗布に継続して、第 2 部で最大 4 回、合計で最大 8 回まで塗布された。プラセボ開始群では、第 2 部から TO-208 の塗布が開始され最大 4 回塗布された。

表 2.7.3-9　　被験者の内訳の概要　国内第 III 相試験（第 2 部）

	TO-208 start	Placebo start
Part 2		
Subjects moved on to Part 2	60	108
Treated subjects	60	108
Study completed subjects	57	98
Study discontinued subjects	3	10
Discontinued subjects by each reason		
Deviation from clinical trial protocol	0	2
Requested discontinuation due to AEs by subject (or their legal representative)	0	3
Requested discontinuation for reason(s) other than AEs by subject (or their legal representative)	0	1
Other cases deemed by investigator	3	4
Efficacy Analysis Set	60	108

引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.1.2.1.2.

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

有効性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3-10 に示した。

被験者背景において、性別では男性が TO-208 開始群で 58.3%、プラセボ開始群で 56.5%、同意取得時の平均満年齢は TO-208 開始群が 5.3（範囲 2～16）歳、プラセボ開始群が 5.8（範囲 2～71）歳であった。平均 MC 病変数（S.D.）は TO-208 開始群の Visit 2（Day 1）では 28.3（27.9）個、プラセボ開始群の Visit 7（Day 85）では 14.5（16.5）個であった。

表 2.7.3-10　　人口統計学的及び他の基準値の特性　国内第 III 相試験（第 2 部）
（有効性解析対象集団）

Item		TO-208 start N=60	Placebo start N=108
Sex; n (%)	Male	35 (58.3)	61 (56.5)
	Female	25 (41.7)	47 (43.5)
Age (years old)	Mean ± S.D.	5.3 ± 2.7	5.8 ± 6.8
	Median [Min, Max]	5.0 [2, 16]	5.0 [2, 71]
History of MC*1; n (%)	No	54 (90.0)	97 (89.8)
	Yes	6 (10.0)	11 (10.2)
Use history of cantharidin; n (%)	No	60 (100.0)	108 (100.0)
	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of MC lesions*2	Mean ± S.D.	28.3 ± 27.9	14.5 ± 16.5
	Median [Min, Max]	18.0 [5, 147]	9.0 [1, 115]
Onset age of MC (years old)	Mean ± S.D.	4.9 ± 2.7	5.2 ± 7.0
	Median [Min, Max]	4.0 [0, 16]	4.0 [0, 71]
Duration of MC (day)	Mean ± S.D.	107.0 ± 124.7	119.6 ± 168.3
	Median [Min, Max]	63.0 [0, 532]	79.5 [0, 1504]
Treatment history of MC*3; n (%)	No	42 (70.0)	71 (65.7)
	Yes	18 (30.0)	37 (34.3)
Treatment name of MC*3; n (%)	Anti-virals	0 (0.0)	1 (0.9)
	Curettage	15 (25.0)	28 (25.9)
	Freezing	0 (0.0)	2 (1.9)
	Coix seed	4 (6.7)	9 (8.3)
	Other	1 (1.7)	6 (5.6)
Complications of atopic dermatitis*4; n (%)	No	56 (93.3)	92 (85.2)
	Yes	4 (6.7)	16 (14.8)
Complications of active atopic dermatitis*5; n (%)	No	56 (93.3)	94 (87.0)
	Yes	4 (6.7)	14 (13.0)

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）
*1 Excluded the presence of MC to participate in the study.
*2 Visit 7 value for placebo start group.
*3 Included all treatment histories of MC before the enrollment.
*4 Patients with atopic dermatitis (PT code of 10012438) as complications.
*5 Patients with complications of atopic dermatitis and concomitant medications or concomitant therapies at Visit 2 for atopic dermatitis (PT code of 10012438) as complications.
Proportion (%): Analysis populations were used as the denominator.
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.1.2.4.2.

(3) 有効性の評価項目

有効性解析対象集団の副次的評価項目の結果の要約を表 2.7.3-11 に示した。

TO-208 開始群では、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は、Visit 9（Day 106）から Visit 12（Day 169）の間で 20.0%～32.6% であり、各 Visit において一定の割合ですべての治療可能な MC 病変の完全消失した被験者が認められた。すべての治療可能な MC 病変の 90%以上の減少を示した被験者の割合は 51.7%～72.7%、75%以上の減少を示した被験者の割合は 73.3%～90.9%であった。

以上の結果から、それぞれの副次評価項目においても TO-208 を最大 8 回まで塗布した際の有効性が認められた。TO-208 開始群では、第 1 部で TO-208 を最大 4 回塗布された後、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おいても、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、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、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）では 18.3%～44.4%であり、各 Visit において一定の割合ですべての治療可能な MC 病変の完全消失した被験者が認められた。すべての治療可能な MC 病変の 90%以上の減少を示した被験者の割合は 26.9%～55.6%、75%以上の減少を示した被験者の割合は 36.5%～72.2%であり、それぞれの Visit ですべての治療可能な MC 病変が減少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 84 日間塗布された後、第 2 部から TO-208 の塗布を開始し最大 4 回塗布した際の TO-208 の有効性が示唆された。

4～16 歳の被験者を対象とした CDLQI の総スコアは、TO-208 開始群では TO-208 塗布開始前の Visit 2（Day 1、ベースライン）から Visit 12（Day 169）まで、プラセボ開始群では TO-208 塗布開始前の Visit 7（Day 85）から Visit 12（Day 169）まで、TO-208 を塗布している期間を通して減少した。

以上の結果から、CDLQI の総スコアは TO-208 開始群とプラセボ開始群のいずれも 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 を改善することが示唆された。

表 2.7.3-11　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)

表 2.7.3-11　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
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
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.

2.7.3.2.2 国内第 I 相試験（208-1-1 試験）

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳の概要を表 2.7.3-12 に示した。

17 例の被験者から同意を取得した後、組み入れ基準を満たし、除外基準に抵触しなかった 16 例が登録され、治験薬の塗布が開始された。中止した被験者はなく、全例が試験を完了した。

治験薬を塗布された 16 例全例が血漿中薬物濃度評価対象集団及び FAS に採用された。

表 2.7.3-12　　被験者の内訳　国内第 I 相試験

	n
Informed consent obtained subjects	17
Treated subjects	16
Untreated subjects	1
Completed	16
Discontinued subjects	0
Pharmacokinetic Analysis Set	16
Safety Analysis Set	16
Full Analysis Set	16

引用元：CTD 5.3.3.2.1 の Table 14.1.1.

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性の概要を表 2.7.3-13 に示した。

血漿中薬物濃度評価対象集団及び FAS の被験者背景は、性別は男性が 25.0%、同意取得時の平均満年齢は 5.0（範囲 2～8）歳であり、平均 MC 病変数（S.D.）は 56.4（25.4）個であった。

表 2.7.3-13　　人口統計学的及び他の基準値の特性の概要　国内第 I 相試験
（最大の解析対象集団）

Item		N=16
Sex; n (%)	Male	4 (25.0)
	Female	12 (75.0)
Age (years old)	Mean ± S.D.	5.0 ± 2.0
	Median [Min, Max]	5.0 [2, 8]
Number of MC lesions	Mean ± S.D.	56.4 ± 25.4
	Median [Min, Max]	51.5 [22, 102]
Duration of MC (day)	Mean ± S.D.	119.9 ± 124.6
	Median [Min, Max]	92.0 [13, 541]
Treatment history of MC*; n (%)	No	10 (62.5)
	Yes	6 (37.5)
Treatment name of MC*; n (%)	Curettage	3 (18.8)
	Freezing	1 (6.3)
	Coix seed	1 (6.3)
	Other	1 (6.3)

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 (N=16) were used as the denominator.
* Included all treatment histories of MC before the enrollment.
引用元：CTD 5.3.3.2.1 の Table 14.1.4.1.

(3) 有効性の評価項目

有効性の評価項目の結果を表 2.7.3-14 に示した。

本試験は、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をその時点で治験終了（塗布完了）とするデザインであった。

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は Visit 5（Day 43）以降 Visit 7（Day 85）のいずれの Visit においても認められ、Visit 7（Day 85）で MC 病変の完全消失が認められなかった被験者は 4 例であった。Visit 7（Day 85）又は試験完了日におけるすべての治療可能な MC 病変の 90%以上の減少を示した被験者の割合は 100.0%であった。Visit 7（Day 85）又

は試験完了日におけるすべての治療可能な MC 病変の平均減少率（S.D.）は 99.07（1.81）%であり、TO-208 を最大で 4 回まで塗布した際の有効性が示唆された。Visit 7（Day 85）又は試験完了日における CDLQI の総スコアのベースラインからの平均変化量（S.D.）は–2.1（3.3）であり、ベースラインからの減少が認められた。

表 2.7.3-14　　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.

2.7.3.2.3 海外第 III 相試験（VP-102-101 試験及び VP-102-102 試験）

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳の概要を表 2.7.3-15 に示した。

VP-102-101 試験及び VP-102-102 試験では、VP-102 塗布群にそれぞれ 160 例及び 150 例、プラセボ塗布群にそれぞれ 106 例及び 112 例の被験者が無作為に割り付けられた。無作為化されたすべての被験者を Intent-to-Treat（以下「ITT」） Population とした。各試験で試験を完了した被験者の総数はそれぞれ 250 例及び 247 例であり、両試験の被験者の内訳は、類似していた。

表 2.7.3-15　　被験者の内訳の概要　海外第 III 相試験

Number of Subjects; n, (%)	VP-102-101			VP-102-102		
	VP-102 N = 160	Placebo N = 106	Total N = 266	VP-102 N = 150	Placebo N = 112	Total N = 262
ITT Population*1	160 (100)	106 (100)	266 (100)	150 (100)	112 (100)	262 (100)
Safety Population*2	161 (101)*4	104 (98.1)	265 (99.6)	150 (100)	112 (100)	262 (100)
Per Protocol Population*3	122 (76.3)	83 (78.3)	205 (77.1)	120 (80.0)	98 (87.5)	218 (83.2)
Subject Complete Study?						
Yes	150 (93.8)	100 (94.3)	250 (94.0)	139 (92.7)	108 (96.4)	247 (94.3)
No	10 (6.3)	6 (5.7)	16 (6.0)	11 (7.3)	4 (3.6)	15 (5.7)
If No, Primary Reason for Discontinuation						
Withdrawal by parent/guardian	7 (4.4)	4 (3.8)	11 (4.1)	7 (4.7)	2 (1.8)	9 (3.4)
Lost to follow-up	0	2 (1.9)	2 (0.8)	3 (2.0)	1 (0.9)	4 (1.5)
Other	1 (0.6)	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
Adverse Event	1 (0.6)	0	1 (0.4)	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Withdrawal by subject	1 (0.6)	0	1 (0.4)	0	0	0

ITT：intent-to-treat.
*1 ITT Population includes subjects randomized in the study.
*2 Safety Population includes subjects who received at least one treatment of VP-102.
*3 Per Protocol Population includes subjects who received all 4 planned treatments or cleared early, had no major protocol deviations and did not have one of the exclusion deviations listed in Section 6 of the statistical analysis plan (SAP).
*4 Two subjects randomized to the Placebo group were given VP-102 in error and are being counted in the VP-102 treatment arm of the Safety Population.
Note: Percentages shown are based on number of subjects in the ITT Population.
引用元：CTD 5.3.5.1.2 の Table 14.1.1、CTD 5.3.5.1.3 の Table 14.1.1.

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性の概要を表 2.7.3-16 に示した。

各試験の人口統計学的及び他の基準値の特性は、VP-102 塗布群とプラセボ塗布群の間で同様であった。被験者の平均年齢は、VP-102-101 試験では VP-102 塗布群及びプラセボ塗布群それぞれ 7.5 歳及び 6.3 歳、VP-102-102 試験ではそれぞれ 7.4 歳及び 7.3 歳であった。VP-102 塗布群の性別は、VP-102-101 試験で 53.1%、VP-102-102 試験で 46.0%が女性であり、塗布群間で同様であった。両試験の被験者の人種の大半は白人であり、ヒスパニック系又はラテン系の被験者は少なかったが、塗布群間の全体の人口統計学的及び他の基準値の特性は類似していた。

ITT Population におけるベースラインの平均 MC 病変数は、VP-102-101 試験では VP-102 塗布群 22.2（中央値：14.0、範囲 1～107）個、プラセボ塗布群 24.8（中央値：17.5、範囲 1～110）個、VP-102-102 試験では VP-102 塗布群 18.7（中央値：10.0、範囲 1～184）個、プラセボ塗布群 20.3（中央値：14.0、範囲 1～86）個であり、両試験とも塗布群間で類似していた。

表 2.7.3-16　　人口統計学的及び他の基準値の特性の概要　海外第 III 相試験

（ITT Population）

Demographic Category	VP-102-101			VP-102-102		
	VP-102 N = 160	Placebo N = 106	p-value*	VP-102 N = 150	Placebo N = 112	p-value*
Age (years)						
Mean (S.D.)	7.5 (5.29)	6.3 (4.67)	0.0797	7.4 (7.97)	7.3 (6.68)	0.8986
Median	6.0	5.0		6.0	6.0	
Min, Max	2, 41	2, 40		2, 60	2, 54	
Gender; n (%)						
Female	85 (53.1)	61 (57.5)	0.4779	69 (46.0)	46 (41.1)	0.4265
Male	75 (46.9)	45 (42.5)		81 (54.0)	66 (58.9)	
Ethnicity; n (%)						
Hispanic/Latino	20 (12.5)	8 (7.5)	0.1975	38 (25.3)	23 (20.5)	0.1837
Not Hispanic/Latino	140 (87.5)	98 (92.5)		112 (74.7)	87 (77.7)	
Not Reported	0	0		0	2 (1.8)	
Race; n (%)						
American Indian/Alaskan Native	0	0	0.1863	0	1 (0.9)	0.4663
Asian	4 (2.5)	1 (0.9)		2 (1.3)	0	
Black or African American	10 (6.3)	5 (4.7)		3 (2.0)	3 (2.7)	
White	135 (84.4)	98 (92.5)		142 (94.7)	104 (92.9)	
Other	11 (6.9)	2 (1.9)		3 (2.0)	4 (3.6)	
Baseline Lesion Count						
N	159	106		150	112	
Mean (S.D.)	22.2 (23.12)	24.8 (24.97)	0.3807	18.7 (22.93)	20.3 (19.29)	0.5685
Median	14.0	17.5		10.0	14.0	
Min, Max	1, 107	1, 110		1, 184	1, 86	

Max：Maximum（最大値）、Min：Minimum（最小値）、S.D.：Standard Deviation（標準偏差）

* Differences between treatment arms are compared using a two-sample t-test for continuous variables and a chi-square test for categorical variables.

Note: Subjects who report more than one race are assigned to the Other category.

引用元：CTD 5.3.5.1.2 の Table 14.1.3.1、Table 14.1.5.1、Listing 16.2.4.1、CTD 5.3.5.1.3 の Table 14.1.3.1、Table 14.1.5.1、Listing 16.2.4.1.

(3) 有効性の評価項目

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 2.7.3-17 に示した。

主要評価項目の 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。

表 2.7.3-17　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.

探索的評価項目の結果を表 2.7.3-18 に要約した。

EOS Visit（Day 84）の来院時の CDLQI の総スコアは、ベースラインからの低下が認められ、VP-102-102 試験では、EOS Visit（Day 84）の来院時に 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を示した。CDLQI の総スコアの低下が示唆されたことから、VP-102 の塗布が被験者の QOL に対して有益なことが示唆された。

EOS Visit（Day 84）の来院時のすべての治療可能な MC 病変数のベースラインからの減少率及び減少数について、プラセボ塗布群と比較して統計学的に有意な差が認められた。また、ベースラインから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及び 75%以上減少した被験者の割合について、VP-102 塗布群及びプラセボ塗布群の塗布群間で統計学的に有意な差が認められた。

両試験の探索的評価項目の結果は類似しており、有効性の主要評価項目の解析結果と一致していた。

表 2.7.3-18　　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.

(4) 部分集団解析

主要評価項目の 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について部分集団解析を実施し、その結果のまとめを表 2.7.3-19 に示した。

部分集団のカテゴリーは、ベースラインにおける活動性のアトピー性皮膚炎の有無別、ベースラインの MC 病変数別（1～20 個、21～40 個、41 個以上）、年齢別（2～5 歳、6～11 歳、12 歳以上）、性器部位の罹患率別（MC 病変数の 50%以上が陰股部にある 12 歳以上の被験者と、それ以外の被験者）とした。性器部位の罹患率別では、MC 病変数の 50%以上が陰股部にある 12 歳以上の被験者が 1 例のみであり統計学的に有意な差は認められなかった。

各部分集団における解析結果は、VP-102-101 試験及び VP-102-102 試験それぞれの試験全体の ITT Population の結果と同様であった。

表 2.7.3-19　　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.

2.7.3.2.4 海外第 II 相試験（VP-102-103 試験）

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳の概要を表 2.7.3-20 に示した。

試験全体で計 33 例の被験者が登録された。登録された被験者のうち 32 例（97.0%）は、それぞれ Exposure Treatment group（16 例）及び Standard Treatment group（16 例）として試験を完了した。Exposure Treatment group に登録された 1 例は、初回塗布後、追跡不能となり、試験を完了しなかった。

表 2.7.3-20　　被験者の内訳　海外第 II 相試験（All Subjects）

	Exposure Treatment	Standard Treatment	Overall
Number of Enrolled Subjects	17	16	33
ITT Population	17	16	33
Safety Population; n (%)	17 (100.0)	16 (100.0)	33 (100.0)
Exposure Population; n (%)	16 (94.1)	0	16 (48.5)
Subjects Completed the Study; n (%)			
Yes	16 (94.1)	16 (100.0)	32 (97.0)
No	1 (5.9)	0	1 (3.0)
Primary Reason for Early Discontinuation; n (%)			
Lost to Follow-up	1 (5.9)	0	1 (3.0)

ITT：Intent-to-Treat
引用元：CTD 5.3.3.2.2 の Table 14.1.1.

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性の概要を表 2.7.3-21 に示した。

登録された被験者計 33 例の平均年齢は 6.7（範囲 2～15）歳であった。主な被験者は男性（54.5%）、白人（90.9%）、及び非ヒスパニック／ラテン系（93.9%）であった。ベースラインの平均 MC 病変数は、Exposure Treatment group で 47.4（中央値：35.0、範囲：25～113）個、Standard Treatment group で 11.6（中央値：13.5、範囲：3～21）個であった。

表 2.7.3-21　　人口統計学的及び他の基準値の特性の概要　海外第 II 相試験（Safety Population）

	Exposure Treatment (N = 17)	Standard Treatment (N = 16)	Overall (N = 33)
Age (years)			
Mean (S.D.)	6.6 (3.45)	6.8 (3.15)	6.7 (3.26)
Median	5.0	6.0	5.0
Range (Minimum, Maximum)	2, 15	3, 12	2, 15
Gender; n (%)			
Male	10 (58.8)	8 (50.0)	18 (54.5)
Female	7 (41.2)	8 (50.0)	15 (45.5)
Race; n (%)			
White	16 (94.1)	14 (87.5)	30 (90.9)
Black or African American	1 (5.9)	2 (12.5)	3 (9.1)
Ethnicity; n (%)			
Not Hispanic/Latino	17 (100.0)	14 (87.5)	31 (93.9)
Hispanic/Latino	0	2 (12.5)	2 (6.1)

S.D.：Standard Deviation（標準偏差）
引用元：CTD 5.3.3.2.2 の Table 14.1.3.2.

(3) 有効性の評価項目

有効性の評価項目の結果を表 2.7.3-22 に示した。

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は、全体で 16 例（48.5%）、Exposure Treatment group で 6 例（35.3%）、Standard Treatment group で 10 例（62.5%）であった。ベースラインからすべての治療可能な MC 病変数が 90%以上減少した被験者の割合は、全体で 25 例（75.8%）、Exposure Treatment group で 12 例（70.6%）、

Standard Treatment group で 13 例（81.3%）であり、すべての治療可能な MC 病変の平均減少率は 90.4%であった。すべての被験者で、EOS Visit（Day 84）におけるすべての治療可能な MC 病変の数は減少した。

ベースラインから EOS Visit（Day 84）における CDLQI の総スコアの減少が認められた。

ベースラインに MC 病変を有していない兄弟姉妹がいた 31 例の被験者において、試験期間を通して、いずれの兄弟姉妹への MC 病変の拡散の報告はなかった。

表 2.7.3-22　　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

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

国内試験及び海外試験のいずれも 2 歳以上の伝染性軟属腫患者を対象として実施した。対象となった被験者の年齢の中央値は、国内第 III 相試験では 5.0（範囲 2～71）歳、海外第 III 相試験では 5.0～6.0（範囲 2～60）歳であった。性別も男性と女性が同様の例数であった。この結果と国内及び海外で報告されている伝染性軟属腫の疫学調査の結果に差異は認められなかった[7), 8)]。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

国内第 III 相試験の検証試験（第 1 部）では、2 歳以上の日本人男女の伝染性軟属腫患者を対象に TO-208 の有効性が検討され、主要評価項目である Visit 7（Day 85、検証試験完了時）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、TO-208 群及びプラセボ群の塗布群間において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。重要な副次評価項目の Visit 7（Day 85）におけるすべての治療可能な MC 病変のベースラインからの減少率、副次評価項目の Visit 4（Day 22）、Visit 5（Day 43）、Visit 6（Day 64）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、Visit 7（Day 85）におけるすべての治療可能な MC 病変の 90%以上の減少を示した被験者の割合及び 75%以上の減少を示した被験者の割合のいずれにおいても 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、主要評価項目の結果を裏付ける結果であった。副次評価項目の Visit 7（Day 85、検証試験完了時）における CDLQI の総スコアの変化量（4～16 歳）において、FAS による解析では、TO-208 群及びプラセボ群の塗布群間で有意な差は認められなかったものの、感度分析の PPS では有意な差が示唆され、伝染性軟属腫患者において TO-208 の治療により被験者の QOL が改善することを示唆する結果であった。部分集団解析として、主要評価項目について、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で区分して検討した結果、各部分集団の結果と試験全体の主要評価項目の結果に差異は認められなかった。

国内第 III 相試験の検証試験に継続して行われた継続投与試験（第 2 部）では、各 Visit で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はその Visit で治験を終了するデザインで実施された。TO-208 開始群は、TO-208 を第 1 部で最大 4 回塗布により治療可能な MC 病変の完全消失が認められなかった被験者においても、塗布を継続し更に最大 4 回、計 8 回まで塗布することで治療効果が継続することが示唆された。また、プラセボ開始群では、第 1 部でプラセボを 84 日間塗布された後、第 2 部から TO-208 が最大で 4 回塗布された際の TO-208 の有効性が確認された。それぞれの副次評価項目においても有効性が示唆された。

国内第 I 相試験では、2 歳以上 15 歳以下の伝染性軟属腫患者を対象に有効性が検討され、Visit 5（Day 43）以降、いずれの Visit においてもすべての治療可能な MC 病変の完全消失した被験者が認められた。また、すべての治療可能な MC 病変の 90%以上の減少を示した被験者の割合及び 75%以上の減少を示した被験者の割合についても増加し、CDLQI の総スコアもベースラインから減少が認められ、TO-208 を最大 4 回まで塗布した際の有効性が示唆された。

海外第 III 相試験では、2 歳以上の伝染性軟属腫患者を対象に VP-102 の有効性が検討され、主

要評価項目である 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において、VP-102 のプラセボに対する優越性が検証され（$p < 0.0001$）、副次評価項目である Day 63、Day 42、Day 21 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においても一部を除き統計学的に有意な差が認められた。部分集団解析として、ベースラインの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、年齢別のカテゴリーで、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について検討したところ、各部分集団の結果は試験全体の ITT Population の結果と同様であった。探索的評価項目の EOS Visit（Day 84）の CDLQI の総スコアでは、ベースラインからの低下が認められ、VP-102-102 試験の EOS Visit（Day 84）では、VP-102 はプラセボに対して統計学的に有意な差が示され、VP-102 の塗布が被験者の QOL に対して有益なことが示唆された。

海外第 II 相試験（VP-102-103 試験）では、2 歳以上の伝染性軟属腫患者を対象に検討され、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、ベースラインからすべての治療可能な MC 病変数が 90%以上減少した被験者の割合、すべての治療可能な MC 病変の減少率及びベースラインからの CDLQI の総スコアの減少のすべての評価項目において、海外第 III 相試験と類似した結果が示された。

以上のことから、国内第 III 相試験及び国内第 I 相試験で示唆された結果は、Verrica 社が米国で実施した VP-102 の海外第 III 相試験及び海外第 II 相試験の結果と同様の結果であり、TO-208 の伝染性軟属腫患者に対する有効性の頑健性が示唆された。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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),9)]。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[12)]。Torbeck ら及び Del Rosso らは、多くの研究において、主に小児集団の 20 個以上の MC 病変を有している伝染性軟属腫に対して、カンタリジンが有効かつ安全な治療法であり、忍容性に優れていることを示されていると報告している[13),14)]。

また、Verrica 社が 0.7 w/v%カンタリジン含有製剤（VP-102）を用いて実施した第 III 相試験（VP-102-101 及び VP-102-102 試験[11)]では、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、医師主導の 2 本の臨床試験［12-01-004 試験[10)]及び 16-10-195 試験（Garelik ら、未発表論文）］の報告においても、伝染性軟属腫に対して VP-102 は忍容性があり、安全で有効であることが示唆されている。

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[10)]。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[11)]。

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。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

国内第 III 相試験では、第 1 部（検証試験）で TO-208 を最大 4 回塗布した後に治療可能な MC 病変が残存していた被験者に対して、第 2 部（継続投与試験）において TO-208 の塗布を更に最大 4 回継続塗布（最大計 8 回）した際の有効性及び安全性を評価した。その結果、TO-208 の最大 4 回塗布により治療可能な MC 病変の完全消失が認められなかった被験者においても、TO-208 の塗布を継続し更に最大 4 回、計 8 回まで塗布を継続することにより治療可能な MC 病変が減少し、完全消失に至る被験者が認められた。

国内第 III 相試験において、第 1 部で TO-208 を最大 4 回塗布し、第 2 部で最大 4 回継続した塗布において忍容性及び有効性の低下及び耐薬性を示す事象は認められなかったことから、耐薬性は生じないと考えられた。

2.7.3.6 付録

該当なし

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) 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）

8) 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）

9) 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）

10) 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）

11) 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）

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

13) 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. Epub 2019 Feb 1. （5.4 参考文献 21）

14) Torbeck R, Pan M, DeMoll L, Levitt J. Cantharidin: a comprehensive review of the clinical literature. Dermatol Online J. 2014 Jun 15;20(6): Available from: https://escholarship.org/uc/item/45r512w0.

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験

本項では、TO-208 の安全性を国内第 III 相試験（208-3-1 試験）の結果を基に評価した。また、国内第 I 相試験（208-1-1 試験）の結果について要約し、国内第 III 相試験と国内第 I 相試験の安全性の併合解析の結果についても記述した。さらに、参考資料として Verrica Pharmaceuticals Inc.（TO-208 の導入元、以下「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）の結果及び海外第 II 相試験（VP-102-103 試験）の結果を要約した。

本申請の安全性評価に使用した臨床試験の一覧を表 2.7.4-1 に示した。

表 2.7.4-1　　安全性評価に使用した臨床試験の一覧

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
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）
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
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）
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 265 例* VP-102 塗布群：161 例 プラセボ塗布群：104 例
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

MC 病変：molluscum contagiosum lesion（伝染性軟属腫病変）
* Safety Population（安全性解析対象集団）

2.7.4.1.1.2 安全性の解析対象集団

(1) 国内第 III 相試験

国内第 III 相試験は第 1 部及び第 2 部から構成され、第 1 部及び第 2 部を通した期間を「全期間（All period）」と表記した。

第 1 部では、選択基準を満たし、除外基準に抵触しなかった 303 例の被験者を 1：1 の割合で TO-208 群又はプラセボ群に無作為に割付け、少なくとも 1 回治験薬が塗布された被験者から構成される集団を安全性解析対象集団とした（TO-208 群：148 例、プラセボ群：155 例）。

全期間では、第 1 部又は第 2 部で治験薬（TO-208）が少なくとも 1 回塗布された被験者から構成される集団を安全性解析対象集団とした。第 1 部で TO-208 が塗布された被験者及び第 1 部に引き続き第 2 部でも TO-208 が塗布された被験者の TO-208 開始群（以下、「TO-208 開始群」）は 148 例、第 1 部でプラセボが塗布され第 2 部で TO-208 が塗布された被験者のプラセボ開始群（以下、「プラセボ開始群」）は 108 例であった。

(2) 国内第 I 相試験

国内第 I 相試験では、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）16 例について安全性を検討した。

(3) 海外第 III 相試験

海外第 III 相試験では、登録された被験者［Intent-to-Treat、（以下「ITT」） Population］のうち、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）について安全性を検討した（VP-102-101 試験：265 例、VP-102-102 試験：262 例）。

(4) 海外第 II 相試験

海外第 II 相試験では、治験薬が塗布された被験者 33 例について安全性を検討した。

2.7.4.1.1.3 安全性の評価方法

(1) 国内試験

国内第 III 相試験及び国内第 I 相試験の安全性評価項目及び有害事象の評価方法を表 2.7.4-2 に示した。

国内第 III 相試験の第 1 部では、2 歳以上の日本人男女の伝染性軟属腫患者を対象とし、TO-208 又はプラセボを 21 日ごとに 1 回、最大 4 回塗布した際の TO-208 の安全性を、予期される局所皮膚反応（local skin reaction、以下「LSR」）、自覚症状、他覚所見を含む有害事象により検討した。第 2 部では、第 1 部から継続して、TO-208 を更に最大 4 回、最大 8 回塗布した際の安全性について検討した。有害事象のうち、「そう痒症、痛み、灼熱感、紅斑、落屑／剥離／乾燥、浮腫／腫脹、小水疱、色素過剰及び色素減少、痂皮、びらん／潰瘍形成」を LSR と定義した。

国内第 I 相試験では、2～15 歳の日本人小児伝染性軟属腫患者を対象とし、TO-208 を 21 日ごとに 1 回、最大 4 回塗布した際の安全性について、LSR、自覚症状、他覚所見を含む有害事象について検討した。LSR の定義は、国内第 III 相試験と同様の設定とした。

国内第 III 相試験及び国内第 I 相試験では、「関連あるかもしれない」及び「関連あり」を副作用とした。

表 2.7.4-2　　安全性評価項目及び有害事象の評価方法

国内第 III 相試験及び国内第 I 相試験

	国内第 III 相試験	国内第 I 相試験
安全性評価項目	TO-208 又はプラセボが 1 回以上塗布された被験者において、LSR、自覚症状、他覚所見を含む有害事象	TO-208 が 1 回以上塗布された被験者において、LSR、自覚症状、他覚所見、有害事象
有害事象の定義	• 有害事象とは、治験薬を塗布された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも当該治験薬との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち、有害事象とは、治験薬を塗布された際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。 • 原疾患の悪化については、有害事象とはしない。 • 当該試験においては、治験薬を塗布していない期間又は塗布期間後に発現した場合の有害事象であっても収集する。 ＜有害事象とみなす例＞ • 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）又はその他の安全性評価項目（例：バイタルサインの測定）の異常（ベースライン値からの悪化を含む）は、治験担当医師が医学的及び科学的判断に基づいて臨床的に重要（すなわち原疾患の進行とは関連しない）と判断した場合。 • 同意取得前より存在した慢性的又は断続的な症状の増悪（症状の頻度の増加又は重症度の悪化を含む）。 • 同意取得後に新たに特定又は診断された症状（治験開始前に既に存在していた可能性があっても、治験薬塗布後に特定又は診断された場合は有害事象に含める）。 • 薬物－薬物相互作用が疑われる徴候、症状、又は後遺症。 • LSR（そう痒症、痛み、灼熱感、紅斑、落屑／剥離／乾燥、浮腫／腫脹、小水疱、色素過剰及び色素減少、痂皮、びらん／潰瘍形成）。 • 水疱の直径 20 mm（1 円硬貨の直径）を超える大きな水疱形成については、重症度を高度とみなす（なお、個々の小水疱が多数凝集して大きな水疱を形成しても、高度の水疱とはみなさない）。 • 治験薬が塗布された病変部位から遠く離れた部位の水疱形成。 • 色素変化にかかわりなく瘢痕［陥凹性（萎縮性）及び隆起性（肥厚性）を含む］の形成。 • 伝染性軟属腫が原因となり二次的に引き起こされる感染。 • 「有効性の欠如」又は「期待された薬理学的作用の欠如」自体は、有害事象又は重篤な有害事象として報告しない。ただし、有効性の欠如による徴候、症状、及び／又は後遺症が、有害事象又は重篤な有害事象の定義に合致する場合は有害事象又は重篤な有害事象として報告する。 ＜有害事象とみなさない例＞ • 合併症に関連する臨床検査値異常又は他の安全性評価項目の変動。ただし、被験者の状態が予測可能な範囲を超えて臨床的により重度であると治験担当医師が判断した場合を除く。 • 原疾患の進行、徴候又は症状。ただし、被験者の状態が予測を超えて悪化した場合を除く。 • 好ましくない医療上のできごとが発現しない場合（社会的及び／又は便宜的入院等）。 • 治験開始前より存在が確認又は特定された疾患や状態の変動が、予測される日々の変動の範囲内であるもの、又は悪化していないもの。	
	• 内科的又は外科的処置（例：内視鏡検査、虫垂切除等）。これらの処置が必要となる症状（例：胃炎、虫垂炎等）は有害事象とする。	• 内科的又は外科的処置（例：内視鏡検査、虫垂切除等）。これらの処置が必要となる症状（例：胃炎、虫垂炎等）は除く。
有害事象の重症度	軽度：　日常生活に支障がない程度の有害事象 中等度：　日常生活動作を低下させた、あるいは影響を及ぼした有害事象 高度：　日常生活動作を不能にした、あるいは死亡した有害事象	

表 2.7.4-2　　安全性評価項目及び有害事象の評価方法
国内第 III 相試験及び国内第 I 相試験（続き）

	国内第 III 相試験		国内第 I 相試験
有害事象の治験薬との因果関係	関連あり	(1) 有害事象の発現及び回復（又は軽快）と治験薬塗布又は治験介入との間に、しかるべき時間的関係が認められ、かつ以下のいずれかに該当する ・ 治験薬を塗布するたびに又は治験介入により同一の有害事象が繰り返し発現した ・ 治験薬の薬理作用又は治験介入により発現が容易に推定される ・ 治験薬の塗布中止又は休薬若しくは治験介入の中止により回復（又は軽快）がみられ、かつ、他の要因は考えられない (2) 科学的な方法（例えば、皮内反応等）により関連性が証明された	
	関連あるかもしれない	(1) 有害事象の発現及び回復（又は軽快）と治験薬塗布又は治験介入との間に、しかるべき時間的関係が認められ、かつ以下のいずれかに該当する ・ 原疾患、合併症、併用薬剤、併用療法等の他の要因が考えられない ・ 原疾患、合併症、併用薬剤、併用療法等の他の要因と考えられるが、その変動域は予想の範囲外である	
	関連なし	(1) 有害事象の発現及び回復（又は軽快）と治験薬塗布又は治験介入との間に、しかるべき時間的関係が認められない (2) 有害事象の発現及び回復（又は軽快）と治験薬塗布又は治験介入との間に、しかるべき時間的関係が認められるが、原疾患、合併症、併用薬剤、併用療法等の他の要因と考えられ、その変動域は予想の範囲内である	

LSR：local skin reaction（局所皮膚反応）

(2) 海外第 III 相試験

海外第 III 相試験の安全性評価項目及び有害事象の評価方法を表 2.7.4-3 に示した。

海外第 III 相試験では、2 歳以上の伝染性軟属腫患者を対象とし、VP-102 を 21 日毎に 1 回、最大 4 回塗布した際の VP-102 の安全性と忍容性について、End of Study（試験終了時、以下「EOS」）までの有害事象（ベースラインと比較した予期される LSR、身体所見、併用薬を含む）を評価した。治験担当医師及び被験者が報告した水疱形成、疼痛、そう痒症、紅斑、浮腫、びらん／潰瘍、剥離／落屑／乾燥、痂皮、及び色素沈着変化を治療に対する LSR とした。

海外第 III 相試験では、治験薬と関連する有害事象（副作用）は、「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」と報告された有害事象とした。

表 2.7.4-3　　安全性評価項目及び有害事象の評価方法　海外第 III 相試験

安全性評価項目	有害事象（ベースラインと比較した予期される LSR、身体所見、併用薬を含む）	
有害事象の定義	本治験では、以下の有害事象の定義を用いる。 有害事象とは、医薬品がヒトに使用された際に起こるあらゆる好ましくない医療上のできごとであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。 有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、かつ意図しない徴候、症状又は疾患（新規又は増悪）のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わない。 ＜有害事象とみなす例＞ • 治験開始前より存在した慢性的又は断続的症状の増悪（症状の頻度増加又は重症度上昇を含む） • 治験薬投与後に新たに発見又は診断された症状（治験開始前から存在していたものを含む） • 他の医薬品との相互作用が疑われる徴候、症状又は後遺症 • LSR（紅斑、落屑／剥離／乾燥、浮腫／腫脹、小水疱、色素過剰及び色素減少、痂皮、びらん／潰瘍形成、瘢痕） • 直径 20 mm（10 セント硬貨の直径）を超える個別の水疱形成については、重症度を高度と見なす（より小型の水疱が多数凝集して水疱を形成しても、高度の水疱とはみなさない） • 治療部位より遠位の水疱形成 • 瘢痕［色素変化を問わない。陥凹性（萎縮性）及び隆起性（肥厚性）を含む］ • 二次感染 ＜有害事象とみなさない例＞ • 医学的処置（有害事象としての処置に至った医学的状態を報告すること） • 被験者にとって望ましくない状況であるが、好ましくない医療上のできごとが起きていない状況（例えば、入院後の社会生活上の不便など） • 既存の疾患又は状態（登録前から存在していたもの又は発見されたもの）の日々の変動で、あらかじめ予想されており、かつ全体的に悪化していないもの • 対象疾患の予測される進行（疾患の徴候又は症状を含む）。ただし、被験者の状態から予測される範囲よりも重度の進行と認められる場合を除く。 有害事象には、治験実施計画書に規定された手順（例：侵襲的処置、被験者の前治療レジメンの変更）の結果として発現した投与前又は投与後の事象を含むことがある。有害事象は、治験薬を投与していない期間又は投与期間後に発現した場合であっても収集する。有害事象の収集は、被験者が同意文書に署名した時点から開始し、EOS 来院が完了するまで継続する。 治験責任医師は、有害事象の定期的評価及び特別な評価を実施する責任を負う。治験責任医師及び治験スタッフは、同意取得日から EOS 来院（Day 84 前後）まで、被験者が訴えたすべての有害事象を記録する。自発的に報告されたか否かを問わず、試験期間中に被験者又は親／保護者から収集されたすべての臨床的愁訴を eCRF の該当ページに記録する。有害事象が発現した場合、被験者に対して適切な治療及び医学的管理を実施する。未回復の有害事象はすべて、治験完了後 30 日間にわたり追跡する。すべての有害事象を年次報告書に要約するか、又は規制当局の要請があればより頻回に要約する。	
有害事象の重症度	軽度	容易に我慢でき、わずかに不快感が生じるが、日常生活に支障がない程度の事象
	中等度	日常生活に支障を来す程度の十分に不快な事象
	高度	通常の日常生活が営めない程度の事象

表 2.7.4-3　　安全性評価項目及び有害事象の評価方法　海外第 III 相試験（続き）

有害事象と治験薬との因果関係	明らかに関連あり	有害事象は治験薬又は治験介入と明らかに関連する：有害事象と治験薬の投与又は治験介入の実施との間に時間的関連性が認められ、既知の反応パターンに従っており、かつ他の原因が存在しない場合。
	関連があるかもしれない	有害事象は治験薬又は治験介入と関連する可能性がある：有害事象と治験薬の投与又は治験介入の実施との間に時間的関連性が認められ、疑われる反応パターンに従っているが、他の原因が存在する場合。
	おそらく関連あり	有害事象は治験薬又は治験介入と関連する可能性が高い：有害事象と治験薬の投与又は治験介入の実施との間に時間的関連性が認められ、既知又は疑われる反応パターンに従っているが、他の原因が考えられる場合。
	関連なし	有害事象は治験薬又は治験介入と明らかに関連しない：有害事象と治験薬の投与又は治験介入の実施との間に時間的関連性が認められず、既知及び疑われる反応パターンにも従っていない。また、他の原因が存在する。

LSR：local skin reaction（局所皮膚反応）

(3) 海外第 II 相試験

海外第 II 相試験の安全性評価項目及び有害事象の評価方法を表 2.7.4-4 に示した。

海外第 II 相試験では、2 歳以上の伝染性軟属腫患者を対象として、VP-102 を 21 日毎に 1 回、最大 4 回塗布した際の VP-102 の安全性について、試験期間を通してベースラインと比較した有害事象、LSR、身体所見、併用薬を評価した。治験担当医師及び被験者が報告した水疱形成、疼痛、そう痒症、紅斑、浮腫、びらん／潰瘍、剥離／落屑／乾燥、痂皮、及び色素沈着変化を治療に対する LSR とした。

海外第 II 相試験では、治験薬と関連する有害事象（副作用）は、「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」と報告された有害事象とした。

表 2.7.4-4　　安全性評価項目及び有害事象の評価方法　海外第 II 相試験

<table>
<tr><td>安全性評価項目</td><td colspan="3">試験期間を通してベースラインと比較した有害事象（LSR、身体所見、併用薬を含む）</td></tr>
<tr><td>有害事象の定義</td><td colspan="3">本治験では、以下の有害事象の定義を用いる。
　有害事象とは、医薬品がヒトに使用された際に起こるあらゆる好ましくない医療上のできごとであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。
有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、かつ意図しない徴候、症状又は疾患（新規又は増悪）のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わない。
＜有害事象とみなす例＞
• 治験開始前より存在した慢性的又は断続的症状の増悪（症状の頻度増加又は重症度上昇を含む）
• 治験薬投与後に新たに発見又は診断された症状（治験開始前から存在していたものを含む）
• 他の医薬品との相互作用が疑われる徴候、症状又は後遺症
＜有害事象とみなさない例＞
• 医学的処置（有害事象としての処置に至った医学的状態を報告すること）
• 被験者にとって望ましくない状況であるが、好ましくない医療上のできごとが起きていない状況（例えば、入院後の社会生活上の不便など）
• 既存の疾患又は状態（登録前から存在していたもの又は発見されたもの）の日々の変動で、あらかじめ予想されており、かつ全体的に悪化していないもの
• 対象疾患の予測される進行（疾患の徴候又は症状を含む）。ただし、被験者の状態から予測される範囲よりも重度の進行と認められる場合を除く。
有害事象には、治験実施計画書に規定された手順（例：侵襲的処置、被験者の前治療レジメンの変更）の結果として発現した投与前又は投与後の事象を含むことがある。有害事象は、治験薬を投与していない期間又は投与期間後に発現した場合であっても収集する。有害事象の収集は、被験者が同意文書に署名した時点から開始し、EOS 来院が完了するまで継続する。
治験責任医師は、有害事象の定期的評価及び特別な評価を実施する責任を負う。治験責任医師及び治験スタッフは、同意取得日から EOS 来院（Day 84 前後）まで、被験者が訴えたすべての有害事象を記録する。自発的に報告されたか否かを問わず、試験期間中に被験者又は親／保護者から収集されたすべての臨床的愁訴を eCRF の該当ページに記録する。有害事象が発現した場合、被験者に対して適切な治療及び医学的管理を実施する。
臨床的に有意と判断された有害事象はすべて、EOS 又は定常状態になるまで追跡する。すべての有害事象を年次報告書に要約するか、又は規制当局の要請があればより頻回に要約する。</td></tr>
<tr><td rowspan="5">有害事象の重症度</td><td colspan="2">軽度有害事象（Grade 1）</td><td>容易に我慢でき、わずかに不快感が生じるが、日常生活に支障がない程度の事象</td></tr>
<tr><td colspan="2">中等度有害事象（Grade 2）</td><td>日常生活に支障を来す程度の十分に不快な事象</td></tr>
<tr><td colspan="2">高度有害事象（Grade 3）</td><td>通常の日常生活が営めない程度の事象</td></tr>
<tr><td colspan="2">生命を脅かす又は活動不能/動作不能な有害事象（Grade 4）</td><td>発現した時に被験者が死亡する又は永続する又は著しい活動不能/動作不能となるリスクのある事象</td></tr>
<tr><td colspan="2">有害事象による死亡（Grade 5）</td><td>有害事象による死亡</td></tr>
<tr><td rowspan="4">有害事象の治験薬との因果関係</td><td>明らかに関連あり</td><td colspan="2">有害事象は治験薬又は治験介入と明らかに関連する：有害事象と治験薬の投与又は治験介入の実施との間に時間的関連性が認められ、既知の反応パターンに従っており、かつ他の原因が存在しない場合。</td></tr>
<tr><td>関連があるかもしれない</td><td colspan="2">有害事象は治験薬又は治験介入と関連する可能性がある：有害事象と治験薬の投与又は治験介入の実施との間に時間的関連性が認められ、疑われる反応パターンに従っているが、他の原因が存在する場合。</td></tr>
<tr><td>おそらく関連あり</td><td colspan="2">有害事象は治験薬又は治験介入と関連する可能性が高い：有害事象と治験薬の投与又は治験介入の実施との間に時間的関連性が認められ、既知又は疑われる反応パターンに従っているが、他の原因が考えられる場合。</td></tr>
<tr><td>関連なし</td><td colspan="2">有害事象は治験薬又は治験介入と明らかに関連しない：有害事象と治験薬の投与又は治験介入の実施との間に時間的関連性が認められず、既知及び疑われる反応パターンにも従っていない。また、他の原因が存在する。</td></tr>
</table>

LSR：local skin reaction（局所皮膚反応）

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 国内第 III 相試験

国内第 III 相試験は第 1 部及び第 2 部から構成され、第 1 部及び第 2 部を通した期間を「全期間（All period）」と表記した。

試験結果を第 1 部及び全期間（第 1 部及び第 2 部）に分けて以下に記述した。

(1) 第 1 部

第 1 部における安全性解析対象集団の全般的な曝露状況を表 2.7.4-5 に示した。

伝染性軟属腫病変（molluscum contagiosum lesion、以下「MC 病変」）に対する治験薬の塗布の平均回数［標準偏差（standard deviation、以下「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 群で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。

表 2.7.4-5　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

(2) 全期間（第 1 部及び第 2 部）

全期間における安全性解析対象集団の全般的な曝露状況を表 2.7.4-6 に示した。

MC 病変に対する TO-208 の塗布の平均回数（S.D.）は、TO-208 開始群及びプラセボ開始群でそれぞれ 4.0（2.4）回及び 2.6（1.2）回であった。TO-208 開始群で TO-208 を 8 回塗布した被験者は 20 例（13.5%）であった。早期の洗い流しを行った被験者は TO-208 開始群で 14 例（9.5%）、プラセボ開始群で 8 例（7.4%）であった。

表 2.7.4-6　　全般的な曝露状況　国内第 III 相試験（全期間）（安全性解析対象集団）

		TO-208 start N=148		Placebo start N=108		Total N=256	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of visits treated	1	24	16.2	24	22.2	48	18.8
	2	27	18.2	29	26.9	56	21.9
	3	18	12.2	17	15.7	35	13.7
	4	24	16.2	38	35.2	62	24.2
	5	12	8.1	-	-	12	4.7
	6	13	8.8	-	-	13	5.1
	7	10	6.8	-	-	10	3.9
	8	20	13.5	-	-	20	7.8
Total number of visits treated		596		285		881	
Number of treatments for MC lesions	Mean ± S.D.	4.0 ± 2.4		2.6 ± 1.2		3.4 ± 2.1	
	Median [Min, Max]	4.0 [1, 8]		3.0 [1, 4]		3.0 [1, 8]	
Duration of treatment (weeks)	Mean ± S.D.	9.9 ± 7.2		5.1 ± 3.6		7.9 ± 6.4	
	Median [Min, Max]	9.3 [0, 23]		5.9 [0, 11]		6.6 [0, 23]	
Total number of MC lesions treated		7249		3018		10267	
Study medication removed early (within 24 hours (at least 16 hours))	Yes	14	9.5	8	7.4	22	8.6
	No	134	90.5	100	92.6	234	91.4

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 14.3.2

2.7.4.1.2.2 国内第 I 相試験

国内第 I 相試験の安全性解析対象集団の全般的な曝露状況を表 2.7.4-7 に示した。

MC 病変に対する TO-208 の塗布の平均回数（S.D.）は 2.9（0.8）回であり、試験全体で治療された MC 病変数は 1,324 個であった。早期の洗い流しを行った被験者は 2 例（12.5%）であった。

表 2.7.4-7　　全般的な曝露状況　国内第 I 相試験（安全性解析対象集団）

		N=16	
		n	(%)
Number of visits treated	1	0	0.0
	2	5	31.3
	3	7	43.8
	4	4	25.0
Total number of visits treated		47	
Number of treatments for MC lesions	Mean ± S.D.	2.9 ± 0.8	
	Median [Min, Max]	3.0 [2, 4]	
Duration of treatment (weeks)	Mean ± S.D.	6.5 ± 2.1	
	Median [Min, Max]	6.1 [3, 10]	
Total number of MC lesions treated		1324	
Study medication removed early (within 24 hours (at least 16 hours))	Yes	2	12.5
	No	14	87.5

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 5.3.3.2.1 の Table 14.3

2.7.4.1.2.3 海外第 III 相試験

海外第 III 相試験の全般的な曝露状況を表 2.7.4-8 に示した。

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 回の被験者が多かった。プラセボ塗布群では、VP-102 塗布群よりも治療された MC 病変の個数が多かった。

表 2.7.4-8　全般的な曝露状況　海外第 III 相試験（安全性解析対象集団）

	VP-102-101		VP-102-102	
	VP-102 (N = 161)	Placebo (N = 104)	VP-102 (N = 150)	Placebo (N = 112)
Number of Treatment Visits; n (%)				
1	18 (11.2)	7 (6.7)	11 (7.3)	2 (1.8)
2	18 (11.2)	7 (6.7)	17 (11.3)	4 (3.6)
3	38 (23.6)	12 (11.5)	32 (21.3)	6 (5.4)
4	87 (54.0)	78 (75.0)	90 (60.0)	100 (89.3)
Total Number of Treatment Visits	516	369	501	428
Number of Lesions Treated				
Mean (S.D.)	45.5 (50.93)	85.2 (99.46)	38.7 (41.51)	60.3 (54.71)
Median	29.0	53.0	27.0	46.0
Minimum, Maximum	1, 295	1, 543	1, 271	3, 314
Total Number of Lesions Treated	7333	8857	5803	6759
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

2.7.4.1.2.4 海外第 II 相試験

海外第 II 相試験の全般的な曝露状況を表 2.7.4-9 に示した。

海外第 II 相試験では、19 例（57.6%）の被験者が 4 回治療を受けた。治療された MC 病変数は 1,902 個であった。

表 2.7.4-9　全般的な曝露状況　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 Treatment Visits; n (%)			
1	1 (5.9)	3 (18.8)	4 (12.1)
2	1 (5.9)	4 (25.0)	5 (15.2)
3	2 (11.8)	3 (18.8)	5 (15.2)
4	13 (76.5)	6 (37.5)	19 (57.6)
Total Number of Treatment Visits	61	44	105
Number of Lesions Treated			
Mean (S.D.)	91.4 (94.00)	21.8 (16.04)	57.6 (76.05)
Median	62.0	23.0	41.0
Minimum, Maximum	37, 441	3, 52	3, 441
Total Number of Lesions Treated	1553	349	1902

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

2.7.4.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 国内第 III 相試験

試験結果を第 1 部及び全期間（第 1 部及び第 2 部）に分けて以下に記述した。

(1) 第 1 部

第 1 部における安全性解析対象集団の人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.4-10 に示した。

第 1 部の安全性解析対象集団の被験者背景において、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た項目はなかった。性別では男性が 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（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。

表 2.7.4-10　　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	P-value*1
Sex; n (%)	Male	82 (55.4)	82 (52.9)	0.662
	Female	66 (44.6)	73 (47.1)	-
Age (years old)	Mean ± S.D.	5.1 ± 3.5	5.8 ± 6.9	0.262
	Median [Min, Max]	5.0 [2, 37]	5.0 [2, 71]	-
History of MC*2; n (%)	No	130 (87.8)	138 (89.0)	0.745
	Yes	18 (12.2)	17 (11.0)	-
Use history of cantharidin; n (%)	No	148 (100.0)	155 (100.0)	N.C.
	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Number of MC lesions; n (%)	Mean ± S.D.	25.7 ± 22.6	24.4 ± 22.0	0.624
	Median [Min, Max]	18.0 [5, 147]	17.0 [5, 136]	-
Onset age of MC (years old)	Mean ± S.D.	4.6 ± 3.6	5.3 ± 7.0	0.262
	Median [Min, Max]	4.0 [0, 37]	4.0 [0, 71]	-
Duration of MC (day)	Mean ± S.D.	119.5 ± 119.2	115.3 ± 150.5	0.794
	Median [Min, Max]	77.0 [0, 532]	79.5 [0, 1504]	-
Treatment history of MC*3; n (%)	No	93 (62.8)	99 (63.9)	0.852
	Yes	55 (37.2)	56 (36.1)	-
Treatment name of MC*3; n (%)	Anti-virals	1 (0.7)	2 (1.3)	-
	Curettage	43 (29.1)	40 (25.8)	-
	Freezing	3 (2.0)	3 (1.9)	-
	Salicylic acid	0 (0.0)	1 (0.6)	-
	Coix seed	8 (5.4)	13 (8.4)	-
	Other	12 (8.1)	9 (5.8)	-
Complications of atopic dermatitis*4; n (%)	No	127 (85.8)	125 (80.6)	0.230
	Yes	21 (14.2)	30 (19.4)	-
Complications of active atopic dermatitis*5; n (%)	No	128 (86.5)	127 (81.9)	0.278
	Yes	20 (13.5)	28 (18.1)	-

Max：maximum（最大値）、MC：molluscum contagiosum（伝染性軟属腫）、Min：minimum（最小値）、N.C.：Not calculated（算出せず）、S.D.：standard deviation（標準偏差）
*1 Two-sample t-test for continuous variables, chi-square test for categorical variables.
*2 Excluded the presence of MC to participate in the study.
*3 Included all treatment histories of MC before the enrollment.
*4 Patients with atopic dermatitis (PT code of 10012438) as complications.
*5 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 14.1.1.4.3

(2) 全期間（第 1 部及び第 2 部）

全期間における安全性解析対象集団の人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.4-11 に示した。

全期間の安全性解析対象集団の被験者背景において、性別では男性が TO-208 開始群で 55.4%、プラセボ開始群で 56.5%であり、同意取得時の平均満年齢では TO-208 開始群が 5.1（範囲 2～37）歳、プラセボ開始群が 5.8（範囲 2～71）歳であった。TO-208 塗布開始時の平均 MC 病変数（S.D.）は、TO-208 開始群の Visit 2（Day 1）では 25.7（22.6）個、プラセボ開始群の Visit 7（Day 85）では 14.5（16.5）個であった。

表 2.7.4-11　　人口統計学的及びその他の特性
国内第 III 相試験（全期間）（安全性解析対象集団）

Item		TO-208 start N=148	Placebo start N=108
Sex; n (%)	Male	82 (55.4)	61 (56.5)
	Female	66 (44.6)	47 (43.5)
Age (years old)	Mean ± S.D.	5.1 ± 3.5	5.8 ± 6.8
	Median [Min, Max]	5.0 [2, 37]	5.0 [2, 71]
History of MC*1; n (%)	No	130 (87.8)	97 (89.8)
	Yes	18 (12.2)	11 (10.2)
Use history of cantharidin; n (%)	No	148 (100.0)	108 (100.0)
	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of MC lesions*2; n (%)	Mean ± S.D.	25.7 ± 22.6	14.5 ± 16.5
	Median [Min, Max]	18.0 [5, 147]	9.0 [1, 115]
Onset age of MC (years old)	Mean ± S.D.	4.6 ± 3.6	5.2 ± 7.0
	Median [Min, Max]	4.0 [0, 37]	4.0 [0, 71]
Duration of MC (day)	Mean ± S.D.	119.5 ± 119.2	119.6 ± 168.3
	Median [Min, Max]	77.0 [0, 532]	79.5 [0, 1504]
Treatment history of MC*3; n (%)	No	93 (62.8)	71 (65.7)
	Yes	55 (37.2)	37 (34.3)
Treatment name of MC*3; n (%)	Anti-virals	1 (0.7)	1 (0.9)
	Curettage	43 (29.1)	28 (25.9)
	Freezing	3 (2.0)	2 (1.9)
	Coix seed	8 (5.4)	9 (8.3)
	Other	12 (8.1)	6 (5.6)
Complications of atopic dermatitis*4; n (%)	No	127 (85.8)	92 (85.2)
	Yes	21 (14.2)	16 (14.8)
Complications of active atopic dermatitis*5; n (%)	No	128 (86.5)	94 (87.0)
	Yes	20 (13.5)	14 (13.0)

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）
*1 Excluded the presence of MC to participate in the study.
*2 Visit 7 value for placebo start group.
*3 Included all treatment histories of MC before the enrollment.
*4 Patients with atopic dermatitis (PT code of 10012438) as complications.
*5 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 14.1.2.4.1

2.7.4.1.3.2 国内第 I 相試験

国内第 I 相試験の人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.4-12 に示した。

安全性解析対象集団の被験者背景は、女性が 75.0%、同意取得時の平均満年齢は 5.0（範囲 2～8）歳であった。ベースラインの平均 MC 病変数（S.D.）は 56.4（25.4）個であった。

表 2.7.4-12　　人口統計学的及びその他の特性　国内第 I 相試験

Item		N=16
Sex; n (%)	Male	4 (25.0)
	Female	12 (75.0)
Age (years old)	Mean ± S.D.	5.0 ± 2.0
	Median [Min, Max]	5.0 [2, 8]
Number of MC lesions	Mean ± S.D.	56.4 ± 25.4
	Median [Min, Max]	51.5 [22, 102]
Duration of MC (day)	Mean ± S.D.	119.9 ± 124.6
	Median [Min, Max]	92.0 [13, 541]
Treatment history of MC*; n (%)	No	10 (62.5)
	Yes	6 (37.5)
Treatment name of MC*; n (%)	Curettage	3 (18.8)
	Freezing	1 (6.3)
	Coix seed	1 (6.3)
	Other	1 (6.3)

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.
* Included all treatment histories of MC before the enrollment.
引用元：CTD 5.3.3.2.1 の Table 14.1.4.2

2.7.4.1.3.3 海外第 III 相試験

海外第 III 相試験の人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.4-13 に示した。

海外第 III 相試験では、VP-102 塗布群とプラセボ塗布群の被験者間で、人口統計学的特性及びベースライン特性は同様であった。VP-102 塗布群とプラセボ塗布群の平均年齢は 6.3～7.5（範囲 2～60）歳であった。男女の割合は同様であり、白人が約 90%、非ヒスパニック／ラテン系が約 80%であった。

表 2.7.4-13　　人口統計学的及びその他の特性　海外第 III 相試験（安全性解析対象集団）

	VP-102-101		VP-102-102	
	VP-102 (N = 161)	Placebo (N = 104)	VP-102 (N = 150)	Placebo (N = 112)
Age (years)				
Mean (S.D.)	7.5 (5.30)	6.3 (4.67)	7.4 (7.97)	7.3 (6.68)
Median	6.0	5.0	6.0	6.0
Range (Minimum, Maximum)	2, 41	2, 40	2, 60	2, 54
Gender: n (%)				
Female	86 (53.4)	59 (56.7)	69 (46.0)	46 (41.1)
Male	75 (46.6)	45 (43.3)	81 (54.0)	66 (58.9)
Race: n (%)				
American Indian/Alaskan Native	0	0	0	1 (0.9)
Asian	4 (2.5)	1 (1.0)	2 (1.3)	0
Black or African American	11 (6.8)	4 (3.8)	3 (2.0)	3 (2.7)
White	135 (83.9)	97 (93.3)	142 (94.7)	104 (92.9)
Other	11 (6.8)	2 (1.9)	3 (2.0)	4 (3.6)
Ethnicity: n (%)				
Hispanic/Latino	21 (13.0)	7 (6.7)	38 (25.3)	23 (20.5)
Not Hispanic/Latino	140 (87.0)	97 (93.3)	112 (74.7)	87 (77.7)
Not Reported	0	0	0	2 (1.8)

S.D. : standard deviation（標準偏差）
引用元：CTD 5.3.5.1.2 の Table 14.1.3.2、CTD 5.3.5.1.3 の Table 14.1.3.2

2.7.4.1.3.4 海外第 II 相試験

海外第 II 相試験の人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.4-14 に示した。

海外第 II 相試験の被験者の平均年齢は 6.7（範囲 2～15）歳であった。男女の割合は同様であり、白人が 90.9%、非ヒスパニック／ラテン系が 93.9%であった。

表 2.7.4-14　　人口統計学的及びその他の特性　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)
Age (years)			
Mean (S.D.)	6.6 (3.45)	6.8 (3.15)	6.7 (3.26)
Median	5.0	6.0	5.0
Range (Minimum, Maximum)	2, 15	3, 12	2, 15
Gender; n (%)			
Male	10 (58.8)	8 (50.0)	18 (54.5)
Female	7 (41.2)	8 (50.0)	15 (45.5)
Race; n (%)			
White	16 (94.1)	14 (87.5)	30 (90.9)
Black or African American	1 (5.9)	2 (12.5)	3 (9.1)
Ethnicity; n (%)			
Not Hispanic/Latino	17 (100.0)	14 (87.5)	31 (93.9)
Hispanic/Latino	0	2 (12.5)	2 (6.1)

S.D.：standard deviation（標準偏差）
引用元：CTD 5.3.3.2.2 の Table 14.1.3.2

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 国内第 III 相試験

試験結果を第 1 部及び全期間（第 1 部及び第 2 部）に分けて以下に記述した。

(1) 第 1 部

第 1 部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 2.7.4-15 に示した。

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 LSR であった。死亡に至った TEAE はなく、重篤な TEAE はプラセボ群で 2 例（1.3%）に発現し、重篤な副作用の発現はいずれの塗布群でもなかった。また、他の重要な TEAE（重篤な TEAE を除く）は、TO-208 群では 3 例（2.0%）、プラセボ群では 1 例（0.6%）に発現し、そのうち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%）に発現した。また、治験薬の休薬に至った副作用は TO-208 群で 3 例（2.0%）に発現した。

表 2.7.4-15　　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

(2) 全期間（第 1 部及び第 2 部）

国内第 III 相試験の全期間の TEAE の要約を表 2.7.4-16 に示した。

全期間において、TEAE 及び副作用は TO-208 開始群及びプラセボ開始群のいずれも全例（100.0%）に発現し、発現した TEAE 及び副作用は主に予期された LSR であった。死亡に至った TEAE 及び重篤な TEAE の発現はなかった。TO-208 開始群では他の重要な TEAE（重篤な TEAE を除く）が 3 例（2.0%）に発現し、そのうち治験薬の塗布中止に至った TEAE は 1 例（0.7%）に、治験薬の休薬に至った副作用は 3 例（2.0%）に発現した。治験薬の塗布中止に至った TEAE 及び治験薬の

休薬に至った副作用は、いずれも第 1 部で発現した事象であった。プラセボ開始群では、他の重要な TEAE の発現はなかった。

表 2.7.4-16　　有害事象（TEAE）の要約
国内第 III 相試験（全期間）（安全性解析対象集団）

	TO-208 start N=148		Placebo start N=108	
	n	(%)	n	(%)
TEAE	148	100.0	108	100.0
Serious TEAE	0	0.0	0	0.0
Adverse drug reactions	148	100.0	108	100.0
Serious adverse drug reactions	0	0.0	0	0.0
Local skin reactions (TEAE)	148	100.0	108	100.0
Local skin reactions (adverse drug reactions)	148	100.0	108	100.0
TEAE leading to death	0	0.0	0	0.0
Other significant TEAE (excluding serious TEAE)	3	2.0	0	0.0
TEAE leading to drug withdrawn	1*	0.7	0	0.0
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 14.3.2.1.1

2.7.4.2.1.2 国内第 I 相試験

国内第 I 相試験の TEAE の要約を表 2.7.4-17 に示した。

TEAE 及び副作用は全例（100.0%）に発現し、予期された LSR も全例（100.0%）に発現した。死亡に至った TEAE、重篤な TEAE、治験薬の塗布中止に至った TEAE 及び治験薬の休薬に至った副作用の発現はなかった。

表 2.7.4-17　　有害事象（TEAE）の要約　国内第 I 相試験

	N=16	
	n	(%)
TEAE	16	100.0
Serious TEAE	0	0.0
Adverse drug reactions	16	100.0
Serious adverse drug reactions	0	0.0
Local skin reactions (TEAE)	16	100.0
Local skin reactions (adverse drug reactions)	16	100.0
TEAE leading to death	0	0.0
Other significant TEAE (excluding serious TEAE)	0	0.0
TEAE leading to drug withdrawn	0	0.0
Adverse drug reactions leading to drug interrupted	0	0.0

TEAE：treatment emergent adverse event（試験治療下で発現した有害事象）
引用元：CTD 5.3.3.2.1 の Table 14.3.1.1

2.7.4.2.1.3 海外第 III 相試験

海外第 III 相試験の TEAE の要約を表 2.7.4-18 に示した。

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%）で発現し、大部分の TEAE は軽度又は中等度であった。

重篤な TEAE は、VP-102-101 試験のプラセボ塗布群の 1 例であった。

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。

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。

表 2.7.4-18　　有害事象（TEAE）の要約　海外第 III 相試験（安全性解析対象集団）

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

2.7.4.2.1.4 海外第 II 相試験

海外第 II 相試験の TEAE の要約を表 2.7.4-19 に示した。

試験全体で 29 例（87.9%）の被験者において 88 件の TEAE が発現した。大部分の TEAE は軽度であり、3 例の被験者において中等度の TEAE が発現し、高度の TEAE の発現はなかった。21 例（63.6%）の被験者において副作用が発現した。

試験期間を通して、死亡、重篤な TEAE、治験薬の塗布中止に至った TEAE の発現はなかった。

表 2.7.4-19　　有害事象（TEAE）の要約　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 with at least one TEAE; n (%)	16 (94.1)	13 (81.3)	29 (87.9)
Mild	16 (94.1)	13 (81.3)	29 (87.9)
Moderate	2 (11.8)	1 (6.3)	3 (9.1)
Severe	0	0	0
Subjects with at least one TEAE Related to Study drug; n (%)	13 (76.5)	8 (50.0)	21 (63.6)
Subjects with at least one Local Skin Reaction TEAE; n (%)	12 (70.6)	8 (50.0)	20 (60.6)
Subjects with at least one Serious TEAE	0	0	0
Subjects with at least one TEAE leading to Discontinuation of Study Medication	0	0	0

TEAE：treatment emergent adverse event（試験治療下で発現した有害事象）
引用元：CTD 5.3.3.2.2 の Table 14.3.1.1

2.7.4.2.2 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.2.1 国内第 III 相試験

試験結果を第 1 部及び全期間（第 1 部及び第 2 部）に分けて以下に記述した。

(1) 第 1 部

第 1 部の TEAE 及び副作用の発現件数、発現例数（発現率 2%以上）を表 2.7.4-20 及び表 2.7.4-21 にそれぞれ示した。第 1 部で発現したすべての TEAE 及び副作用の発現件数、発現例数を表 2.7.4-48 及び表 2.7.4-49 に示した。

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（35 例）、COVID-19（14 例）、湿疹（12 例）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（47 例）及び湿疹（14 例）であった。LSR 以外の TEAE 及び副作用の発現件数、発現例数は塗布群間で同様であった。また、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。

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（CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.1.3.1.2、Table 14.3.1.1.3.2.2、Table 14.3.1.1.4.1.2、Table 14.3.1.1.4.2.2、Table 14.3.1.1.5.1.2、Table 14.3.1.1.5.2.2 参照）。

表 2.7.4-20　　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 2.7.4-21　　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

(2) 全期間（第 1 部及び第 2 部）

全期間の TEAE 及び副作用の発現件数、発現例数（発現率 2%以上）を表 2.7.4-22 及び表 2.7.4-23 に示した。全期間で発現したすべての TEAE 及び副作用の発現件数、発現例数は、表 2.7.4-50 及び表 2.7.4-51 に示した。

TO-208 開始群及びプラセボ開始群で発現した 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 TO-208 開始群及びプラセボ開始群ともに同様であった。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 10 例以上に発現した TEAE は、TO-208 開始群では上咽頭炎（41 例）、湿疹（17 例）、COVID-19（14 例）、接触皮膚炎（12 例）、インフルエンザ（12 例）であり、プラセボ開始群では上咽頭炎（22 例）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。LSR 以外の TEAE 及び副作用の発現件数、発現例数は塗布群間で同様であった。また、大部分の TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、特段の留意を必要とする事象は示唆されず、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。

全期間（TO-208 を最大 8 回塗布）で発現した TEAE 及び副作用の発現事象及び頻度は、第 1 部の TO-208 群（最大 4 回塗布）で発現した TEAE 及び副作用の発現事象及び頻度と差異はな

く、TO-208 の安全性プロファイルは、塗布回数に影響されないことが示唆された。

表 2.7.4-22　　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（全期間）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	TO-208 開始群 N=148			プラセボ開始群 N=108		
	件数	例数	発現率（%）	件数	例数	発現率（%）
全ての TEAE	4786	148	100.0	2207	108	100.0
皮膚および皮下組織障害	3877	148	100.0	1832	108	100.0
適用部位小水疱	915	146	98.6	468	99	91.7
適用部位紅斑	767	133	89.9	366	92	85.2
適用部位痂皮	724	139	93.9	383	92	85.2
適用部位変色	425	92	62.2	180	51	47.2
適用部位そう痒感	390	117	79.1	180	64	59.3
適用部位びらん	290	105	70.9	143	55	50.9
適用部位皮膚剥脱	220	63	42.6	60	28	25.9
適用部位乾燥	28	17	11.5	16	8	7.4
湿疹	24	17	11.5	7	6	5.6
接触皮膚炎	13	12	8.1	2	2	1.9
適用部位瘢痕	13	9	6.1	2	2	1.9
適用部位潰瘍	12	5	3.4	1	1	0.9
汗疹	2	2	1.4	10	3	2.8
皮脂欠乏性湿疹	8	8	5.4	3	3	2.8
そう痒症	6	5	3.4	3	2	1.9
適用部位湿疹	5	4	2.7	1	1	0.9
皮脂欠乏症	3	3	2.0	1	1	0.9
皮膚乾燥	3	3	2.0	0	0	0.0
稗粒腫	3	3	2.0	0	0	0.0
蕁麻疹	3	3	2.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	727	136	91.9	300	83	76.9
適用部位疼痛	566	131	88.5	231	74	68.5
適用部位浮腫	120	40	27.0	46	18	16.7
適用部位腫脹	21	13	8.8	11	7	6.5
節足動物刺傷	7	7	4.7	4	4	3.7
皮膚擦過傷	5	5	3.4	4	3	2.8
感染症および寄生虫症	115	72	48.6	51	39	36.1
上咽頭炎	57	41	27.7	27	22	20.4
COVID-19	14	14	9.5	4	4	3.7
インフルエンザ	12	12	8.1	5	5	4.6
胃腸炎	8	8	5.4	2	2	1.9
結膜炎	3	3	2.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22	11	7.4	5	4	3.7
上気道の炎症	17	7	4.7	5	4	3.7
アレルギー性鼻炎	3	3	2.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	15	12	8.1	4	4	3.7
発熱	12	9	6.1	4	4	3.7

表 2.7.4-22　　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（全期間）（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	TO-208 開始群 N=148			プラセボ開始群 N=108		
	件数	例数	発現率（%）	件数	例数	発現率（%）
胃腸障害	11	9	6.1	2	2	1.9
下痢	5	3	2.0	1	1	0.9
嘔吐	3	3	2.0	0	0	0.0
免疫系障害	6	3	2.0	1	1	0.9
季節性アレルギー	3	3	2.0	1	1	0.9
神経系障害	2	2	1.4	4	3	2.8
頭痛	2	2	1.4	4	3	2.8
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）	3	3	2.0	3	3	2.8
皮膚乳頭腫	3	3	2.0	3	3	2.8

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 14.3.2.1.3.1

表 2.7.4-23　　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（全期間）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	TO-208 開始群 N=148			プラセボ開始群 N=108		
	件数	例数	発現率（%）	件数	例数	発現率（%）
全ての副作用	4499	148	100.0	2092	108	100.0
皮膚および皮下組織障害	3787	148	100.0	1801	108	100.0
適用部位小水疱	915	146	98.6	468	99	91.7
適用部位紅斑	766	133	89.9	366	92	85.2
適用部位痂皮	722	139	93.9	383	92	85.2
適用部位変色	425	92	62.2	180	51	47.2
適用部位そう痒感	385	117	79.1	176	63	58.3
適用部位びらん	290	105	70.9	143	55	50.9
適用部位皮膚剥脱	219	63	42.6	60	28	25.9
適用部位乾燥	28	17	11.5	16	8	7.4
適用部位瘢痕	13	9	6.1	2	2	1.9
適用部位潰瘍	12	5	3.4	1	1	0.9
適用部位湿疹	5	4	2.7	1	1	0.9
接触皮膚炎	4	3	2.0	1	1	0.9
傷害、中毒および処置合併症	705	132	89.2	288	82	75.9
適用部位疼痛	565	130	87.8	231	74	68.5
適用部位浮腫	119	40	27.0	46	18	16.7
適用部位腫脹	21	13	8.8	11	7	6.5

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 14.3.2.1.3.2

2.7.4.2.2.2 国内第 I 相試験

国内第 I 相試験において発現した TEAE 及び副作用を表 2.7.4-24 及び表 2.7.4-25 にそれぞれ示した。

TEAE は、全例 16 例に発現し、その多くが予期された LSR であった。LSR 以外で 2 例以上に発現した TEAE は、上咽頭炎、湿疹、膿痂疹、インフルエンザ及び胃腸炎であった。重症度は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。

副作用は、全例 16 例に発現し、湿疹（1 例 1 件）を除き LSR であった。この湿疹は、重症度は軽度であり治療により回復した。

表 2.7.4-24　　有害事象（TEAE）の発現件数、発現例数
国内第 I 相試験（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	N=16		
	件数	例数	発現率（%）
全ての TEAE	530	16	100.0
皮膚および皮下組織障害	436	16	100.0
適用部位小水疱	109	16	100.0
適用部位痂皮	93	16	100.0
適用部位紅斑	87	16	100.0
適用部位そう痒感	50	14	87.5
適用部位変色	39	11	68.8
適用部位びらん	26	9	56.3
適用部位皮膚剥脱	22	8	50.0
湿疹	6	5	31.3
皮脂欠乏性湿疹	1	1	6.3
皮脂欠乏症	1	1	6.3
皮膚炎	1	1	6.3
適用部位湿疹	1	1	6.3
傷害、中毒および処置合併症	68	15	93.8
適用部位疼痛	56	14	87.5
適用部位浮腫	6	2	12.5
適用部位腫脹	5	1	6.3
靭帯捻挫	1	1	6.3
感染症および寄生虫症	23	12	75.0
上咽頭炎	13	7	43.8
膿痂疹	3	3	18.8
インフルエンザ	2	2	12.5
胃腸炎	2	2	12.5
マイコプラズマ性肺炎	1	1	6.3
感染性皮膚炎	1	1	6.3
COVID-19	1	1	6.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	12.5
上気道の炎症	1	1	6.3
喘息	1	1	6.3
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	6.3
発熱	1	1	6.3

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 5.3.3.2.1 の Table 14.3.1.3.1

表 2.7.4-25　　副作用の発現件数、発現例数　国内第 I 相試験（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	N=16		
	件数	例数	発現率（%）
全ての副作用	494	16	100.0
皮膚および皮下組織障害	427	16	100.0
適用部位小水疱	109	16	100.0
適用部位痂皮	93	16	100.0
適用部位紅斑	87	16	100.0
適用部位そう痒感	50	14	87.5
適用部位変色	39	11	68.8
適用部位びらん	26	9	56.3
適用部位皮膚剥脱	22	8	50.0
湿疹	1	1	6.3
傷害、中毒および処置合併症	67	15	93.8
適用部位疼痛	56	14	87.5
適用部位浮腫	6	2	12.5
適用部位腫脹	5	1	6.3

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 5.3.3.2.1 の Table 14.3.1.3.2

2.7.4.2.2.3 海外第 III 相試験

海外第 III 相試験において VP-102 塗布群で 2%以上発現した TEAE を表 2.7.4-26 に、副作用を表 2.7.4-27 に示した。

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、そう痒症と同様であり、VP-102 塗布群及び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。

表 2.7.4-26　　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 2.7.4-27　　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

2.7.4.2.2.4 海外第 II 相試験

海外第 II 相試験において、2 例以上に発現した TEAE を表 2.7.4-28 に、副作用を表 2.7.4-29 に示した。

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）は疼痛であった。これらは治療に関連した一過性で軽度の LSR（TEAE）であった。

表 2.7.4-28　　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 2.7.4-29　　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

2.7.4.2.3 死亡

本申請に使用した国内臨床試験及び海外臨床試験では死亡の報告はなかった。

2.7.4.2.4 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.4.1 国内試験

国内第 III 相試験の第 1 部において、プラセボ群の 2 例に各 1 件の重篤な TEAE が発現した（表 2.7.4-30）。いずれの事象（ウイルス性胃腸炎、意識消失）も治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。第 2 部では、重篤な TEAE の発現はなかった。

国内第 I 相試験において重篤な TEAE の発現はなかった。

表 2.7.4-30　その他の重篤な有害事象（TEAE）　国内第 III 相試験（第 1 部）

治療群 被験者 ID	年齢・性別 人種	その他の重篤な有害事象 （TEAE）	重症度	因果関係	処置
プラセボ [redacted]	[redacted]歳・女 アジア人	ウイルス性胃腸炎	中等度	関連なし	変更せず
プラセボ [redacted]	[redacted]歳・男 アジア人	意識消失（医師記載用語：一過性意識消失）	中等度	関連なし	変更せず

引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.4.1.1、Listing 16.2.7.1.2.3

2.7.4.2.4.2 海外試験

海外第 III 相試験（VP-102-101 試験）において、プラセボ塗布群の 1 例で重篤な TEAE（虫垂炎、関連なし）が発現した（表 2.7.4-31）。

海外第 III 相試験（VP-102-102 試験）及び海外第 II 相試験において重篤な TEAE の発現はなかった。

表 2.7.4-31　その他の重篤な有害事象（TEAE）　海外第 III 相試験（VP-102-101 試験）

Treatment group Subject ID	Age, Gender, Race	Other Serious Adverse Events	Severity	Relationship	Action Taken
Placebo group [redacted]	[redacted]-year-old, Male, White	虫垂炎	Severe	Unrelated	Dose not changed

Adverse events 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 Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.2.1、Section 12.3.1.2 Other Serious Adverse Events.

2.7.4.2.5 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.5.1 国内試験

国内試験では、他の重要な TEAE は、治験薬の塗布中止に至った TEAE、治験薬の休薬に至った副作用と定義した。

国内第 III 相試験の第 1 部では、治験薬の塗布中止に至った TEAE は、TO-208 群の 1 例 1 件（接触皮膚炎）、プラセボ群の 1 例 1 件（湿疹）であった（表 2.7.4-32）。治験薬の休薬に至った副作用は、TO-208 群の 3 例 4 件（皮膚感染 2 件、接触皮膚炎、適用部位湿疹）であった（表 2.7.4-33）。第 2 部では、治験薬の塗布中止に至った TEAE 及び治験薬の休薬に至った副作用の発現はなかった。

国内第 I 相試験において重要な TEAE の発現はなかった。

表 2.7.4-32　　治験薬の塗布中止に至った有害事象（TEAE）　国内第 III 相試験（第 1 部）

治療群 被験者 ID	年齢・性別 人種	治験薬の休薬に至った有害事象 （TEAE）	重症度	因果関係	処置
TO-208 群 [redacted]	[redacted]歳・男 アジア人	接触皮膚炎（医師記載用語：接触皮膚炎（右肘）の悪化）	軽度	関連あり	塗布中止
プラセボ群 [redacted]	[redacted]歳・女 アジア人	湿疹（医師記載用語：湿疹（全身））	中等度	関連なし	塗布中止

引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.4.1.1、Listing 16.2.7.1.2.4

表 2.7.4-33　　治験薬の休薬に至った副作用　国内第 III 相試験（第 1 部）

治療群 被験者 ID	年齢・性別 人種	治験薬の休薬に至った副作用	重症度	因果関係	処置
TO-208 群 [redacted]	[redacted]歳・女 アジア人	皮膚感染（医師記載用語：皮膚感染症（腹部））	軽度	関連あるかもしれない	休薬； Visit 4
		皮膚感染（医師記載用語：皮膚感染症（上肢））	軽度	関連あるかもしれない	休薬； Visit 4
TO-208 群 [redacted]	[redacted]歳・男 アジア人	接触皮膚炎（医師記載用語：接触皮膚炎（右肘）の悪化）	軽度	関連あるかもしれない	休薬； Visit 4
TO-208 群 [redacted]	[redacted]歳・女 アジア人	適用部位湿疹（医師記載用語：急性湿疹（四肢））	中等度	関連あり	休薬； Visit 4

引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.4.1.1、Listing 16.2.7.1.2.5

2.7.4.2.5.2 海外試験

海外試験では、治験薬の塗布中止に至った TEAE を他の重要な TEAE として扱った。

海外第 III 相試験では、治験薬の塗布中止に至った TEAE として、VP-102 塗布群で 6 例、中等度～高度の適用部位小水疱、適用部位そう痒症、適用部位疼痛、接触皮膚炎が発現し、プラセボ塗布群で 1 例、軽度のジアノッティ・クロスティ症候群が発現した（表 2.7.4-34）。VP-102 が塗布された被験者では、予想された塗布部位の一過性の疼痛に対して、併用薬が服用されたが、併用薬を必要とした TEAE は、いずれも重篤とは報告されなかった。

海外第 II 相試験では、治験薬の塗布中止に至った TEAE の発現はなかった。

表 2.7.4-34　治験薬の塗布中止に至った被験者の内訳

海外第 III 相試験（安全性解析対象集団）

Study	Treatment group Subject ID	Age, Gender, Race	Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Medication	Severity	Relationship	Action Taken
VP-102-101	VP-102 group [redacted]	[redacted]-year-old, Female, White	適用部位疼痛	Moderate	Definitely Related	Drug Withdrawn
			適用部位小水疱	Severe	Definitely Related	Drug Withdrawn
VP-102-101	VP-102 group [redacted]	[redacted]-year-old, Male, White	適用部位小水疱	Moderate	Definitely Related	Drug Withdrawn
VP-102-101	VP-102 group [redacted]	[redacted]-year-old, Male, White	適用部位小水疱	Moderate	Definitely Related	Drug Withdrawn
VP-102-101	VP-102 group [redacted]	[redacted]-year-old, Male, White	接触皮膚炎	Moderate	Definitely Related	Drug Withdrawn
VP-102-101	VP-102 group [redacted]	[redacted]-year-old, Female, White	適用部位疼痛	Severe	Definitely Related	Drug Withdrawn
			適用部位小水疱	Moderate	Definitely Related	Drug Withdrawn
VP-102-102	VP-102 group [redacted]	[redacted]-year-old, Male, White	適用部位疼痛	Moderate	Definitely related	Drug withdrawn
			適用部位そう痒感	Moderate	Definitely related	Drug withdrawn
			適用部位小水疱	Moderate	Definitely related	Drug withdrawn
VP-102-102	Placebo group [redacted]	[redacted]-year-old, Male, White	ジアノッティ・クロスティ症候群	Mild	Unrelated	Drug withdrawn

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 Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.2.1、Listing 16.2.7.2.3 、Section 12.3.1.3.1 Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Medication、CTD 5.3.5.1.3 の Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.2.1、Listing 16.2.7.2.3、Section 12.3.1.3.1 Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Medication.

2.7.4.2.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.6.1 国内第 III 相試験

国内第 III 相試験の第 1 部及び全期間における器官別大分類（SOC）別の TEAE 及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.4-35、表 2.7.4-36、表 2.7.4-37 及び表 2.7.4-38 に示した。

第 1 部の TO-208 群、全期間の TO-208 開始群及びプラセボ開始群のいずれの群においても、SOC 別の TEAE 及び副作用は主に「皮膚および皮下組織障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」であった。それ以外の SOC 別の TEAE 及び副作用の発現頻度は、第 1 部の TO-208 群及びプラセボ群、全期間の TO-208 開始群及びプラセボ開始群のいずれの塗布群においても同様であった。

表 2.7.4-35　　器官別大分類（SOC）別の TEAE の発現件数、発現例数

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）	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
傷害、中毒および処置合併症	609	133	89.9	72	43	27.7
感染症および寄生虫症	95	65	43.9	108	75	48.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21	11	7.4	15	11	7.1
一般・全身障害および投与部位の状態	9	8	5.4	12	12	7.7
胃腸障害	10	8	5.4	7	7	4.5
免疫系障害	5	2	1.4	3	3	1.9
眼障害	3	3	2.0	3	3	1.9
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）	2	2	1.4	2	2	1.3
生殖系および乳房障害	2	2	1.4	1	1	0.6
神経系障害	2	2	1.4	1	1	0.6
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0.7	1	1	0.6
耳および迷路障害	1	1	0.7	1	1	0.6
血液およびリンパ系障害	0	0	0.0	1	1	0.6

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、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 14.3.1.1.2.1

表 2.7.4-36　　器官別大分類（SOC）別の副作用の発現件数、発現例数

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）	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
傷害、中毒および処置合併症	598	130	87.8	50	28	18.1
感染症および寄生虫症	4	3	2.0	1	1	0.6
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	0.7	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	1	1	0.7	0	0	0.0

SOC：system organ class（器官別大分類）
表示順は、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 14.3.1.1.2.2

表 2.7.4-37　　器官別大分類（SOC）別の TEAE の発現件数、発現例数
国内第 III 相試験（全期間）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC）	TO-208 開始群 N=148			プラセボ開始群 N=108		
	件数	例数	発現率（%）	件数	例数	発現率（%）
全ての TEAE	4786	148	100.0	2207	108	100.0
皮膚および皮下組織障害	3877	148	100.0	1832	108	100.0
傷害、中毒および処置合併症	727	136	91.9	300	83	76.9
感染症および寄生虫症	115	72	48.6	51	39	36.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22	11	7.4	5	4	3.7
一般・全身障害および投与部位の状態	15	12	8.1	4	4	3.7
胃腸障害	11	9	6.1	2	2	1.9
免疫系障害	6	3	2.0	1	1	0.9
神経系障害	2	2	1.4	4	3	2.8
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）	3	3	2.0	3	3	2.8
眼障害	3	3	2.0	2	2	1.9
生殖系および乳房障害	3	3	2.0	1	1	0.9
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0.7	2	2	1.9
耳および迷路障害	1	1	0.7	0	0	0.0

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、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 14.3.2.1.2.1

表 2.7.4-38　　器官別大分類（SOC）別の副作用の発現件数、発現例数
国内第 III 相試験（全期間）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC）	TO-208 開始群 N=148			プラセボ開始群 N=108		
	件数	例数	発現率（%）	件数	例数	発現率（%）
全ての副作用	4499	148	100.0	2092	108	100.0
皮膚および皮下組織障害	3787	148	100.0	1801	108	100.0
傷害、中毒および処置合併症	705	132	89.2	288	82	75.9
感染症および寄生虫症	5	4	2.7	3	3	2.8
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	0.7	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	1	1	0.7	0	0	0.0

SOC：system organ class（器官別大分類）
表示順は、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 14.3.2.1.2.2

2.7.4.2.6.2 国内第 I 相試験

国内第 I 相試験における器官別大分類（SOC）別の TEAE 及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.4-39 及び表 2.7.4-40 に示した。

SOC 別の TEAE 及び副作用は主に「皮膚および皮下組織障害」「傷害、中毒および処置合併症」

であった。

表 2.7.4-39　　器官別大分類（SOC）別の TEAE の発現件数、発現例数
国内第 I 相試験（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC）	N=16		
	件数	例数	発現率（%）
全ての TEAE	530	16	100.0
皮膚および皮下組織障害	436	16	100.0
傷害、中毒および処置合併症	68	15	93.8
感染症および寄生虫症	23	12	75.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	12.5
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	6.3

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、件数の降順、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 5.3.3.2.1 の Table 14.3.1.2.1

表 2.7.4-40　　器官別大分類（SOC）別の副作用の発現件数、発現例数
国内第 I 相試験（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC）	N=16		
	件数	例数	発現率（%）
全ての副作用	494	16	100.0
皮膚および皮下組織障害	427	16	100.0
傷害、中毒および処置合併症	67	15	93.8

SOC：system organ class（器官別大分類）
表示順は、件数の降順、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 5.3.3.2.1 の Table 14.3.1.2.2

2.7.4.2.6.3 海外第 III 相試験

海外第 III 相試験において、VP-102 の皮膚に対する影響を具体的に検討するため、皮膚及び治験薬の塗布部位の TEAE について SOC 及び基本語別、並びに TEAE の重症度別に集計し検討したが、発疱剤であるカンタリジンに対する予期される反応と矛盾する安全性シグナルは認められなかった。

2.7.4.2.6.4 海外第 II 相試験

海外第 II 相試験における TEAE のプロファイル及び発現頻度は、海外第 III 相試験のそれと差異は認められなかった。

2.7.4.2.7 個別有害事象の文章による説明

国内臨床試験及び海外臨床試験のいずれの試験おいても、治験薬（TO-208 又は VP-102）の塗布により重篤な TEAE の発現はなかった。

2.7.4.3 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。

2.7.4.4 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

2.7.4.4.1 国内第 III 相試験

国内第 III 相試験では、バイタルサイン（体温、脈拍数）を各 Visit、試験の完了時又は中止時に測定し、体重をスクリーニング時、試験の完了時又は中止時に測定した。第 1 部の TO-208 群の 2 例で Visit 7 に体温が 38.0°C 以上を示したが、いずれも「上気道の炎症」を発現中であった。これらの被験者を除き、第 1 部及び全期間のバイタルサイン（体温、脈拍数）及び体重に、臨床的に有意な変化は認められなかった。

2.7.4.4.2 国内第 I 相試験

国内第 I 相試験では、バイタルサイン（体温、脈拍数）を各 Visit、試験の完了時又は中止時に測定し、体重をスクリーニング時、試験の完了時又は中止時に測定した。臨床的に有意な変化は認められなかった。

2.7.4.4.3 海外第 III 相試験

海外第 III 相試験では、バイタルサイン（体温、脈拍数）の測定を各来院時の治験薬の塗布前に実施した。ベースラインからの臨床的に有意な変化は、プラセボ塗布群で脈拍減少が 4 例、体温上昇が 1 例に認められたが、VP-102 塗布群では臨床的に有意な変化は認められなかった。

身体所見の検査をスクリーニング来院時及び EOS 来院時に実施し、臨床的に有意な所見は認められなかった。

2.7.4.4.4 海外第 II 相試験

海外第 II 相試験では、バイタルサイン（体温、脈拍数）の測定を各来院時の治験薬の塗布前に、身体所見の検査をスクリーニング来院時及び EOS 来院時にそれぞれ実施した。臨床的に有意な所見は認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 国内試験の併合解析

2.7.4.5.1.1 併合解析の方法

国内第 III 相試験及び国内第 I 相試験の安全性に関して併合解析を実施した。併合解析の詳細は「併合統計解析計画書 Ver.1.1」に、解析結果は「TO-208 安全性統合解析 統計解析報告書 Ver.1.1（CTD 5.3.5.3.1）」にそれぞれ記載した。

それぞれの試験の安全性解析対象集団を併合し、併合した安全性解析対象集団とした。

併合解析の対象とした試験の塗布群及び治療期を表 2.7.4-41 に、解析時点を表 2.7.4-42 に示した。

表 2.7.4-41　　併合解析の対象とした試験の塗布群及び治療期

治験実施計画書番号	塗布群	治療期
208-3-1 試験	TO-208 開始群	全期間（第 1 部及び第 2 部）
	プラセボ開始群*	第 2 部
208-1-1 試験	TO-208 投与群	全期間

* 第 1 部はプラセボを塗布し、第 2 部で TO-208 を塗布開始した被験者

表 2.7.4-42　　併合解析の対象とした試験の解析時点

Visit	208-3-1 試験		208-1-1 試験
	TO-208 開始群	プラセボ開始群	TO-208 投与群
Screening	X	X	X
Visit 1	X	X	X
Visit 2	X	X	X
Visit 3	X	-	X
Visit 4	X	-	X
Visit 5	X	-	X
Visit 6	X	-	X
Visit 7 (Completed)	X	X	X
Visit 8	X	X	-
Visit 9	X	X	-
Visit 10	X	X	-
Visit 11	X	X	-
Visit 12 (Completed)	X	X	-
Discontinuation	X	X	X

2.7.4.5.1.2 併合解析の結果

(1) 人口統計学的及びその他の特性

併合した安全性解析対象集団の人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.4-43 に示した。

併合した安全性解析対象集団は、男性が 54.0%、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。

表 2.7.4-43　　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]
Duration of MC (day)	Mean ± S.D.	119.5 ± 142.0	119.9 ± 124.6	119.6 ± 140.8
	Median [Min, Max]	78.0 [0, 1504]	92.0 [13, 541]	78.0 [0, 1504]
Treatment history of MC*; n (%)	No	164 (64.1)	10 (62.5)	174 (64.0)
	Yes	92 (35.9)	6 (37.5)	98 (36.0)
Treatment name of MC*; n (%)	Anti-virals	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.7)
	Curettage	71 (27.7)	3 (18.8)	74 (27.2)
	Freezing	5 (2.0)	1 (6.3)	6 (2.2)
	Coix seed	17 (6.6)	1 (6.3)	18 (6.6)
	Other	18 (7.0)	1 (6.3)	19 (7.0)

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.
* Included all treatment histories of MC before the enrollment.
引用元：CTD 5.3.5.3.1 の Table 14.1.4.1

(2) 全般的な曝露状況

併合した安全性解析対象集団の全般的な曝露状況を表 2.7.4-44 に示した。

併合した安全性解析対象集団における MC 病変に対する治験薬の塗布の平均回数（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。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 24 例（8.8%）であった。

表 2.7.4-44　　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

(3) 有害事象

併合した安全性解析対象集団の TEAE の要約を表 2.7.4-45 に示した。

併合した安全性解析対象集団では、TO-208 を塗布した全例（100.0%）で 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。

死亡に至った TEAE、重篤な TEAE の発現はなかった。治験薬の塗布中止に至った TEAE が 1 例（0.4%）に、治験薬の休薬に至った副作用が 3 例（1.1%）にそれぞれ発現し、いずれも国内第 III 相試験の第 1 部で発現した事象であった。

表 2.7.4-45　　有害事象（TEAE）の要約　国内試験の併合解析

	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

併合した安全性解析対象集団の TEAE 及び副作用の発現件数、発現例数（Pooled で発現率 2%

以上）を表 2.7.4-46 及び表 2.7.4-47 にそれぞれ示した。併合した安全性解析対象集団で発現したすべての TEAE 及び副作用の発現件数、発現例数を表 2.7.4-52 及び表 2.7.4-53 に示した。

併合した安全性解析対象集団では、TO-208 を塗布した被験者に発現した TEAE 及び副作用は主に LSR であり、軽度又は中等度が大部分であった。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。

表 2.7.4-46　　有害事象（TEAE）の発現件数、発現例数（Pooled で発現率 2%以上）

国内試験の併合解析

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 2.7.4-47　　副作用の発現件数、発現例数（Pooled で発現率 2%以上）
国内試験の併合解析

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.

2.7.4.5.2 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は同様であり、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。

2.7.4.5.3 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。

2.7.4.5.4 薬物相互作用

TO-208 は、局所塗布用単回使用の製剤であり、TO-208 塗布によるカンタリジンの全身曝露はわずかであることから、薬物相互作用の可能性は低いと考えられる。国内試験及び海外試験において、他の外用薬との併用に起因する TEAE について未知の事象の報告はなかった。TO-208 又は VP-102 において薬物相互作用を評価する特別な試験は実施していない。

2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用

妊娠や授乳に関する特定の試験は実施していない。

2.7.4.5.6 過量投与

TO-208 は医療従事者によって塗布されるため、用量のリスク、MC 病変の領域外への過量投与のリスクは、限定的であると考えられる。また、TO-208 は、小児患者が病変の薬物をかんだり、なめたりするのを防ぎ、誤飲を最小限に抑えるため、経口抑止薬である安息香酸デナトニウムを含有している。

TO-208 の局所過量投与は、LSR の発生率と重症度を増大させる可能性があるが、TO-208 又は VP-102 のいずれの臨床試験においても、これらは認められなかった。

国内第 III 相試験では、治験実施計画書において 1 回の塗布に使用するアプリケータを最大 2 本に制限すると規定したが、1 例の被験者（被験者番号：[redacted]）に規定を逸脱して 3 本のアプリケータを用いて TO-208 が塗布された。この被験者は、第 1 部でプラセボを塗布された後、Visit 7（Day 85）に MC 病変 115 個を有しており、第 2 部に移行後 Visit 7（第 2 部、TO-208 塗布開始）に 3 本のアプリケータを用いて TO-208 が塗布された。塗布後に軽度の適用部位小水疱、適用部位びらん及び適用部位痂疲、並びに軽度から中等度の適用部位疼痛が発現し、いずれも処置をせずに回復した。

2.7.4.5.7 薬物乱用

TO-208 又は VP-102 は医療従事者により塗布され、被験者自身が在宅で塗布を行うことがないことから、薬物乱用の報告はない。TO-208 又は VP-102 について薬物依存性を示す証拠はなく、乱用の可能性は低いと考えられる。

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象

国内試験及び海外試験では、TO-208 又は VP-102 に起因する離脱症状又は反跳現象を示唆する結果は得られていない。

2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

TO-208 を塗布された被験者において、機械の運転又は操作能力の低下を招くような感覚障害又は協調運動障害に関連する TEAE は報告されていない。

2.7.4.6 市販後データ

日本国内では、TO-208 は市販されていない。

VP-102 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（Food and Drug Administration）より承認を取得し、2023 年 8 月から市販されている（商品名：YCANTH® (cantharidin) topical solution）。

Verrica 社は、2023 年 7 月から 2024 年 7 月までに Periodic Adverse Drug Experience Report（以下、「PADER」）を 4 回［21-Jul-2023 to 20-Oct-2023（CTD 5.3.6.1）、21-Oct-2023 to 20-Jan-2024（CTD 5.3.6.2）、21-Jan-2024 to 20-Apr-2024（CTD 5.3.6.3）、21-Apr-2024 to 20-Jul-2024（CTD 5.3.6.4）］報告している。いずれの PADER の報告期間においても、重篤な副作用の報告はなく、新たに特定された安全性の問題はなかった。

2.7.4.7 付録

国内第 III 相試験

表 2.7.4-48　有害事象（TEAE）の発現件数、発現例数　国内第 III 相試験（第 1 部）（安全性解析対象集団）
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.1.3.1.1

表 2.7.4-49　副作用の発現件数、発現例数　国内第 III 相試験（第 1 部）（安全性解析対象集団）
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.1.3.2.1

表 2.7.4-50　有害事象（TEAE）の発現件数、発現例数　国内第 III 相試験（全期間）（安全性解析対象集団）
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.3.2.1.3.1

表 2.7.4-51　副作用の発現件数、発現例数　国内第 III 相試験（全期間）（安全性解析対象集団）
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.3.2.1.3.2

国内試験の併合解析

表 2.7.4-52　有害事象（TEAE）の発現件数、発現例数　国内試験の併合解析（安全性解析対象集団）
引用元：CTD 5.3.5.3.1 の Table 14.3.1.3.1

表 2.7.4-53　副作用の発現件数、発現例数　国内試験の併合解析（安全性解析対象集団）
引用元：CTD 5.3.5.3.1 の Table 14.3.1.3.2

表 2.7.4-48　　有害事象（TEAE）の発現件数、発現例数　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
皮膚乾燥	2	2	1.4	3	3	1.9
乾皮症	1	1	0.7	3	3	1.9
蕁麻疹	3	3	2.0	1	1	0.6
アトピー性皮膚炎	2	2	1.4	1	1	0.6
手皮膚炎	1	1	0.7	2	2	1.3
汗疹	1	1	0.7	2	2	1.3
皮膚炎	1	1	0.7	2	2	1.3
稗粒腫	3	3	2.0	0	0	0.0
紅斑	1	1	0.7	2	2	1.3
適用部位丘疹	3	1	0.7	0	0	0.0
爪甲剥離症	0	0	0.0	2	1	0.6
光沢苔癬	1	1	0.7	0	0	0.0
多形紅斑	0	0	0.0	1	1	0.6
異汗性湿疹	1	1	0.7	0	0	0.0
痂皮	1	1	0.7	0	0	0.0
発疹	1	1	0.7	0	0	0.0
皮膚びらん	1	1	0.7	0	0	0.0
皮膚亀裂	0	0	0.0	1	1	0.6
皮膚色素減少	1	1	0.7	0	0	0.0
脱毛症	0	0	0.0	1	1	0.6
適用部位蜂巣炎	0	0	0.0	1	1	0.6

表 2.7.4-48　　有害事象（TEAE）の発現件数、発現例数　国内第 III 相試験（第 1 部）（安全性解析対象集団）（続き）

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（%）
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
挫傷	1	1	0.7	2	2	1.3
凍瘡	2	2	1.4	0	0	0.0
引っかき傷	0	0	0.0	2	2	1.3
創傷	0	0	0.0	1	1	0.6
口腔挫傷	1	1	0.7	0	0	0.0
挫滅	0	0	0.0	1	1	0.6
気道内異物	0	0	0.0	1	1	0.6
皮膚・皮下組織内異物	0	0	0.0	1	1	0.6
皮膚裂傷	1	1	0.7	0	0	0.0
靭帯捻挫	0	0	0.0	1	1	0.6
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
皮膚感染	2	1	0.7	2	2	1.3
鼻炎	2	2	1.4	2	2	1.3
メタニューモウイルス感染	2	2	1.4	1	1	0.6
化膿	1	1	0.7	2	2	1.3
毛包炎	1	1	0.7	2	2	1.3
ウイルス性胃腸炎	1	1	0.7	1	1	0.6
結膜炎	2	2	1.4	0	0	0.0
ウイルス性発疹	1	1	0.7	0	0	0.0
ヘルパンギーナ	0	0	0.0	1	1	0.6
口腔ヘルペス	0	0	0.0	1	1	0.6
咽頭炎	1	1	0.7	0	0	0.0
感染性クループ	0	0	0.0	1	1	0.6
手足口病	0	0	0.0	1	1	0.6
細菌性結膜炎	0	0	0.0	1	1	0.6
麦粒腫	0	0	0.0	1	1	0.6
RS ウイルス感染	0	0	0.0	1	1	0.6

表 2.7.4-48　　有害事象（TEAE）の発現件数、発現例数　国内第 III 相試験（第 1 部）（安全性解析対象集団）（続き）

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（%）
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
咳嗽	1	1	0.7	2	2	1.3
口腔咽頭痛	0	0	0.0	1	1	0.6
喘息	0	0	0.0	1	1	0.6
鼻閉	1	1	0.7	0	0	0.0
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
疼痛	1	1	0.7	2	2	1.3
末梢腫脹	1	1	0.7	0	0	0.0
注射部位腫脹	0	0	0.0	1	1	0.6
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
口腔内潰瘍形成	1	1	0.7	0	0	0.0
腸炎	0	0	0.0	1	1	0.6
腹痛	1	1	0.7	0	0	0.0
軟便	0	0	0.0	1	1	0.6
齲歯	0	0	0.0	1	1	0.6
免疫系障害	5	2	1.4	3	3	1.9
季節性アレルギー	2	2	1.4	2	2	1.3
動物アレルギー	1	1	0.7	0	0	0.0
節足動物刺傷アレルギー	0	0	0.0	1	1	0.6
通年性アレルギー	1	1	0.7	0	0	0.0
食物アレルギー	1	1	0.7	0	0	0.0
眼障害	3	3	2.0	3	3	1.9
眼瞼炎	1	1	0.7	2	2	1.3
アレルギー性結膜炎	1	1	0.7	1	1	0.6
眼脂	1	1	0.7	0	0	0.0
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）	2	2	1.4	2	2	1.3
皮膚乳頭腫	2	2	1.4	2	2	1.3
生殖系および乳房障害	2	2	1.4	1	1	0.6
陰部そう痒症	1	1	0.7	1	1	0.6
性器水疱	1	1	0.7	0	0	0.0
神経系障害	2	2	1.4	1	1	0.6
頭痛	2	2	1.4	0	0	0.0
意識消失	0	0	0.0	1	1	0.6
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0.7	1	1	0.6
背部痛	0	0	0.0	1	1	0.6
関節痛	1	1	0.7	0	0	0.0
耳および迷路障害	1	1	0.7	1	1	0.6
耳痛	1	1	0.7	1	1	0.6
血液およびリンパ系障害	0	0	0.0	1	1	0.6
リンパ節炎	0	0	0.0	1	1	0.6

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 2.7.4-49　　副作用の発現件数、発現例数　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
接触皮膚炎	3	2	1.4	1	1	0.6
湿疹	0	0	0.0	4	1	0.6
適用部位丘疹	3	1	0.7	0	0	0.0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0.0	1	1	0.6
適用部位蜂巣炎	0	0	0.0	1	1	0.6
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
感染症および寄生虫症	4	3	2.0	1	1	0.6
皮膚感染	2	1	0.7	0	0	0.0
膿痂疹	1	1	0.7	1	1	0.6
化膿	1	1	0.7	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	0.7	0	0	0.0
発熱	1	1	0.7	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	1	1	0.7	0	0	0.0
性器水疱	1	1	0.7	0	0	0.0

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 2.7.4-50　　有害事象（TEAE）の発現件数、発現例数　国内第 III 相試験（全期間）
（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	TO-208 開始群 N=148			プラセボ開始群 N=108		
	件数	例数	発現率（%）	件数	例数	発現率（%）
全ての TEAE	4786	148	100.0	2207	108	100.0
皮膚および皮下組織障害	3877	148	100.0	1832	108	100.0
適用部位小水疱	915	146	98.6	468	99	91.7
適用部位紅斑	767	133	89.9	366	92	85.2
適用部位痂皮	724	139	93.9	383	92	85.2
適用部位変色	425	92	62.2	180	51	47.2
適用部位そう痒感	390	117	79.1	180	64	59.3
適用部位びらん	290	105	70.9	143	55	50.9
適用部位皮膚剥脱	220	63	42.6	60	28	25.9
適用部位乾燥	28	17	11.5	16	8	7.4
湿疹	24	17	11.5	7	6	5.6
接触皮膚炎	13	12	8.1	2	2	1.9
適用部位瘢痕	13	9	6.1	2	2	1.9
適用部位潰瘍	12	5	3.4	1	1	0.9
汗疹	2	2	1.4	10	3	2.8
皮脂欠乏性湿疹	8	8	5.4	3	3	2.8
そう痒症	6	5	3.4	3	2	1.9
適用部位湿疹	5	4	2.7	1	1	0.9
皮脂欠乏症	3	3	2.0	1	1	0.9
ざ瘡	1	1	0.7	2	2	1.9
痂皮	2	2	1.4	1	1	0.9
皮膚乾燥	3	3	2.0	0	0	0.0
稗粒腫	3	3	2.0	0	0	0.0
蕁麻疹	3	3	2.0	0	0	0.0
適用部位丘疹	3	1	0.7	0	0	0.0
アトピー性皮膚炎	2	2	1.4	0	0	0.0
乾皮症	2	2	1.4	0	0	0.0
手皮膚炎	2	2	1.4	0	0	0.0
皮膚びらん	2	2	1.4	0	0	0.0
皮膚剥脱	2	1	0.7	0	0	0.0
紅斑	1	1	0.7	1	1	0.9
光沢苔癬	1	1	0.7	0	0	0.0
水疱性皮膚炎	0	0	0.0	1	1	0.9
異汗性湿疹	1	1	0.7	0	0	0.0
発疹	1	1	0.7	0	0	0.0
皮膚炎	1	1	0.7	0	0	0.0
皮膚色素減少	1	1	0.7	0	0	0.0
皮膚色素過剰	0	0	0.0	1	1	0.9
色素沈着障害	1	1	0.7	0	0	0.0

表 2.7.4-50　　有害事象（TEAE）の発現件数、発現例数　国内第 III 相試験（全期間）（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	TO-208 開始群 N=148			プラセボ開始群 N=108		
	件数	例数	発現率（%）	件数	例数	発現率（%）
傷害、中毒および処置合併症	727	136	91.9	300	83	76.9
適用部位疼痛	566	131	88.5	231	74	68.5
適用部位浮腫	120	40	27.0	46	18	16.7
適用部位腫脹	21	13	8.8	11	7	6.5
節足動物刺傷	7	7	4.7	4	4	3.7
皮膚擦過傷	5	5	3.4	4	3	2.8
節足動物咬傷	0	0	0.0	3	1	0.9
凍瘡	2	2	1.4	0	0	0.0
挫傷	2	2	1.4	0	0	0.0
剥離骨折	1	1	0.7	0	0	0.0
口腔挫傷	1	1	0.7	0	0	0.0
尺骨骨折	0	0	0.0	1	1	0.9
皮下血腫	1	1	0.7	0	0	0.0
皮膚裂傷	1	1	0.7	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	115	72	48.6	51	39	36.1
上咽頭炎	57	41	27.7	27	22	20.4
COVID-19	14	14	9.5	4	4	3.7
インフルエンザ	12	12	8.1	5	5	4.6
胃腸炎	8	8	5.4	2	2	1.9
ウイルス性胃腸炎	2	2	1.4	2	2	1.9
膿痂疹	2	2	1.4	2	2	1.9
皮膚感染	2	1	0.7	1	1	0.9
結膜炎	3	3	2.0	0	0	0.0
メタニューモウイルス感染	2	2	1.4	0	0	0.0
化膿	2	2	1.4	0	0	0.0
手足口病	0	0	0.0	2	2	1.9
気管支炎	1	1	0.7	1	1	0.9
鼻炎	2	2	1.4	0	0	0.0
せつ	1	1	0.7	0	0	0.0
ウイルス性発疹	1	1	0.7	0	0	0.0
シラミ寄生	0	0	0.0	1	1	0.9
レンサ球菌感染	1	1	0.7	0	0	0.0
咽頭炎	1	1	0.7	0	0	0.0
性器毛包炎	1	1	0.7	0	0	0.0
毛包炎	1	1	0.7	0	0	0.0
爪囲炎	1	1	0.7	0	0	0.0
皮下組織膿瘍	0	0	0.0	1	1	0.9
細菌性結膜炎	0	0	0.0	1	1	0.9
細菌感染	0	0	0.0	1	1	0.9
膀胱炎	1	1	0.7	0	0	0.0
膿痂疹性湿疹	0	0	0.0	1	1	0.9

表 2.7.4-50　　有害事象（TEAE）の発現件数、発現例数　国内第 III 相試験（全期間）（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	TO-208 開始群 N=148			プラセボ開始群 N=108		
	件数	例数	発現率（%）	件数	例数	発現率（%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22	11	7.4	5	4	3.7
上気道の炎症	17	7	4.7	5	4	3.7
アレルギー性鼻炎	3	3	2.0	0	0	0.0
咳嗽	1	1	0.7	0	0	0.0
鼻閉	1	1	0.7	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	15	12	8.1	4	4	3.7
発熱	12	9	6.1	4	4	3.7
疼痛	2	2	1.4	0	0	0.0
末梢腫脹	1	1	0.7	0	0	0.0
胃腸障害	11	9	6.1	2	2	1.9
下痢	5	3	2.0	1	1	0.9
嘔吐	3	3	2.0	0	0	0.0
口腔内潰瘍形成	1	1	0.7	0	0	0.0
腸炎	0	0	0.0	1	1	0.9
腹痛	1	1	0.7	0	0	0.0
齲歯	1	1	0.7	0	0	0.0
免疫系障害	6	3	2.0	1	1	0.9
季節性アレルギー	3	3	2.0	1	1	0.9
動物アレルギー	1	1	0.7	0	0	0.0
通年性アレルギー	1	1	0.7	0	0	0.0
食物アレルギー	1	1	0.7	0	0	0.0
神経系障害	2	2	1.4	4	3	2.8
頭痛	2	2	1.4	4	3	2.8
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）	3	3	2.0	3	3	2.8
皮膚乳頭腫	3	3	2.0	3	3	2.8
眼障害	3	3	2.0	2	2	1.9
眼瞼炎	1	1	0.7	1	1	0.9
アレルギー性結膜炎	1	1	0.7	0	0	0.0
潰瘍性角膜炎	0	0	0.0	1	1	0.9
眼脂	1	1	0.7	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	3	3	2.0	1	1	0.9
亀頭包皮炎	1	1	0.7	0	0	0.0
外陰部湿疹	0	0	0.0	1	1	0.9
性器水疱	1	1	0.7	0	0	0.0
陰部そう痒症	1	1	0.7	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0.7	2	2	1.9
関節痛	1	1	0.7	1	1	0.9
筋膜炎	0	0	0.0	1	1	0.9
耳および迷路障害	1	1	0.7	0	0	0.0
耳痛	1	1	0.7	0	0	0.0

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 14.3.2.1.3.1

表 2.7.4-51　　副作用の発現件数、発現例数　国内第 III 相試験（全期間）
（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	TO-208 開始群 N=148			プラセボ開始群 N=108		
	件数	例数	発現率（%）	件数	例数	発現率（%）
全ての副作用	4499	148	100.0	2092	108	100.0
皮膚および皮下組織障害	3787	148	100.0	1801	108	100.0
適用部位小水疱	915	146	98.6	468	99	91.7
適用部位紅斑	766	133	89.9	366	92	85.2
適用部位痂皮	722	139	93.9	383	92	85.2
適用部位変色	425	92	62.2	180	51	47.2
適用部位そう痒感	385	117	79.1	176	63	58.3
適用部位びらん	290	105	70.9	143	55	50.9
適用部位皮膚剥脱	219	63	42.6	60	28	25.9
適用部位乾燥	28	17	11.5	16	8	7.4
適用部位瘢痕	13	9	6.1	2	2	1.9
適用部位潰瘍	12	5	3.4	1	1	0.9
適用部位湿疹	5	4	2.7	1	1	0.9
接触皮膚炎	4	3	2.0	1	1	0.9
適用部位丘疹	3	1	0.7	0	0	0.0
水疱性皮膚炎	0	0	0.0	1	1	0.9
痂皮	0	0	0.0	1	1	0.9
皮膚色素過剰	0	0	0.0	1	1	0.9
紅斑	0	0	0.0	1	1	0.9
傷害、中毒および処置合併症	705	132	89.2	288	82	75.9
適用部位疼痛	565	130	87.8	231	74	68.5
適用部位浮腫	119	40	27.0	46	18	16.7
適用部位腫脹	21	13	8.8	11	7	6.5
感染症および寄生虫症	5	4	2.7	3	3	2.8
化膿	2	2	1.4	0	0	0.0
皮膚感染	2	1	0.7	0	0	0.0
膿痂疹	1	1	0.7	1	1	0.9
細菌感染	0	0	0.0	1	1	0.9
膿痂疹性湿疹	0	0	0.0	1	1	0.9
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	0.7	0	0	0.0
発熱	1	1	0.7	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	1	1	0.7	0	0	0.0
性器水疱	1	1	0.7	0	0	0.0

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 14.3.2.1.3.2

表 2.7.4-52　　有害事象（TEAE）の発現件数、発現例数　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
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
汗疹	12	5	2.0	0	0	0.0	12	5	1.8
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
皮脂欠乏症	4	4	1.6	1	1	6.3	5	5	1.8
ざ瘡	3	3	1.2	0	0	0.0	3	3	1.1
痂皮	3	3	1.2	0	0	0.0	3	3	1.1
皮膚乾燥	3	3	1.2	0	0	0.0	3	3	1.1
稗粒腫	3	3	1.2	0	0	0.0	3	3	1.1
蕁麻疹	3	3	1.2	0	0	0.0	3	3	1.1
適用部位丘疹	3	1	0.4	0	0	0.0	3	1	0.4
アトピー性皮膚炎	2	2	0.8	0	0	0.0	2	2	0.7
乾皮症	2	2	0.8	0	0	0.0	2	2	0.7
手皮膚炎	2	2	0.8	0	0	0.0	2	2	0.7
皮膚びらん	2	2	0.8	0	0	0.0	2	2	0.7
皮膚剥脱	2	1	0.4	0	0	0.0	2	1	0.4
皮膚炎	1	1	0.4	1	1	6.3	2	2	0.7
紅斑	2	2	0.8	0	0	0.0	2	2	0.7
光沢苔癬	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
水疱性皮膚炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
異汗性湿疹	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
発疹	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
皮膚色素減少	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
皮膚色素過剰	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
色素沈着障害	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4

表 2.7.4-52　　有害事象（TEAE）の発現件数、発現例数　国内試験の併合解析
（安全性解析対象集団）（続き）

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（%）
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
節足動物咬傷	3	1	0.4	0	0	0.0	3	1	0.4
凍瘡	2	2	0.8	0	0	0.0	2	2	0.7
挫傷	2	2	0.8	0	0	0.0	2	2	0.7
剥離骨折	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
口腔挫傷	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
尺骨骨折	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
皮下血腫	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
皮膚裂傷	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
靭帯捻挫	0	0	0.0	1	1	6.3	1	1	0.4
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
ウイルス性胃腸炎	4	4	1.6	0	0	0.0	4	4	1.5
皮膚感染	3	2	0.8	0	0	0.0	3	2	0.7
結膜炎	3	3	1.2	0	0	0.0	3	3	1.1
メタニューモウイルス感染	2	2	0.8	0	0	0.0	2	2	0.7
化膿	2	2	0.8	0	0	0.0	2	2	0.7
手足口病	2	2	0.8	0	0	0.0	2	2	0.7
気管支炎	2	2	0.8	0	0	0.0	2	2	0.7
鼻炎	2	2	0.8	0	0	0.0	2	2	0.7
せつ	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
ウイルス性発疹	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
シラミ寄生	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0.0	1	1	6.3	1	1	0.4
レンサ球菌感染	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
咽頭炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
性器毛包炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
感染性皮膚炎	0	0	0.0	1	1	6.3	1	1	0.4
毛包炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
爪囲炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
皮下組織膿瘍	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
細菌性結膜炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
細菌感染	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
膀胱炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
膿痂疹性湿疹	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4

表 2.7.4-52　　有害事象（TEAE）の発現件数、発現例数　国内試験の併合解析
（安全性解析対象集団）（続き）

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（%）
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
アレルギー性鼻炎	3	3	1.2	0	0	0.0	3	3	1.1
咳嗽	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
喘息	0	0	0.0	1	1	6.3	1	1	0.4
鼻閉	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
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
疼痛	2	2	0.8	0	0	0.0	2	2	0.7
末梢腫脹	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
胃腸障害	13	11	4.3	0	0	0.0	13	11	4.0
下痢	6	4	1.6	0	0	0.0	6	4	1.5
嘔吐	3	3	1.2	0	0	0.0	3	3	1.1
口腔内潰瘍形成	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
腸炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
腹痛	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
齲歯	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
免疫系障害	7	4	1.6	0	0	0.0	7	4	1.5
季節性アレルギー	4	4	1.6	0	0	0.0	4	4	1.5
動物アレルギー	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
通年性アレルギー	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
食物アレルギー	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
神経系障害	6	5	2.0	0	0	0.0	6	5	1.8
頭痛	6	5	2.0	0	0	0.0	6	5	1.8
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
眼障害	5	5	2.0	0	0	0.0	5	5	1.8
眼瞼炎	2	2	0.8	0	0	0.0	2	2	0.7
アレルギー性結膜炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
潰瘍性角膜炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
眼脂	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
生殖系および乳房障害	4	4	1.6	0	0	0.0	4	4	1.5
亀頭包皮炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
外陰部湿疹	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
性器水疱	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
陰部そう痒症	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害	3	3	1.2	0	0	0.0	3	3	1.1
関節痛	2	2	0.8	0	0	0.0	2	2	0.7
筋膜炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
耳および迷路障害	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
耳痛	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4

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

表 2.7.4-53　　副作用の発現件数、発現例数　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
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
適用部位湿疹	6	5	2.0	0	0	0.0	6	5	1.8
接触皮膚炎	5	4	1.6	0	0	0.0	5	4	1.5
適用部位丘疹	3	1	0.4	0	0	0.0	3	1	0.4
水疱性皮膚炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
湿疹	0	0	0.0	1	1	6.3	1	1	0.4
痂皮	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
皮膚色素過剰	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
紅斑	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
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
感染症および寄生虫症	8	7	2.7	0	0	0.0	8	7	2.6
化膿	2	2	0.8	0	0	0.0	2	2	0.7
皮膚感染	2	1	0.4	0	0	0.0	2	1	0.4
膿痂疹	2	2	0.8	0	0	0.0	2	2	0.7
細菌感染	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
膿痂疹性湿疹	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
発熱	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
生殖系および乳房障害	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
性器水疱	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4

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

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

2.7 臨床概要における参考文献は以下の項にそれぞれ示した。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法：該当なし

2.7.2 臨床薬理試験：参考文献

2.7.3 臨床的有効性：参考文献

2.7.4 臨床的安全性：該当なし

2.7.6 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
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
BA	Blinded Assessor	盲検化された評価者
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index	--
CI	Confidence Interval	信頼区間
EOS	End of Study	治験終了時／試験終了時
ERT	Evaluation of Response to Treatment	治療反応評価
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
ICF	Informed Consent Form	同意説明文書
IRB	Institutional Review Board	治験審査委員会
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
PERIT	Patient Evaluation of Response to Investigational Treatment	--
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画に適合した集団
PT	Preferred Term	基本語
QOL	Quality of Life	生活の質
S.D.	Standard Deviation	標準偏差
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

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
治験担当医師	治験責任医師／治験分担医師
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

2.7.6 個々の試験のまとめ

本申請資料に含めたすべての臨床試験の一覧を表 2.7.6-1 に示す。なお、本申請資料に含めたすべての臨床試験は完了している。

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

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

2.7.6.1 208-1-1 試験

評価資料

報告書の添付場所：208-1-1 試験（CTD 5.3.3.2.1）

2.7.6.1.1 治験実施計画の概要

(1) 治験の標題

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－

(2) 実施国（施設数）

日本 6 施設

(3) 治験期間

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日

(4) 目的

主要目的：

2～15 歳の日本人小児伝染性軟属腫患者を対象とした、TO-208 初回塗布前、初回塗布 2 時間後及び 24 時間後における、血漿中薬物濃度の検討

副次目的：

安全性：

2～15 歳の日本人小児伝染性軟属腫患者を対象とした、TO-208 を 21 日ごとに 1 回、最大 4 回塗布した際の安全性の検討

有効性：

2～15 歳の日本人小児伝染性軟属腫患者を対象とした、TO-208 を 21 日ごとに 1 回、最大 4 回塗布した際の有効性の検討

(5) 開発フェーズ

臨床薬理試験

(6) 治験方法

208-1-1 試験は多施設共同、オープンラベル投与試験であった。208-1-1 試験には 18 例の被験者を登録し、6 施設が参加する計画であった。

被験者は 21 日ごとに 1 回、最大 4 回まで、実施医療機関ですべての治療可能な伝染性軟属腫病変（molluscum contagiosum lesion、以下「MC 病変」）（顔面、体幹、背部、腕、脚、手、足、肛門及び臀部を含む）に、治験薬（TO-208）を適量塗布された。Visit 4、5、6 のいずれかに、すべての治療可能な MC 病変が完全消失していることが判明した場合、その Visit で新たな塗布は実施せず、試験完了時の評価を実施した。

治験責任医師／治験分担医師（以下「治験担当医師」）は、Visit 2、4、5、6 の治験薬塗布前及び Visit 7 又は試験完了若しくは試験中止時に被験者のすべての治療可能な MC 病変（塗布開始後に新たに発現した病変を含める）をカウントした。MC 病変はそれぞれ頭部（顔面を含む）・

頚部、胸部・腹部、背部・臀部、陰股部、上肢、下肢の部位別にカウントした。治療不可能な MC 病変を追跡し、記録した。Visit 4、5、6、7 で、新たに発現した MC 病変が治療不可能な場合は、その病変数を記録した。治療不可能な MC 病変はそれぞれ頭部（顔面を含む）・頚部、及び陰股部の部位別にカウントした。本剤の有効性評価に影響を与える皮膚疾患を調査し、治験継続について検討した。

治験担当医師は、Children's Dermatology Life Quality Index（以下「CDLQI」）質問票を用いて、被験者の生活の質（Quality of Life、以下「QOL」）及び皮膚疾患の影響の尺度を評価した。Visit 2、4、5、6 の治験薬塗布前及び Visit 7 又は試験完了若しくは試験中止時に被験者、親／保護者が実施した。CDLQI 質問票では特に伝染性軟属腫と関連する回答をすることが求められるため、治験担当医師は、被験者、親／保護者に対して皮膚の状態を評価する際の回答方法を説明し、回答時には、アトピー性皮膚炎等の合併する他の皮膚疾患の影響を無視するように指導した。CDLQI は、実施医療機関でスコア化された。

(7) 被験者数

海外第 II 相試験（VP-102-103 試験）では、17 例の被験者に治験薬が塗布された。治験薬塗布 24 時間後の採血を完了できた被験者数は 16 例であり、脱落率は約 6%であった。当該脱落率を参考に 208-1-1 試験における治験薬の塗布開始症例数を 18 例としたが、治験薬初回塗布前の採血、治験薬初回塗布 2 時間後及び 24 時間後の採血を完了した症例が 16 例に到達するまで、被験者を追加することとした。

(8) 対象被験者

被験者の選択基準は以下のとおりであった。

1) 同意取得日の満年齢が 2～15 歳、日本人男女の MC 病変を有する患者
2) 治験担当医師により Visit 2 の治験薬初回塗布前に治療可能な MC 病変を 21 個以上有することが確認され、患者の親／保護者が治療可能な MC 病変を治療することに同意する患者
3) 治験担当医師により医学的に重篤であると判断されるような既往歴がなく、伝染性軟属腫以外の合併症が軽度以下及び症状がコントロールされている状態と判断される患者
4) 治験薬塗布前 4 時間以内は日焼け止めを含むすべての外用剤の使用を控えることができる患者
5) 入浴、水泳といった治験薬が洗い流される行為を治験薬が除去されるまで差し控えることができる患者
6) 治験の規定を理解し従うことができる患者又は患者をサポートする親／保護者がいる患者
7) 説明文書を正しく理解し、文書で同意することができる代諾者がいる患者。なお、可能な限り患者本人からもアセントを取得する。

以下に該当する被験者は試験から除外した。

1) 決められた試験の要件や規定の来院・電話連絡等に協力的ではないと判断された患者及び／又は親／保護者がいる患者

2) 性器部位に MC 病変を有する患者
3) 皮膚炎を伴う MC 病変を有する患者
4) 同意取得日前 28 日以内に全身の免疫が抑制されている患者、化学療法又は非局所性の免疫抑制剤等の投与を受けている患者
5) Visit 2 で患者、親／保護者又は治験担当医師が治療を行うべきではない（眼瞼の縁及び粘膜表面の縁から 10 mm 以内の病変等）と判断する部位に MC 病変が認められる患者
6) Visit 2 で粘膜に MC 病変が認められる患者
7) 同意取得日前 14 日以内に、伝染性軟属腫に対する何らかの治療を受けた患者（伝染性軟属腫に付随する症状・徴候に対する治療は除く）
8) 治験担当医師により、治験に参加することにより MC 病変数を急激に増加させる又は有害事象を引き起こす可能性が高い既往歴又は皮膚疾患を有すると判断された患者
9) 治験担当医師により、患者の安全性又はデータの品質を脅かす危険がある医学的に重大な身体、精神、情緒状態、異常を合併している又は既往歴があると判断された患者
10) 治験薬、治験薬に含まれる成分（アセトン、エチルアルコール、ハイドロプロピルセルロース、ヒマシ油、カンフル及び安息香酸デナトニウム）又は関連した化合物に対して過敏症又は特異な反応が認められる患者
11) 治験の参加自体が重大な状況を引き起こす可能性のある患者
例：薬物依存症を合併している患者又は既往歴がある患者
12) 同意取得日前 90 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者、若しくは医療機器の治験又は臨床研究に参加した患者
13) 同意取得日前 28 日以内に何らかの理由でカンタリジン含有製剤（局所又は民間療法等）の投与を受けた患者
14) （妊娠可能な女性患者又は妊娠可能な女性パートナーをもつ男性患者の場合）治験期間中に適切な避妊方法（コンドーム、ピル、子宮内避妊用具、子宮内黄体ホルモン放出システム等）で避妊する意志のない患者
15) 妊娠又は授乳中の患者
16) 過去に TO-208 の臨床試験に参加し、TO-208 又はプラセボが塗布された被験者
17) 治験担当医師が、治験への参加が適切でないと判断した患者

(9) 治験使用薬

TO-208 は、450 μL の 0.7 w/v%カンタリジン（カンタリジン 3.25 mg）をフィルム形成添加剤システム（ガラスアンプルアプリケータ）に入れた、単回使用の製剤である（製造番号：208-1-1-A）。

(10) 治験薬の塗布

21 日ごとに 1 回、治験薬を適量（MC 病変 1 個に対して、約 5～10 μL）塗布した。

Visit 2 の塗布 24 時間後（±3 時間）の採血後に病変部位に塗布された治験薬を石鹸と水で洗い流した。Visit 4、5、6 の塗布 24 時間後（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した。

(11) 評価項目

主要評価項目：

血漿中薬物濃度［定量下限（Lower Limit of Quantitation、以下「LLOQ」）を 2.500 ng/mL とした分析法を用いる］

副次評価項目：

安全性：

TO-208 が 1 回以上塗布された被験者において、局所皮膚反応（Local Skin Reaction、以下「LSR」）、自覚症状、他覚所見、有害事象

有効性：

- 治験薬初回塗布以降の各 Visit 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 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
- Visit 7 又は試験完了日における、すべての治療可能な MC 病変（治験薬塗布開始前及び Visit 2 以降、新たに発現した治療可能な病変）の 90%以上の減少を示した被験者の割合
- Visit 7 又は試験完了日における、すべての治療可能な MC 病変（治験薬塗布開始前及び Visit 2 以降、新たに発現した治療可能な病変）の 75%以上の減少を示した被験者の割合
- Visit 7 又は試験完了日における、すべての治療可能な MC 病変（治験薬塗布開始前及び Visit 2 以降、新たに発現した治療可能な病変）の減少率
- CDLQI の治験薬初回塗布前から各 Visit のスコアの変化量

(12) 統計及び解析手法

血漿中薬物濃度：

解析対象集団は血漿中薬物濃度評価対象集団とした。血漿中薬物濃度評価対象集団は、血漿中薬物濃度を評価するために、治験薬初回塗布前、初回塗布 2 時間後及び 24 時間後の採血を完了した被験者から構成される集団と定義した。

LLOQ を 2.500 ng/mL とした分析法を用いて、治験薬初回塗布前、初回塗布 2 時間後及び 24 時間後における、血漿中薬物濃度が LLOQ 以上の被験者又は LLOQ 未満の被験者について、度数集計を行った。

安全性：

解析対象集団は安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団は、治験薬が少なくとも 1 回塗布された被験者から構成される集団と定義した。

有害事象、試験治療下で発現した有害事象（Treatment Emergent Adverse Event、以下「TEAE」）及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE（以下「副作用」）の集計及び評価を行った。「ICH 国際医薬用語集日本語版（Medical Dictionary for Regulatory Activities/J、以下「MedDRA/J」）」で読み替え後の基本語（Preferred Term、以下「PT」）及び器官別大分類（System Organ Class、以下「SOC」）を用いて有害事象、TEAE 及び副作用の発現例数（発現率）を主な指標として安全性を評価した。安全性評価項目の計量値は記述統計量を算出し、計数値は分類値を度数集計した。

有効性：

解析対象集団は最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下「FAS」）とした。FAS は、治験薬が少なくとも 1 回塗布された後、有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された被験者から構成される集団と定義した。

有効性解析に用いた変数のうち、CDLQI 以外の変数は、治療可能な MC 病変の評価に基づく変数であった。治療不可能な MC 病変は解析対象としなかった。有効性評価項目である、MC 病変の完全消失・90%以上の減少・75%以上の減少が認められた被験者の割合、MC 病変の減少及び CDLQI のスコアの減少率については、記述統計量及びその 95%信頼区間（Confidence Interval、以下「CI」）を算出した。

表 2.7.6.1-1　208-1-1 試験：試験スケジュール

実施項目	Visit 1 スクリーニング[a]	Visit 2 Day 1	Visit 3 24 時間後[c]	7 日後電話連絡[d]	14 日後電話連絡[d]	Visit 4 Day 22[be]	24 時間後電話連絡[d]	7 日後電話連絡[d]	14 日後電話連絡[d]	Visit 5 Day 43[be]	24 時間後電話連絡[d]	7 日後電話連絡[d]	14 日後電話連絡[d]	Visit 6 Day 64[be]	24 時間後電話連絡[d]	7 日後電話連絡[d]	14 日後電話連絡[d]	Visit 7 Day 85 試験完了[be]	試験中止[f]	規定外 Visit[g]
同意説明及び同意取得	X																			
選択／除外基準	X	X																		
被験者背景[h]	X																			
身長	X																			
体重	X																	X	X	
自覚症状、他覚所見	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
既往歴	X	X																		
伝染性軟属腫の既往歴・前治療歴	X	X																		
合併症及び併用薬剤・併用療法	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン		X				X				X				X				X	X	X
MC 病変数カウントを含む皮膚検査		X				X				X				X				X	X	X
CDLQI 評価		X				X				X				X				X	X	
尿妊娠検査[i]		X																		
ERT 評価			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
採血[j]		X	X																	
治験薬の塗布		X				X				X				X						
重要事項説明資料／局所皮膚反応の取り扱い説明書[k]		X				X				X				X						

CDLQI：children's dermatology life quality index、ERT：evaluation of response to treatment（治療反応評価）、MC 病変：molluscum contagiosum lesion（伝染性軟属腫病変）

a スクリーニングは、14 日前から Visit 2（Day 1）同日までに実施する。スクリーニングと Visit 2 は同日に行うことが可能である。治験に関連する検査又は調査を実施する前に、同意を取得する。

b 許容範囲内で日程を調整することができる。Visit 4、5、6 のいずれかに、治験担当医師が、すべての治療可能な MC 病変が完全消失していることを確認した場合、新たに治験薬を塗布せずに、各 Visit で試験完了の規定項目を実施する。

c 初回の治験薬塗布開始日時を起点として、Visit 2 の 24 時間後の評価を対面により実施する。なお、治験薬を実施医療機関外で洗い流す場合は、洗い流した時間のみ電話で聴取する。

d Visit 2 の 7 日後及び 14 日後に電話による ERT を実施する。Visit 4、5、6 の 24 時間後、7 日後及び 14 日後に電話による ERT を実施する。なお、治験薬を塗布しなかった場合は、電話による ERT は実施しない。治験担当医師／治験協力者が評価を「ERT 記入用紙」に記録する。

e Visit 4、5、6 は治験薬塗布前に対面での ERT を実施する。電話による ERT 時に MC 病変の消失を被験者、親／保護者より確認した場合でも次の Visit で治験担当医師がすべての治療可能な MC 病変が完全消失していることを確認する。

f 試験を中止する場合は実施すること。

g 臨床的に必要な場合には規定外 Visit を実施し、状況に応じて実施項目を行うこと。皮膚検査を実施する場合は、MC 病変数カウントを除く皮膚検査を実施すること。

h 被験者背景：生年月日、性別、人種及び Fitzpatrick のスキンタイプ分類を収集する。

i 妊娠可能な女性の被験者（月経がみられる女性）を対象に実施する。ただし、初経前であることを確認した場合は、実施しなくてもよい。

j 初回の治験薬塗布前に採血を実施する。また、初回の治験薬塗布開始日時を起点として、2 時間後（±30 分）及び 24 時間後（±3 時間）に採血を実施する。なお、2 時間後（±30 分）及び 24 時間後（±3 時間）の採血においては、治験薬が塗布された状況下で採血を実施する。

k 治験担当医師／治験協力者は被験者又は親／保護者に Visit 2、4、5、6 で「重要事項説明資料」を、Visit 2 で「局所皮膚反応の取り扱い説明書」を提供し、各 Visit で被験者、親／保護者が正確に理解していること及び「局所皮膚反応の取り扱い説明書」が利用可能であることを確認する。

引用元：CTD 5.3.3.2.1 の表 9-3

2.7.6.1.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1-2 に、人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-3 に示した。

17 例の被験者から同意を取得した後、組み入れ基準を満たし、除外基準に抵触しなかった 16 例の被験者が登録され、全例が治験を完了した。

試験全体の計 16 例の被験者背景は、性別は男性が 25.0%（4 / 16 例）、同意取得時の平均満年齢は 5.0 歳（範囲 2～8 歳）であった。年齢カテゴリー別では 2～5 歳が 56.3%（9 / 16 例）、6～11 歳が 43.8%（7 / 16 例）であり、12 歳以上の被験者は組み入れられなかった。MC 病変数の平均値（標準偏差）は 56.4（25.4）個であった。

表 2.7.6.1-2　208-1-1 試験：被験者の内訳

		n
Informed consent obtained subjects		17
Treated subjects		16
Untreated subjects		1
Completed		16
Discontinued subjects		0
Discontinued subjects by each reason	Exacerbation of primary disease	0
	Non-compliance with method of application of study drug	0
	Deviation from clinical trial protocol	0
	Adverse events (determined by investigator)	0
	Requested discontinuation due to AEs by subject (or their legal representative)	0
	Requested discontinuation for reason(s) other than AEs by subject (or their legal representative)	0
	Pregnancy	0
	Subject's visits to study site is disrupted	0
	Other cases deemed by investigator	0
	Not applicable	0
Pharmacokinetic Analysis Set		16
Safety Analysis Set		16
FAS		16

AE：adverse event（有害事象）、FAS：full analysis set（最大の解析対象集団）
引用元：CTD 5.3.3.2.1 の Table 14.1.1

表 2.7.6.1-3　208-1-1 試験：人口統計学的及び他の基準値の特性 － 安全性解析対象集団

Item		N=16
Sex	Male	4 (25.0%)
	Female	12 (75.0%)
Age (years old)	Mean ± S.D.	5.0 ± 2.0
	Median [Min, Max]	5.0 [2, 8]
Category	2-5 years old	9 (56.3%)
	6-11 years old	7 (43.8%)
	>=12 years old	0 (0.0%)
Height (cm)	Mean ± S.D.	109.26 ± 11.56
	Median [Min, Max]	109.60 [84.9, 126.6]
Weight (kg)	Mean ± S.D.	18.27 ± 4.18
	Median [Min, Max]	18.20 [11.0, 25.7]
BMI (kg/m^2)	Mean ± S.D.	15.14 ± 1.60
	Median [Min, Max]	15.15 [12.8, 19.3]
Race	Asian	16 (100.0%)
	Other	0 (0.0%)
Fitzpatrick's skin type class	Type I	0 (0.0%)
	Type II	0 (0.0%)
	Type III	12 (75.0%)
	Type IV	4 (25.0%)
	Type V	0 (0.0%)
	Type VI	0 (0.0%)
	Not done	0 (0.0%)
Number of MC lesions	Mean ± S.D.	56.4 ± 25.4
	Median [Min, Max]	51.5 [22, 102]
Duration of MC (day)	Mean ± S.D.	119.9 ± 124.6
	Median [Min, Max]	92.0 [13, 541]
Treatment history of MC*	No	10 (62.5%)
	Yes	6 (37.5%)
Treatment name of MC*	Cantharidin	0 (0.0%)
	Anti-virals	0 (0.0%)
	Retinoids	0 (0.0%)
	Curettage	3 (18.8%)
	Freezing	1 (6.3%)
	Salicylic acid	0 (0.0%)
	Imiquimod	0 (0.0%)
	Coix seed	1 (6.3%)
	Other	1 (6.3%)
Pulse rate (beats/min)	Mean ± S.D.	89.5 ± 21.5
	Median [Min, Max]	91.0 [40, 120]
Temperature (°C)	Mean ± S.D.	36.73 ± 0.39
	Median [Min, Max]	36.80 [35.6, 37.1]

BMI：body mass index（体格指数）、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.
* Included all treatment histories of MC before the enrollment.
引用元：CTD 5.3.3.2.1 の Table 14.1.4.2

2.7.6.1.3 治験薬の塗布状況

治験薬の塗布状況を表 2.7.6.1-4 に示した。

試験全体の計 16 例の MC 病変に対する塗布回数の平均値（標準偏差）は 2.9（0.8）回であり、治療期間の平均値（標準偏差）は、6.5（2.1）週、治験全体で治療された MC 病変数は 1,324 個で

あった。治験薬塗布後 24 時間（少なくとも 16 時間）を待たずに早期に洗い流しを行った被験者の割合は 12.5%（2 / 16 例）であった。

表 2.7.6.1-4　208-1-1 試験：治験薬の塗布状況 － 安全性解析対象集団

		N=16	
		n	(%)
Number of visits treated	1	0	0.0
	2	5	31.3
	3	7	43.8
	4	4	25.0
Total number of visits treated		47	
Number of treatments for MC lesions	Mean ± S.D.	2.9 ± 0.8	
	Median [Min, Max]	3.0 [2, 4]	
Duration of treatment (weeks)	Mean ± S.D.	6.5 ± 2.1	
	Median [Min, Max]	6.1 [3, 10]	
Total number of MC lesions treated		1324	
Study medication removed early (within 24 hours (at least 16 hours))	Yes	2	12.5
	No	14	87.5

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 5.3.3.2.1 の Table 14.3

2.7.6.1.4 血漿中薬物濃度の評価

治験薬が塗布された 16 例の被験者の治験薬初回塗布前、初回塗布 2 時間後及び 24 時間後の血漿検体のカンタリジン（未変化体）の濃度を測定した。

血漿中薬物濃度評価対象集団において、血漿中に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。いずれも血漿中未変化体濃度は LLOQ（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 LLOQ 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血漿中未変化体濃度は LLOQ 未満であった。

2.7.6.1.5 有効性の評価

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を表 2.7.6.1-5 に示した。

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は、FAS による解析において、Visit 4 では 0.0%（0 / 16 例）、Visit 5 では 18.8%（3 / 16 例）、Visit 6 では 61.5%（8 / 13 例）、Visit 7 では 20.0%（1 / 5 例）であった。MC 病変の完全消失が認められた被験者はその時点で治験終了（塗布完了）となるデザインであるが、Visit 5 以降、いずれの Visit においても MC 病変の完全消失した被験者が認められ、Visit 7 で 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。

表 2.7.6.1-5　208-1-1 試験：伝染性軟属腫病変の完全消失が認められた被験者の割合
－ 最大の解析対象集団（FAS）

Visit	N=16		
	n*1	Subjects with complete clearance	95% CI*2
Visit 4/Day 22	16	0 (0.0%)	[0.00, 20.59]
Visit 5/Day 43	16	3 (18.8%)	[4.05, 45.65]
Visit 6/Day 64	13	8 (61.5%)	[31.58, 86.14]
Visit 7 (Completed)/Day 85	5	1 (20.0%)	[0.51, 71.64]

CI：confidence interval（信頼区間）
*1 Number of subjects in each visit.
*2 Clopper-Pearson
引用元：CTD 5.3.3.2.1 の Table 14.2.2

Visit 7 における、すべての治療可能な MC 病変の 90%以上の減少を示した被験者の割合を表 2.7.6.1-6 に示した。

Visit 7 における、すべての治療可能な MC 病変の 90%以上の減少を示した被験者の割合は、FAS による解析において、100.0%（16 / 16 例）であった。

表 2.7.6.1-6　208-1-1 試験：伝染性軟属腫病変の 90%以上の減少を示した被験者の割合
－ 最大の解析対象集団（FAS）

N=16	
Achieved subjects	95% CI*
16 (100.0%)	[79.41, 100.00]

CI：confidence interval（信頼区間）
* Clopper-Pearson
Missing values were imputed by last observation carried forward.
引用元：CTD 5.3.3.2.1 の Table 14.2.3.2

Visit 7 における、すべての治療可能な MC 病変のベースラインからの変化率を表 2.7.6.1-7 に示した。

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（標準偏差）は、FAS による解析において、99.07（1.81）%であった。

表 2.7.6.1-7　208-1-1 試験：伝染性軟属腫病変のベースラインからの変化率
－ 最大の解析対象集団（FAS）

	N=16
n	16
Mean	–99.07
S.D.	1.81
Median	–100.00
Min, Max	–100.0, –94.4

Max：maximum（最大値）、Min：minimum（最小値）、S.D.：standard deviation（標準偏差）
Missing values were imputed by last observation carried forward.
引用元：CTD 5.3.3.2.1 の Table 14.2.4

各 Visit における CDLQI の総スコア及びその変化量を表 2.7.6.1-8 に示した。

CDLQI の総スコアは、FAS による解析において、Visit 4 以降の治験薬塗布開始前（Visit 2）か

らの変化量の平均値（標準偏差）は、Visit 4、5、6、7 の順にそれぞれ–1.0（5.0）、–2.3（3.3）、–1.5（2.8）及び–2.1（3.3）であり、Visit 5 まで減少傾向が認められ、その後は大きな変化はなかった。

表 2.7.6.1-8　208-1-1 試験：Children's Dermatology Life Quality Index（CDLQI）の総スコア及びその変化量 － 最大の解析対象集団（FAS）

		N=16	
Visit	**Statistic**	**Total**	**Change**
Visit 2/Day 1	n	16	-
	Missing (n)	0	-
	Mean	3.1	-
	S.D.	3.1	-
	Median	2.0	-
	Min, Max	0, 9	-
Visit 4/Day 22	n	16	16
	Missing (n)	0	0
	Mean	2.1	–1.0
	S.D.	3.5	5.0
	Median	1.0	–0.5
	Min, Max	0, 14	–9, 11
Visit 5/Day 43	n	16	16
	Missing (n)	0	0
	Mean	0.8	–2.3
	S.D.	1.3	3.3
	Median	0.0	–2.0
	Min, Max	0, 4	–8, 3
Visit 6/Day 64	n	13	13
	Missing (n)	3	3
	Mean	1.0	–1.5
	S.D.	3.1	2.8
	Median	0.0	–2.0
	Min, Max	0, 11	–9, 3
Visit 7 (Completed)/Day 85	n	16	16
	Missing (n)	0	0
	Mean	0.9	–2.1
	S.D.	2.8	3.3
	Median	0.0	–2.0
	Min, Max	0, 11	–9, 3

Max：maximum（最大値）、Min：minimum（最小値）、S.D.：standard deviation（標準偏差）
Missing values were imputed by last observation carried forward at Visit 7 (Completed)/Day 85.
引用元：CTD 5.3.3.2.1 の Table 14.2.6

2.7.6.1.6 安全性の評価

TEAE の発現状況を表 2.7.6.1-9 に、TEAE 及び副作用の要約を表 2.7.6.1-10 及び表 2.7.6.1-11 に示した。

死亡例はなく、重篤な TEAE、治験薬の塗布中止に至った TEAE 及び治験薬の休薬に至った副作用は認められなかった。

高度の TEAE が 1 件（適用部位小水疱）認められ、治験薬との因果関係が否定されずに副作用とされた。その他の TEAE 及び副作用は軽度又は中等度であり、転帰は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、いずれも無治療又は治療により回復又は軽快した。

TO-208 の副作用発現率は 100%であり、発現した副作用の大半は LSR であった。

LSR 以外の TEAE は、上咽頭炎（7 例、43.8%）、湿疹（5 例、31.3%）、膿痂疹（3 例、18.8%）、インフルエンザ及び胃腸炎（各 2 例、12.5%）、皮脂欠乏性湿疹、皮脂欠乏症、皮膚炎、適用部位湿疹、靭帯捻挫、マイコプラズマ性肺炎、感染性皮膚炎、COVID-19、上気道の炎症、喘息及び発熱（各 1 例、6.3%）であった。このうち、副作用と判断された事象は湿疹（1 例、6.3%）であり、重症度は軽度で治療により回復した。

TEAE 及び副作用の発現頻度は、全体では塗布開始 3 週後までが最も高く、その後経時的に減少した。

表 2.7.6.1-9　208-1-1 試験：試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現状況
－ 安全性解析対象集団

	N=16	
	n	(%)
TEAE	16	100.0
Serious TEAE	0	0.0
Adverse drug reactions	16	100.0
Serious adverse drug reactions	0	0.0
Local skin reactions (TEAE)	16	100.0
Local skin reactions (adverse drug reactions)	16	100.0
TEAE leading to death	0	0.0
Other significant TEAE (excluding serious TEAE)	0	0.0
TEAE leading to drug withdrawn	0	0.0
Adverse drug reactions leading to drug interrupted	0	0.0

TEAE：treatment emergent adverse event（試験治療下で発現した有害事象）
引用元：CTD 5.3.3.2.1 の Table 14.3.1.1

表 2.7.6.1-10　208-1-1 試験：試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現件数、発現例数
－ 安全性解析対象集団

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	N=16		
	件数	例数	発現率 (%)
全ての TEAE	530	16	100.0
皮膚および皮下組織障害	436	16	100.0
適用部位小水疱	109	16	100.0
適用部位痂皮	93	16	100.0
適用部位紅斑	87	16	100.0
適用部位そう痒感	50	14	87.5
適用部位変色	39	11	68.8
適用部位びらん	26	9	56.3
適用部位皮膚剥脱	22	8	50.0
湿疹	6	5	31.3
皮脂欠乏性湿疹	1	1	6.3
皮脂欠乏症	1	1	6.3
皮膚炎	1	1	6.3
適用部位湿疹	1	1	6.3
傷害、中毒および処置合併症	68	15	93.8
適用部位疼痛	56	14	87.5
適用部位浮腫	6	2	12.5
適用部位腫脹	5	1	6.3
靭帯捻挫	1	1	6.3
感染症および寄生虫症	23	12	75.0
上咽頭炎	13	7	43.8
膿痂疹	3	3	18.8
インフルエンザ	2	2	12.5
胃腸炎	2	2	12.5
マイコプラズマ性肺炎	1	1	6.3
感染性皮膚炎	1	1	6.3
COVID-19	1	1	6.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	12.5
上気道の炎症	1	1	6.3
喘息	1	1	6.3
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	6.3
発熱	1	1	6.3

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、件数の降順、日本語順とした。
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 5.3.3.2.1 の Table 14.3.1.3.1

表 2.7.6.1-11　208-1-1 試験：副作用の発現件数、発現例数 － 安全性解析対象集団

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	N=16		
	件数	例数	発現率（%）
全ての副作用	494	16	100.0
皮膚および皮下組織障害	427	16	100.0
適用部位小水疱	109	16	100.0
適用部位痂皮	93	16	100.0
適用部位紅斑	87	16	100.0
適用部位そう痒感	50	14	87.5
適用部位変色	39	11	68.8
適用部位びらん	26	9	56.3
適用部位皮膚剥脱	22	8	50.0
湿疹	1	1	6.3
傷害、中毒および処置合併症	67	15	93.8
適用部位疼痛	56	14	87.5
適用部位浮腫	6	2	12.5
適用部位腫脹	5	1	6.3

表示順は器官別大分類と基本語それぞれで、件数の降順、日本語順とした。
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 5.3.3.2.1 の Table 14.3.1.3.2

2.7.6.1.7 結論

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。いずれも血漿中未変化体濃度は LLOQ（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 LLOQ 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血漿中未変化体濃度は LLOQ 未満であった。結論として、TO-208 の全身曝露はほとんど認められず、この結果は米国で実施した海外第 II 相臨床試験（VP-102-103 試験）の結果と相違なかった。

有効性については、TO-208 を最大 4 回塗布することにより 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。この結果は、これまで得られている日本及び米国の試験の結果と相違なかった。

安全性については、TO-208 の副作用発現率は 100%であったが、発現した副作用の大半は、軽度又は中等度の LSR であった。この結果は、これまで得られている日本及び米国の試験の結果と比較し、特筆すべきことはなかった。

2.7.6.2 VP-102-103 試験

参考資料

報告書の添付場所：VP-102-103 試験（CTD 5.3.3.2.2）

2.7.6.2.1 治験実施計画の概要

(1) 治験の標題

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

(2) 実施国（施設数）

米国 1 施設

(3) 治験期間

2017 年 6 月 9 日～2018 年 6 月 25 日

(4) 目的

主要目的は､2 歳以上の被験者の MC 病変に VP-102 外用被膜形成液［0.7 w/v%カンタリジン］を単回 24 時間経皮塗布したときの全身曝露の可能性を検討する。

副次目的：

- 治験期間を通して有害事象、LSR、身体所見、併用薬をベースラインと比較して評価することにより、2 歳以上の被験者の治療したすべての MC 病変に対して 21 日毎に 1 回、最大 4 回 VP-102 を塗布した場合の安全性を評価する。
- 治療した MC 病変の消失又は減少をベースラインと比較して評価することにより、VP-102 の MC 病変に対する有効性を評価する。
- CDLQI を評価することにより、被験者の QOL に対する VP-102 の治療による影響を評価する。

(5) 開発フェーズ

第 II 相

(6) 治験方法

VP-102-103 試験は、MC 病変を有する 2 歳以上の被験者を対象に 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。VP-102-103 試験には、Exposure Treatment Group の適格基準を満たし、治験実施計画書の Exposure Treatment Group の採血に関する規定をすべて完了した被験者 16 名を確保するために、最大 40 例を組み入れることとした。Exposure Treatment Group の適格基準の MC 病変数に満たない被験者で、その他の適格基準をすべて満たしていた場合は、Standard Treatment group に登録した。Exposure Treatment Group のプロセスを完了した被験者は 16 例を超えることなく、Standard Treatment Group には 16 例が登録された。被験者の補充は 8 名まで追加可能とした。Exposure Treatment Group には、2～5 歳の年齢の被験者を少なくとも 3 例登録することとした。すべての被験者に、0.7%カンタリジンを含有する VP-102 を 21 日毎に MC 病変に塗布し、最大 4 回の来院又は完全に消失するまで塗布をした。Exposure Treatment Group では、全身曝露を評価するための採血を、Day 1 の治験薬塗布前、塗布 2 時間（±30 分）後、6 時間（±1 時間）後及び 24 時間（±3 時間）後に行った。皮

膚科学的検査は、MC 病変数のカウントと合わせて資格を有する治験担当医師が各来院時に実施した。CDLQI 評価は、各来院時の VP-102 の塗布前、及び治験終了時（End of Study、以下「EOS」）の来院時に実施した。各 Treatment Visit の来院時及び EOS 来院時に、治験担当医師又は訓練を受けた試験チームのメンバーが LSR の評価を実施した。各治療後に、Patient Evaluation of Response to Investigational Treatment（以下「PERIT」）フォームを用いて、患者又は親／保護者が評価を行い提出した。このフォームは、治験薬の塗布から約 24 時間後に、Exposure Treatment Group で採血に参加している患者は自宅又は実施医療機関において記入した。各治療日の翌日に、治験担当医師又は指名された試験チームのメンバーが follow-up phone call を行い、親／保護者に質問して懸念事項を報告してもらう形式で行われ、治験薬の除去を確認し、PERIT 評価の完了についても確認した。有害事象及び LSR は、各来院時に評価した。

各被験者は、以下のとおり治療と評価を行った。

- スクリーニング期間（初回塗布前 14 日以内）
- Standard Treatment Group（Day 1）
  - 塗布前：皮膚科学的検査
  - LSR 及び CDLQI の評価
  - VP-102 の塗布
  - 塗布約 24 時間後の治験薬の除去及び PERIT の評価
- Exposure Treatment Group（Day 1）
  - 塗布前：皮膚科学的検査及び採血
  - LSR 及び CDLQI の評価
  - VP-102 の塗布
  - 塗布 2 時間（±30 分）後：採血
  - 塗布 6 時間（±1 時間）後：採血
  - 塗布 24 時間（±3 時間）後：採血、治験薬の除去及び PERIT の評価
- 安全性及び有効性評価期間 - Standard Treatment Group 及び Exposure Treatment Group（前回の来院から 21 日後を目標にした来院）
  - Treatment 2：皮膚科学的検査／MC 病変数カウント、LSR、CDLQI 評価及び安全性モニタリング評価、治験薬の塗布。塗布 24 時間後に治験薬の除去及び PERIT の評価
  - Treatment 3：皮膚科学的検査／MC 病変数カウント、LSR、CDLQI 評価及び安全性モニタリング評価、治験薬の塗布。塗布 24 時間後に治験薬の除去及び PERIT の評価
  - Treatment 4：皮膚科学的検査／MC 病変数カウント、LSR、CDLQI 評価及び安全性モニタリング評価、治験薬の塗布。塗布 24 時間後に治験薬の除去及び PERIT の評価
  - EOS：皮膚科学的検査／MC 病変数カウント、LSR、CDLQI 評価及び安全性モニタリング評価

薬物濃度測定の方法：血漿は、試験実施基準（Good Laboratory Practice）準拠の第三者機関により、バリデーションされたガスクロマトグラフィー／質量分析法を用いて、カンタリジンの有無を検討した。分析単位は ng/mL で、血漿中のカンタリジンの LLOQ は 2.500 ng/mL であった。

(7) 被験者数

Exposure Treatment group ですべての採血を完了した被験者 16 名を確保するために、最大 40 例まで組み入れることとした。Exposure Treatment group で採血が完了しなかった被験者は、治療を継続して行い、被験者の交代を行った。Exposure Treatment Group には、2～5 歳の年齢の被験者を少なくとも 3 例登録することとした。

(8) 対象被験者

被験者の選択基準は以下のとおりであった。

1) 2 歳以上、健康な被験者。
2) Day 1 に MC 病変が 1 個から 20 個までの“Exposure Treatment group”の適格基準を満たしていない被験者は“Standard Treatment group”に登録し、治療をした。Day 1 に MC 病変が 21 個以上あった被験者のみ“Exposure Treatment group”に登録し、治療をした。
3) その他の点で医学的に健康であり、臨床的に重大な既往歴がないことを治験担当医師が確認した被験者（活動性アトピー性皮膚炎を有する被験者を登録可能とした）。
4) 治験薬塗布の 4 時間以上前からアルコール基剤の衛生用品及び日焼け止め剤を含むすべての外用剤の投与を控えることができる被験者。アルコール基剤の衛生用品及び日焼け止め剤を含む外用剤は、治験薬の塗布後に使用することができるが、治療を受けた病変部位又はその近傍の使用は避けることができる被験者。
5) 治験薬を除去するまで、水泳、入浴、又は水に長期間浸かることを控えられる被験者。
6) 試験の指示に従う能力を有し、試験の要件をすべて満たす可能性が高い、又は保護者がいる被験者。
7) 治験審査委員会（Institutional Review Board、以下「IRB」）の承認を受けた方法により文書によるアセントが提出できること、及び／又は、IRB の承認を受けた同意書／アセント用紙に署名することにより文書による同意を示すことができる親／保護者がいる被験者。
8) 保護対象保健情報の使用及び開示に関する書面による承諾が得られた被験者。
9) 治療 24 時間後の評価のために、選択したすべての病変の写真を撮影すること、及び／又は写真を携帯又は電子メールで試験チームに送付することに同意した被験者。これらの画像は、治験データ及び／又は市販用の資材の一部として、被験者識別情報を除き、将来の治験の配布資料、研修の目的のため、使用される。

以下に該当する被験者は試験から除外した。

1) 治験の要件又は来院に非協力的と治験担当医師が判断した被験者。
2) 性器部位に MC 病変を有する被験者。
3) 皮膚炎を伴う MC 病変を有する被験者。
4) 全身性の免疫抑制状態にある、又は化学療法や他の非局所免疫抑制薬などの治療を受けている被験者。
5) 過去 14 日以内に、カンタリジン、抗ウイルス薬、レチノイド、摘除、MC 病変の凍結などの伝染性軟属腫の治療歴がある被験者。試験期間中、追加の治療は実施しないこととした。
6) 治験担当医師の判断により、正確な MC 病変数カウントを妨げる、又は有害事象のリス

クを増大させる疾患又は皮膚疾患の既往歴があるとみなされた被験者。

7) 治験担当医師の判断により、被験者の安全性、又はデータの質を損なう臨床的に重大な医学的状態、精神医学的状態、感情的状態又は異常な既往歴又は現病歴があるとみなされた被験者。
8) 治験薬又は関連化合物、又は治験薬の添加物（アセトン、エチルアルコール、ニトロセルロース、ヒマシ油、カンフル、ゲンチアナバイオレット及び安息香酸デナトニウム）に対する過敏症又は特異な反応の既往歴又は現病歴を有する被験者。
9) 治験担当医師の判断により、被験者の治験参加に著しい支障をきたすおそれのある状態、又は状況にあるとみなされた被験者（例えば、スクリーニング前 2 ヵ月以内にアルコール又は薬物乱用を含む急性又は慢性疾患により入院を要した被験者）。
10) 治験薬の初回塗布前 14 日以内に他の治験薬を投与されたことがある被験者。
11) 理由を問わず、スクリーニング前 14 日以内にカンタリジン（外用剤又はホメオパシー製剤）を含有する製品で治療されたことがある被験者。
12) 性的に活発である、性的に活発になった可能性があり、信頼性のある避妊法を使用する意思がない被験者。初潮に達した女性は、スクリーニング及び治験薬塗布前の各来院時に尿妊娠検査で陰性を確認した。
13) 妊娠中又は授乳中の被験者。

(9) 治験使用薬

VP-102 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る（ロット番号 S-4976）。

(10) 治験薬の塗布

治験薬を皮膚に塗布し、溶媒を蒸発させると、薄く、柔軟で、弾力性のあるフィルム（被膜）が後に残る。

(11) 評価項目

主要目的は、MC 病変に VP-102 を単回 24 時間経皮塗布したときの全身曝露の可能性を検討した。

有効性：

治療した MC 病変の完全消失又は減少をベースラインと比較して評価することにより、VP-102 の MC 病変に対する有効性を評価した。加えて CDLQI を評価することにより VP-102 の治療による被験者の QOL に対する影響を評価した。

安全性：

安全性評価として有害事象のモニタリング、LSR、身体所見、併用薬をベースラインと比較した。

(12) 統計及び解析手法

Exposure Treatment Group に参加した被験者からのみ採血をした（Exposure Population）。検体は、初回塗布前（Day 1）及び Day 1 の治験薬塗布 2 時間後、6 時間後及び 24 時間後にのみ採取した。全身曝露は、LLOQ 2.500 ng/mL のバリデーションされた分析法を用いて血漿中のカンタ

リジンの有無を分析し評価した。

被験者の内訳、人口統計学的特性、他の基準値の特性、治験薬の塗布状況は、必要に応じて、表中に治療群ごとに記述統計量を用いて要約した。連続データについては、非欠測値（n）、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値を示し、カテゴリーデータについては、個数とパーセントを示した。収集したすべてのデータは、被験者及び来院ごとの一覧表に示した。

すべての有効性の指標、データは、Intent-to-Treat（以下「ITT」） Population 及び Exposure Population について記述統計量及び／又は個数及びパーセンテージを用いてデータを要約した。

Safety Population の有害事象データは個別に一覧表を作成し、有害事象の発現率は発現頻度順に並べ､治療群別に要約した｡ベースラインから EOS までのバイタルサインの変化を検討した。試験治療下で発現した正常値から異常値への変化を特定した。

表 2.7.6.2-1　VP-102-103 試験：　試験スケジュール

	Screening[a]	**安全性及び有効性評価期間（完全消失まで継続）**				
	Day 1 前 14 日以内	**Treatment 1: Day 1**[b]	**Treatment 2: Day 21**	**Treatment 3: Day 42**[b]	**Treatment. 4: Day 63: EOT**[b]	**End of Study: Day 84: EOS**[c]
同意取得	X					
選択／除外基準 [d]	X	X				
人口統計学的特性 [e]	X					
身長／体重	X					X
関連する病歴（5 年間）	X					
伝染性軟属腫の病歴	X	X				
前治療薬、併用薬	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン（体温、脈拍）[f]	X	X	X	X	X	X
身体所見 [g]	X	X				X
皮膚科学的検査／MC 病変数カウント [h]	X	X	X	X	X	X
LSR 評価 [i]		X	X	X	X	X
CDLQI 評価 [j]	X	X	X	X	X	X
尿妊娠検査 [k]		X	X	X	X	X
写真撮影 [l]		X	X	X	X	X
治験薬の塗布 [m]		X	X	X	X	
PERIT 評価及び写真 [n]		X	X	X	X	
有害事象		X	X	X	X	X
安全性モニタリング質問表			X	X	X	X
Exposure Treatment group の採血 [o]		X				
Patient Take Home Instructions[p]		X	X	X	X	
アプリケーター評価 [q]		X	X	X	X	

CDLQI：children’s dermatology life quality index、EOS：end of study（治験終了時）、EOT：end of treatment（治療終了時）、LSR：local skin reaction（局所皮膚反応）、MC 病変：molluscum contagiosum lesion（伝染性軟属病変）、PERIT：Patient Evaluation of Response to Investigational Treatment

a スクリーニングは、Day 1 の治験薬塗布の 14 日前までに実施した。スクリーニングは、治療 Day 1／治験薬塗布と同じ日に実施してもよいとした。治験に特有の手順を実施する前に、IRB が承認した同意説明文書（Informed Consent Form、以下「ICF」）に署名を取得した。

b 被験者のスケジュールが合わない場合は、治療から 21±4 日以内で日程調整をした。可能であれば、次回の Treatment Visit 又は来院は、前回の来院の日から 21 日後に予定をした。24 時間後のフォローアップは、±3 時間以内に実施した。治験薬は塗布 24 時間後に除去した。

c 治験終了時（Day 84 まで）に、MC 病変が消失していない又は TEAE が回復してないすべての被験者は、治験

担当医師により通常治療を行った。Day 84 までの来院においてすべての MC 病変が消失した被験者は、EOS 来院時に治験に関連するすべての評価を完了し、その後の来院は必要としなかった。Study completion form は、MC 病変が消失した日に記載した。
d 適格基準の確認。
e 人口統計学的特性：生年月日、性別、人種／民族を収集した。
f バイタルサイン（体温、脈拍など）は、スクリーニング及び各治験薬塗布前に測定した。
g 限定した身体所見。必要に応じて、症状又は有害事象を評価する身体所見を実施した。
h 局所病変数カウント（頭部／頚部、胴部、上肢／下肢）を行った。
i LSR の評価は、治験担当医師又は訓練を受けた試験チームのメンバーが、各治療来院時及び EOS 来院時に試験特有の LSR form（VP-102 Skin Assessments）を用いて評価した。
j CDLQI 評価は、治験薬の塗布前及び EOS 来院時に実施した。初回治療が 7 日以内に完了しなかった場合は CDLQI 評価を再度実施した。
k すべての妊娠可能な女性（月経の可能性がある女性）を対象に、治験薬塗布前及び EOS 時に実施した。
l MC 病変の写真は、選択された施設のみで撮影した。
m 重大な水疱形成、重大な疼痛又は TEAE が認められた場合には、塗布 16 時間以前に個々の病変から治験薬を穏やかに除去してもよいとした。その他の残りの問題がない MC 病変については塗布から 24 時間経過するまで治験薬を除去してはならないとした。塗布 24 時間後の PERIT を完了するため、あらゆる努力をすることとした。
n PERIT 評価及び写真は、治験薬投与から約 24 時間後に親／保護者により完了することとした。重大な水疱形成、重大な疼痛又は TEAE が認められた場合には、夜通し塗布が完了する前に個々の病変から治験薬を穏やかに除去してもよいとした。塗布 24 時間後の PERIT を完了するため、あらゆる努力をすることとした。
o Exposure Treatment Group の被験者のみから血液検体を採取した。血液検体は、治験薬の塗布 2 時間後、6 時間後及び 24 時間後に採取した。被験者は、PERIT の評価を行うために 24 時間後に再度施設に来院した。
p 被験者には、予想される LSR と、今後 24 時間から数ヵ月間に予想される事象を記載した「Take-home instructions」を提供した。また、24 時間体制の緊急連絡の電話番号も提供した。次回の来院日時が form に記載されていた。必要な時に使用するため「Take-home instructions」ともに Polysporin を処方した。
q 試験スタッフは、各被験者を治療した後、アプリケーターの動作について評価を行った。
引用元：CTD 5.3.3.2.2 の Table 1

2.7.6.2.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-2 に、人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-3 にそれぞれ示した。

試験全体で計 33 例の被験者が登録され、32 例（97.0%）、Exposure Treatment group 及び Standard Treatment group それぞれ 16 例が試験を完了した。Exposure Treatment group の 1 例は試験を完了せず、初回塗布後、追跡不能となった（2 時間後の採血以降の採血結果なし）。

試験全体の計 33 例の被験者の平均年齢は 6.7 歳（範囲 2～15 歳）であった。Exposure Treatment group（N=17）では、2～5 歳の被験者が 10 例であった。主な被験者は男性（54.5%）、白人（90.9%）、及び非ヒスパニック／ラテン系（93.9%）であった。人口統計学的特性及び他の基準値の特性は、Exposure Treatment group 及び Standard treatment group で類似していた。

ITT Population において、ベースラインの平均 MC 病変数は、Exposure Treatment group で 47.4 個（中央値：35.0、範囲：25～113）、Standard Treatment group で 11.6 個（中央値：13.5、範囲：3～21）であった。

表 2.7.6.2-2　VP-102-103 試験：　被験者の内訳 ― All Subjects

	Exposure Treatment	Standard Treatment	Overall
Number of Enrolled Subjects	17	16	33
ITT Population	17	16	33
Safety Population; n (%)	17 (100.0)	16 (100.0)	33 (100.0)
Exposure Population; n (%)	16 (94.1)	0	16 (48.5)
Subjects Completed the Study; n (%)			
Yes	16 (94.1)	16 (100.0)	32 (97.0)
No	1 (5.9)	0	1 (3.0)
Primary Reason for Early Discontinuation; n (%)			
Lost to Follow-up	1 (5.9)	0	1 (3.0)

ITT：Intent-to-Treat
引用元：CTD 5.3.3.2.2 の Table 14.1.1

表 2.7.6.2-3　VP-102-103 試験：　人口統計学的及び他の基準値の特性 ― Safety Population

	Exposure Treatment (N = 17)	Standard Treatment (N = 16)	Overall (N = 33)
Age (years)			
Mean (S.D.)	6.6 (3.45)	6.8 (3.15)	6.7 (3.26)
Median	5.0	6.0	5.0
Range (Minimum, Maximum)	2, 15	3, 12	2, 15
Gender; n (%)			
Male	10 (58.8)	8 (50.0)	18 (54.5)
Female	7 (41.2)	8 (50.0)	15 (45.5)
Race; n (%)			
White	16 (94.1)	14 (87.5)	30 (90.9)
Black or African American	1 (5.9)	2 (12.5)	3 (9.1)
Ethnicity; n (%)			
Not Hispanic/Latino	17 (100.0)	14 (87.5)	31 (93.9)
Hispanic/Latino	0	2 (12.5)	2 (6.1)
Mean height (cm)	119.6	123.7	121.6
Mean weight (kg)	26.3	27.2	26.7
Mean BMI (kg/m^2)	17.1	17.0	17.0

BMI：body mass index（体格指数）、S.D.：standard deviation（標準偏差）
引用元：CTD 5.3.3.2.2 の Table 14.1.3.2

2.7.6.2.3 治験薬の塗布状況

治験薬の塗布状況を表 2.7.6.2-4 に示した。

試験全体で計 19 例（57.6%）の被験者が 4 回治療を受けた。Exposure Treatment group の大部分の被験者で、治療を必要とする MC 病変の数が多かったことにより、4 回の治療来院が必要であった。試験全体で治療された MC 病変数は 1,902 個であり、そのうち Exposure Treatment group の被験者の病変は 1,553 個（81%超）であった。

表 2.7.6.2-4　VP-102-103 試験：　治験薬の塗布状況 － Safety Population

	Exposure Treatment (N = 17)	Standard Treatment (N = 16)	Overall (N = 33)
Number of Treatment Visits; n (%)			
1	1 (5.9)	3 (18.8)	4 (12.1)
2	1 (5.9)	4 (25.0)	5 (15.2)
3	2 (11.8)	3 (18.8)	5 (15.2)
4	13 (76.5)	6 (37.5)	19 (57.6)
Total Number of Treatment Visits	61	44	105
Number of Lesions Treated			
Mean (S.D.)	91.4 (94.00)	21.8 (16.04)	57.6 (76.05)
Median	62.0	23.0	41.0
Minimum, Maximum	37, 441	3, 52	3, 441
Total Number of Lesions Treated	1553	349	1902

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

2.7.6.2.4 カンタリジンの全身曝露の可能性

ベースラインに MC 病変が 21 個以上認められた被験者（Exposure Population）に VP-102 を単回 24 時間経皮塗布した時のカンタリジンの全身曝露量を測定した。1 例（2 歳、白人男性）の 2 時間後の検体からのみ、LLOQ（2.500 ng/mL）を上回るカンタリジン値（3.391 ng/mL）が検出された。その後の 6 時間後及び 24 時間後の検体では LLOQ を下回っていた。Exposure Population の他の 15 例すべての被験者で、すべての採血時間の検体において LLOQ を下回る結果であった。

2.7.6.2.5 有効性の評価

MC 病変の完全消失が認められた被験者の割合を表 2.7.6.2-5 に示した。

ITT Population において、Day 84（EOS）における MC 病変の完全消失が認められた被験者は、全体で 16 例（48.5%）、Exposure Treatment group で 6 例（35.3%）、Standard Treatment group で 10 例（62.5%）であった。

表 2.7.6.2-5　VP-102-103 試験：　伝染性軟属腫病変の完全消失が認められた被験者の割合 － ITT Population

	Exposure Treatment (N = 17)	Standard Treatment (N = 16)	Overall (N = 33)
Complete clearance reported?; n (%)	6 (35.3)	10 (62.5)	16 (48.5)
Complete clearance reported by; n (%)			
Day 21	0	3 (18.8)	3 (9.1)
Day 42	2 (11.8)	7 (43.8)	9 (27.3)
Day 63	4 (23.5)	9 (56.3)	13 (39.4)
End of Study/Day 84	6 (35.3)	10 (62.5)	16 (48.5)

引用元：CTD 5.3.3.2.2 の Table 14.2.2.1

MC 病変が 90%以上減少した被験者の割合を表 2.7.6.2-6 に示した。

ITT Population において、Day 84（EOS）にベースラインから MC 病変数が 90%以上減少した被験者は、全体で 25 例（75.8%）、Exposure Treatment group で 12 例（70.6%）、Standard Treatment group で 13 例（81.3%）であった。

表 2.7.6.2-6　VP-102-103 試験：　伝染性軟属腫病変が 90%以上減少した被験者の割合

－ ITT Population

	Exposure Treatment (N = 17)	Standard Treatment (N = 16)	Overall (N = 33)
Lesion clearance of at least 90% reported?; n (%)	12 (70.6)	13 (81.3)	25 (75.8)
Lesion clearance of at least 90% reported by; n (%)			
Day 21	0	3 (18.8)	3 (9.1)
Day 42	5 (29.4)	7 (43.8)	12 (36.4)
Day 63	8 (47.1)	10 (62.5)	18 (54.5)
End of Study/Day 84	12 (70.6)	13 (81.3)	25 (75.8)

引用元：CTD 5.3.3.2.2 の Table 14.2.3.1

MC 病変数のベースラインからの変化量（%）を表 2.7.6.2-7 に示した。

ITT Population において、Day 84（EOS）にベースラインからの MC 病変の減少率の中央値は 98.2%であった。すべての被験者で、Day 84（EOS）の MC 病変数は減少していた。

表 2.7.6.2-7　VP-102-103 試験：　伝染性軟属腫病変数のベースラインからの変化量（%）

－ ITT Population

	Exposure Treatment (N = 17)	Standard Treatment (N = 16)	Overall (N = 33)
Day 21			
Mean (S.D.)	–45.8 (29.25)	–55.0 (41.97)	–50.4 (35.89)
Median	–38.1	–64.1	–59.2
Range (Minimum, Maximum)	–84, 12	–100, 67	–100, 67
Day 42			
Mean (S.D.)	–70.1 (30.17)	–73.5 (38.74)	–71.8 (34.20)
Median	–75.5	–86.6	–84.5
Range (Minimum, Maximum)	–100, 9	–100, 33	–100, 33
Day 63			
Mean (S.D.)	–73.2 (41.67)	–80.6 (30.11)	–76.9 (35.96)
Median	–90.7	–100.0	–94.9
Range (Minimum, Maximum)	–100, 47	–100, –17	–100, 47
End of Study/Day 84			
Mean (S.D.)	–87.8 (21.25)	–93.0 (12.93)	–90.4 (17.50)
Median	–93.7	–100.0	–98.2
Range (Minimum, Maximum)	–100, –16	–100, –57	–100, –16

S.D.：standard deviation（標準偏差）

引用元：CTD 5.3.3.2.2 の Table 14.2.4.1

CDLQI の総スコアの推移を表 2.7.6.2-8 に示した。

試験全体で CDLQI の総スコアは、MC 病変が被験者の生活に影響をしていることを示していた。試験期間を通してベースラインからの CDLQI の総スコアの減少が認められた。

表 2.7.6.2-8　VP-102-103 試験：　Children's Dermatology Life Quality Index （CDLQI）の総スコア　－　ITT Population

	Exposure Treatment (N = 17)	Standard Treatment (N = 16)	Overall (N = 33)
Baseline			
Mean (S.D.)	2.71 (2.801)	2.44 (4.115)	2.58 (3.446)
Median	3.00	1.00	1.00
Range (Minimum, Maximum)	0.0, 11.0	0.0, 15.0	0.0, 15.0
Day 21			
Mean (S.D.)	1.81 (1.759)	0.77 (1.166)	1.34 (1.587)
Median	2.00	0.00	1.00
Range (Minimum, Maximum)	0.0, 6.0	0.0, 4.0	0.0, 6.0
Day 42			
Mean (S.D.)	2.07 (2.973)	0.44 (0.527)	1.43 (2.446)
Median	1.00	0.00	1.00
Range (Minimum, Maximum)	0.0, 11.0	0.0, 1.0	0.0, 11.0
Day 63			
Mean (S.D.)	1.00 (2.132)	0.33 (0.516)	0.78 (1.768)
Median	0.00	0.00	0.00
Range (Minimum, Maximum)	0.0, 7.0	0.0, 1.0	0.0, 7.0
End of Study/Day 84			
Mean (S.D.)	0.50 (1.095)	0.25 (0.577)	0.38 (0.871)
Median	0.00	0.00	0.00
Range (Minimum, Maximum)	0.0, 4.0	0.0, 2.0	0.0, 4.0

S.D.：standard deviation（標準偏差）
引用元：CTD 5.3.3.2.2 の Table 14.2.5.1.1

すべての被験者 33 例のうち、31 例の被験者にはベースラインに MC 病変を有していない兄弟姉妹がいたが、試験期間を通して、いずれの兄弟姉妹への MC 病変の拡散の報告はなかった。

2.7.6.2.6 安全性の評価

TEAE の要約を表 2.7.6.2-9、副作用と判定された TEAE の要約を表 2.7.6.2-10 に示した。

試験全体で 29 例（87.9%）の被験者から 88 件の TEAE が報告された。大部分の TEAE は軽度であり、3 例の被験者から中等度の TEAE が報告され、高度の TEAE の報告はなかった。21 例（63.6%）の被験者から、副作用と判定された TEAE が報告され、最も多かったのは LSR（20 例）であった。最も多く報告された LSR は疼痛であり、全体で 18 例（54.5%）、Exposure Treatment group では 10 例（58.8%）、Standard Treatment group では 8 例（50.0%）であった。これらは、一時的で軽度の LSR であり、VP-102 及びカンタリジンの治療製剤による以前の試験の結果から推測されたものであった。試験期間を通して、死亡、重篤な TEAE、試験の中止に至る TEAE は認められなかった。

表 2.7.6.2-9　VP-102-103 試験：　試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の要約

－ Safety Population

	Exposure Treatment (N = 17)	Standard Treatment (N = 16)	Overall (N = 33)
Number of TEAEs Reported	53	35	88
Subjects with at least one TEAE; n (%)	16 (94.1)	13 (81.3)	29 (87.9)
Mild	16 (94.1)	13 (81.3)	29 (87.9)
Moderate	2 (11.8)	1 (6.3)	3 (9.1)
Severe	0	0	0
Subjects with at least one TEAE Related to Study drug; n (%)	13 (76.5)	8 (50.0)	21 (63.6)
Subjects with at least one Local Skin Reaction TEAE; n (%)	12 (70.6)	8 (50.0)	20 (60.6)
Subjects with at least one Serious TEAE	0	0	0
Subjects with at least one TEAE leading to Discontinuation of Study Medication	0	0	0

TEAE：treatment emergent adverse event（試験治療下で発現した有害事象）
引用元：CTD 5.3.3.2.2 の Table 14.3.1.1

表 2.7.6.2-10　VP-102-103 試験：　副作用と判定された有害事象（TEAE）　－ Safety Population

	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

2.7.6.2.7 結論

VP-102 は、小児の集団において安全であり忍容性が良好であることが示された。16 例の被験者において全身曝露が検討され、66 検体中 65 検体（16 例中 15 例）でカンタリジンの濃度は LLOQ 未満であることが示された。伝染性軟属腫を有する小児の被験者に対して VP-102 を最大量局所塗布の条件下において、全身曝露はごく少量であることが確認された。試験全体で 48.5%の被験者（ITT Population）で MC 病変の完全消失が認められ、75.8%の被験者（ITT Population）で MC 病変が 90%以上減少した。ITT Population においてベースラインからの MC 病変の減少率の中央値が試験全体で 98.2%であったことは、VP-102 はこの被験者対象集団における MC 病変数の減少に対し有効であることが示唆された。

2.7.6.3 208-3-1 試験

評価資料

報告書の添付場所：208-3-1 試験（CTD 5.3.5.1.1）

2.7.6.3.1 治験実施計画の概要

(1) 治験の標題

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－

(2) 実施国（施設数）

日本 38 施設

(3) 治験期間

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

(4) 目的

主要目的：

2 歳以上、日本人男女の伝染性軟属腫患者を対象とした、TO-208 を 21 日ごとに 1 回、最大 4 回塗布した際のプラセボに対する優越性の検証

重要な副次目的：

2 歳以上、日本人男女の伝染性軟属腫患者を対象とした、TO-208 を 21 日ごとに 1 回、最大 4 回塗布した際のプラセボに対する有効性の検討

副次目的：

- 2 歳以上、日本人男女の伝染性軟属腫患者を対象とした、TO-208 を 21 日ごとに 1 回、最大 4 回塗布した際のプラセボに対する有効性の検討
- 2 歳以上、日本人男女の伝染性軟属腫患者を対象とした、検証試験（第 1 部）から継続して、TO-208 を更に最大 4 回継続塗布した際の有効性の検討

安全性：

2 歳以上、日本人男女の伝染性軟属腫患者を対象とした、TO-208 又はプラセボを 21 日ごとに 1 回、最大 4 回塗布した際の TO-208 の安全性、また、検証試験（第 1 部）から継続して、TO-208 を更に最大 4 回継続塗布した際の安全性の検討

(5) 開発フェーズ

第 III 相

(6) 治験方法

208-3-1 試験は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継続投与試験（第 2 部）から構成された。208-3-1 試験には 300 例の被験者を登録し、最大 31 施設が参加する予定であった。必要に応じて施設を追加した。

検証試験（第 1 部）では、被験者は、1：1 の割合で TO-208 又はプラセボを塗布された。治験薬は Web 登録システム（Interactive Web Response System）を用いた中央ランダム化により割

り付けられ、割付表は、治験薬割付責任者が封印の上、開鍵時まで厳重に保管された。盲検性は、治験薬割付責任者を除くすべての関係者に対して維持された。

21 日ごとに 1 回、最大 4 回まで、実施医療機関ですべての治療可能な MC 病変（顔面、体幹、背部、腕、脚、手、足、肛門、性器部及び臀部を含む）に、治験薬（TO-208 又はプラセボ）を適量塗布した。Visit 4、5、6 のいずれかに、すべての治療可能な MC 病変が完全消失していることが判明した場合、その Visit で新たな塗布は実施しなかった。

治験担当医師は、Visit 2、4、5、6 の治験薬塗布前及び Visit 7〔1〕又は検証試験中止時に被験者のすべての治療可能な MC 病変（塗布開始後に新たに発現した病変を含める）をカウントした。MC 病変はそれぞれ頭部（顔面を含む）・頚部、胸部・腹部、背部・臀部、陰股部、上肢及び下肢の部位別にカウントした。治療不可能な MC 病変を追跡し、記録した。Visit 4、5、6、7 で、新たに発現した MC 病変が治療不可能な場合は、その病変数を記録した。治療不可能な MC 病変はそれぞれ頭部（顔面を含む）・頚部、及び陰股部の部位別にカウントした。本剤の有効性評価に影響を与える皮膚疾患を調査し、治験継続について検討した。

治験担当医師は、CDLQI 質問票を用いて、被験者の QOL 及び皮膚疾患の影響の尺度を評価した。Visit 2、4、5、6 の治験薬塗布前及び Visit 7〔1〕又は検証試験中止時に被験者、親／保護者が実施した。CDLQI 質問票では特に伝染性軟属腫と関連する回答をすることが求められるため、治験担当医師は、被験者、親／保護者に対して皮膚の状態を評価する際の回答方法を説明し、回答時には、アトピー性皮膚炎等の合併する他の皮膚疾患の影響を無視するように指導した。CDLQI は、実施医療機関でスコア化された。

継続投与試験（第 2 部）では、すべての被験者に TO-208 を塗布した。

21 日ごとに 1 回、検証試験（第 1 部）から継続して更に最大 4 回まで、実施医療機関ですべての治療可能な MC 病変（顔面、体幹、背部、腕、脚、手、足、肛門、性器部及び臀部を含む）に、治験薬（TO-208）を適量塗布した。Visit 9、10、11 のいずれかに、すべての治療可能な MC 病変が完全消失していることが判明した場合、新たな塗布は実施せず、その時点で試験を完了とした。

治験担当医師は、Visit 9、10、11 の治験薬塗布前及び継続投与試験完了若しくは Visit 12 又は継続投与試験中止時に被験者のすべての治療可能な MC 病変（塗布開始後に新たに発現した病変を含める）をカウントした。MC 病変はそれぞれ頭部（顔面を含む）・頚部、胸部・腹部、背部・臀部、陰股部、上肢及び下肢の部位別にカウントした。治療不可能な MC 病変を追跡し、記録した。Visit 9、10、11 で、新たに発現した MC 病変が治療不可能な場合は、その病変数を記録した。治療不可能な MC 病変はそれぞれ頭部（顔面を含む）・頚部、及び陰股部の部位別にカウントした。本剤の有効性評価に影響を与える皮膚疾患を調査し、治験継続について検討した。

治験担当医師は、CDLQI 質問票を用いて、被験者の QOL 及び皮膚疾患の影響の尺度を評価した。Visit 9、10、11 の治験薬塗布前及び継続投与試験完了若しくは Visit 12 又は継続投与試験中止時に被験者、親／保護者が実施した。治験担当医師は、検証試験（第 1 部）と同様に、CDLQI 質問票での皮膚の状態を評価する際の回答方法の説明、回答時の指導をした。CDLQI は、実施

医療機関でスコア化された。

(7) 被験者数

海外第 III 相試験の結果から、TO-208 群の MC 病変が完全消失した被験者の割合を 40%、プラセボ群では 20%と仮定し、両側有意水準 5%、検出力 95%でピアソンのカイ二乗検定により検証するために必要被験者数は 144 例と算出された。脱落を考慮し各群 150 例、合計 300 例と設定した。

(8) 対象被験者

被験者の選択基準は以下のとおりであった。

＜第 1 部＞

1) 同意取得日の満年齢が 2 歳以上、日本人男女の伝染性軟属腫に罹患した患者
2) 治験担当医師が、5 個以上の MC 病変があり、かつすべての MC 病変（非粘膜の性器部位の病変を含む）を治療することが可能と判断し、患者又は親／保護者もすべての MC 病変を治療することに同意する患者
3) 治験担当医師により医学的に重篤であると判断されるような既往歴がなく、伝染性軟属腫以外の合併症が軽度以下及び症状がコントロールされている状態と判断される患者
4) 治験薬塗布前 4 時間以内は日焼け止めを含むすべての外用剤の使用を控えることができる患者
5) 入浴、水泳といった治験薬が洗い流される行為を治験薬が除去されるまで差し控えることができる患者
6) 治験の規定を理解し従うことができる患者又は患者をサポートする親／保護者がいる患者
7) 説明文書を正しく理解し、文書で同意することができる患者。なお、未成年者の場合は代諾者から同意を取得し、可能な限り患者本人からも同意を取得することができる患者
8) 規定来院時に MC 病変の写真撮影をすることに同意することができる患者。なお、未成年者の場合は親／保護者が同意することができる患者（写真撮影を行う実施医療機関のみ）

＜第 2 部＞

1) Visit 7 に規定された調査を実施した後、治験薬を塗布する前に、被験者より継続参加について、再同意を文書で取得できる被験者。なお、未成年者の場合は代諾者からも再同意を取得し、可能な限り被験者本人からも再同意を取得することができる被験者
2) Visit 7 の皮膚検査で治療可能な MC 病変が残存すると診断された被験者

以下に該当する被験者は試験から除外した。

＜第 1 部＞

1) 決められた試験の要件や規定の来院・電話連絡等に協力的ではないと判断された患者
2) 同意取得日前 28 日以内に全身の免疫が抑制されている患者、化学療法又は非局所性の免疫抑制剤等の投与を受けている患者
3) Visit 2 で患者、親／保護者又は治験担当医師が治療を行うべきではない（眼瞼の縁及び粘

膜表面の縁から 10 mm 以内の病変等）と判断する部位に MC 病変が認められる患者

4) Visit 2 で粘膜に MC 病変が認められる患者
5) 同意取得日前 14 日以内に、伝染性軟属腫に対する何らかの治療を受けた患者（伝染性軟属腫に付随する症状・徴候に対する治療は除く）
6) 治験担当医師により、治験に参加することにより MC 病変数を急激に増加させる又は有害事象を引き起こす可能性が高い既往歴又は皮膚疾患を有すると判断された患者
7) 治験担当医師により、患者の安全性又はデータの品質を脅かす危険がある医学的に重大な身体、精神、情緒状態、異常を合併している又は既往歴があると判断された患者
8) 治験薬、治験薬に含まれる成分（アセトン、エチルアルコール、ハイドロプロピルセルロース、ヒマシ油、カンフル及び安息香酸デナトニウム）又は関連した化合物に対して過敏症又は特異な反応が認められる患者
9) 治験の参加自体が重大な状況を引き起こす可能性のある患者
例えば、薬物依存症、アルコール依存症を合併している患者又は既往歴がある患者
10) 同意取得日前 90 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者、若しくは医療機器の治験又は臨床研究に参加した患者
11) 同意取得日前 28 日以内に何らかの理由でカンタリジン含有製剤（局所又は民間療法等）の投与を受けた患者
12) （妊娠可能な女性患者又は妊娠可能な女性パートナーをもつ男性患者の場合）治験期間中に適切な避妊方法（コンドーム、ピル、子宮内避妊用具、子宮内黄体ホルモン放出システム等）で避妊する意志のない患者
13) 妊娠又は授乳中の患者
14) 治験担当医師が、治験への参加が適切でないと判断した患者

＜第 2 部＞

1) 第 1 部で治験を中止した被験者又は重篤な副作用を発現した被験者
2) Visit 7 の皮膚検査で治療不可能病変が認められた被験者
3) その他、治験担当医師が被験者として不適切と判断した被験者

(9) 治験使用薬

TO-208 は、450 μL の 0.7 w/v%カンタリジン（カンタリジン 3.25 mg）をフィルム形成添加剤システム（ガラスアンプルアプリケータ）に入れた、単回使用の製剤である（製造番号　第 1 部 : 208-3-1-A、第 2 部 : 208-3-1-OP1）。プラセボは、原薬であるカンタリジンを含まない TO-208 と同じ処方の製剤である（製造番号　第 1 部 : 208-3-1-A）。

(10) 治験薬の塗布

21 日ごとに 1 回、治験薬を適量（MC 病変 1 個に対して、約 5～10 μL）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した。

(11) 評価項目

有効性：

主要評価項目：

Visit 7 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 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

重要な副次評価項目：

Visit 7 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 以降、新たに発現した治療可能な病変）の減少率

副次評価項目：

＜第 1 部＞

- Visit 6 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 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
- Visit 5 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 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
- Visit 4 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 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
- Visit 7 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 以降、新たに発現した治療可能な病変）の 75%以上の減少を示した被験者の割合
- Visit 7 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 以降、新たに発現した治療可能な病変）の 90%以上の減少を示した被験者の割合
- CDLQI の治験薬塗布開始前から Visit 7 の総スコアの変化量

＜第 2 部＞

- 継続投与試験開始以降の各 Visit における、すべての治療可能な MC 病変（Visit 7 及び Visit 7 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
- 継続投与試験完了時における、すべての治療可能な MC 病変（Visit 7 及び Visit 7 以降、新たに発現した治療可能な病変）の減少率
- 継続投与試験完了時における、すべての治療可能な MC 病変（Visit 7 及び Visit 7 以降、新たに発現した治療可能な病変）の 75%以上の減少を示した被験者の割合
- 継続投与試験完了時における、すべての治療可能な MC 病変（Visit 7 及び Visit 7 以降、新たに発現した治療可能な病変）の 90%以上の減少を示した被験者の割合
- CDLQI の Visit 7 から継続投与試験完了時の総スコアの変化量

安全性：

TO-208 又はプラセボが 1 回以上塗布された被験者において、LSR、自覚症状、他覚所見を含む有害事象

(12) 統計及び解析手法

有効性：

＜第 1 部＞

主要な解析には FAS を用いた。感度分析として、治験実施計画に適合した集団（Per Protocol Set、以下「PPS」）を用いた解析を実施した。FAS は、第 1 部で無作為化されたすべての被験者から構成される集団、PPS は、予定された全 4 回の治験薬塗布（完全消失が認められた Visit は治験薬が塗布されたとみなす）を受け、重大な治験実施計画書違反がなく治験実施計画書に適合した被験者から構成される集団と定義した。

有効性解析に用いた変数のうち、CDLQI 以外の変数は、治療可能な MC 病変の評価に基づく変数であった。治療不可能な MC 病変は解析対象としなかった。

主要評価項目の群間差の検定に、ピアソンのカイ二乗検定を用いた。副次評価項目の二値評価項目についても、同様の方法で解析した。

連続変数の評価項目は、共分散分析（Analysis of Covariance、以下「ANCOVA」）モデルを用いて解析し、検証試験完了時の群間差を検定した。治験薬投与 Visit ごとについても ANCOVA モデルを用いて解析を実施した。ANCOVA モデルでは、独立変数に治療を含めた。共変量としてベースラインの MC 病変数又はベースラインの CDLQI スコアを含めた。

＜全期間（第 1 部及び第 2 部）＞

解析対象集団を有効性解析対象集団とした。有効性解析対象集団は、第 2 部で治験薬（TO-208）が塗布された後、有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された被験者から構成される集団と定義した。

有効性評価項目に対して、塗布群別に記述統計量及びその 95%CI を算出した。

安全性：

＜第 1 部＞、＜全期間（第 1 部及び第 2 部）＞

解析対象集団を安全性解析対象集団とした。第 1 部の安全性解析対象集団は、第 1 部で治験薬が少なくとも 1 回塗布された被験者から構成される集団、全期間（第 1 部及び第 2 部）の安全性解析対象集団は、第 1 部又は第 2 部で治験薬（TO-208）が少なくとも 1 回塗布された被験者から構成される集団と定義した。

有害事象、TEAE 及び副作用の集計及び評価を行った。MedDRA/J 読み替え後の PT と SOC を用いて有害事象、TEAE 及び副作用の発現例数（発現率）を主な指標として安全性の評価を行った。安全性評価項目の計量値は記述統計量を算出し、計数値は分類値を度数集計した。

表 2.7.6.3-1　208-3-1 試験：第 1 部　試験スケジュール

実施項目	Visit 1 スクリーニング[a]	Visit 2 Day 1	Visit 3 24 時間後[c]	7 日後[c] 電話連絡	14 日後[c] 電話連絡	Visit 4[e] Day 22[b]	24 時間後[c] 電話連絡	7 日後[c] 電話連絡	14 日後[c] 電話連絡	Visit 5[e] Day 43[b]	24 時間後[c] 電話連絡	7 日後[c] 電話連絡	14 日後[c] 電話連絡	Visit 6[e] Day 64[b]	24 時間後[c] 電話連絡	7 日後[c] 電話連絡	14 日後[c] 電話連絡	Visit 7〔1〕[de] Day 85[b]	検証試験中止[f]	規定外 Visit[g]
同意説明及び同意取得	X																			
選択／除外基準	X	X																		
被験者背景[h]	X																			
身長	X																			
体重	X																	X	X	
自覚症状、他覚所見	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
既往歴	X	X																		
伝染性軟属腫の既往歴・前治療歴	X	X																		
合併症及び併用薬剤・併用療法	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン		X				X				X				X				X	X	X
MC 病変数カウントを含む皮膚検査		X				X				X				X				X	X	X
CDLQI 評価		X				X				X				X				X	X	
尿妊娠検査[i]		X																		
写真撮影[j]		X	X			X				X				X				X	X	
ERT			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
治験薬の塗布		X				X				X				X						
重要事項説明資料／局所皮膚反応の取り扱い説明書[k]		X				X				X				X						

CDLQI：children’s dermatology life quality index、ERT：evaluation of response to treatment（治療反応評価）、MC 病変：molluscum contagiosum lesion（伝染性軟属腫病変）
a スクリーニングは、Visit 2（Day 1）の 14 日前から行うことができる。スクリーニングと Visit 2 は同日に行うことができる。治験に関連する検査又は調査を実施する

前に、同意を取得する。

b 許容範囲内で日程を調整することができる。Visit 4、5、6 のいずれかに、すべての治療可能な MC 病変が完全消失していることが判明した場合、治験担当医師は治験薬塗布以外のすべての評価を行い、その Visit では新たな塗布は実施しない。

c 初回の治験薬塗布開始日時を起点として 48 時間以内かつ治験薬の除去後に、Visit 2 の 24 時間後の対面による ERT を実施する。Visit 2 の 7 日後及び 14 日後に電話による ERT を実施する。Visit 4、5、6 の 24 時間後、7 日後及び 14 日後に電話による ERT を実施する。なお、治験薬を塗布しなかった場合は、電話による ERT は実施しない。治験担当医師／治験協力者が評価を「ERT 記入用紙」に記録する。

d Visit 7〔1〕は「検証試験完了」となる。

e Visit 7〔1〕より前にすべての治療可能な MC 病変が完全消失した被験者については、安全性のモニタリングを目的として残りのすべての Visit で実施医療機関に来院する必要がある。来院した際は、治験薬塗布以外のすべての評価項目を実施する必要がある。

f 検証試験を中止する場合は実施すること。

g 臨床的に必要な場合には規定外 Visit を実施し、状況に応じて実施項目を行うこと。皮膚検査を実施する場合は、MC 病変数カウントを除く皮膚検査を実施すること。

h 被験者背景：生年月日、性別、人種、及び Fitzpatrick のスキンタイプ分類を収集する。

i 妊娠可能な女性の被験者（月経がみられる女性）を対象に実施する。ただし、初経前であることを確認した場合は、実施しなくてもよい。

j 特定の実施医療機関において、治験担当医師／治験協力者は、無作為化した各被験者を対象として各 Visit で MC 病変の写真を撮影する。

k 治験担当医師／治験協力者は被験者又は親／保護者に Visit 2、4、5、6 で「重要事項説明資料」を、Visit 2 で「局所皮膚反応の取り扱い説明書」を提供し、各 Visit で被験者、親／保護者が正確に理解していること及び「局所皮膚反応の取り扱い説明書」が利用可能であることを確認する。

引用元：CTD 5.3.5.1.1 の表 9-4

表 2.7.6.3-2　208-3-1 試験：第 2 部　試験スケジュール

実施項目	Visit 7〔2〕	Visit 8			Visit 9				Visit 10				Visit 11				Visit 12		
	Day 85 Visit 7〔1〕と同日	24 時間後[a]	7 日後[c]電話連絡	14 日後[c]電話連絡	Day 106[bd]	24 時間後[c]電話連絡	7 日後[c]電話連絡	14 日後[c]電話連絡	Day 127[bd]	24 時間後[c]電話連絡	7 日後[c]電話連絡	14 日後[c]電話連絡	Day 148[bd]	24 時間後[c]電話連絡	7 日後[c]電話連絡	14 日後[c]電話連絡	Day 169[b]若しくは継続投与試験完了[d]	継続投与試験中止[e]	規定外 Visit[f]
同意説明及び同意取得	X																		
選択／除外基準	X																		
体重																	X	X	
自覚症状、他覚所見	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬剤・併用療法	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン					X				X				X				X	X	X
MC 病変数カウントを含む皮膚検査					X				X				X				X	X	X
CDLQI 評価					X				X				X				X	X	
尿妊娠検査[g]	X																		
写真撮影[h]		X			X				X				X				X	X	
ERT		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
治験薬の塗布	X				X				X				X						
重要事項説明資料／局所皮膚反応の取り扱い説明書[i]	X				X				X				X						

CDLQI：children's dermatology life quality index、ERT：evaluation of response to treatment（治療反応評価）、MC 病変：molluscum contagiosum lesion（伝染性軟属腫病変）
a Visit 7〔2〕の治験薬塗布開始日時を起点として 48 時間以内かつ治験薬の除去後に、Visit 7〔2〕の 24 時間後の対面による ERT を実施する。
b 許容範囲内で日程を調整することができる。Visit 9、10、11 のいずれかに、すべての治療可能な MC 病変が完全消失していることが判明した場合、治験担当医師は判明した Visit で試験を完了とし、継続投与試験完了の規定項目を実施する。

c Visit 7〔2〕の 7 日後及び 14 日後に電話による ERT を実施する。Visit 9、10、11 の 24 時間後、7 日後及び 14 日後に電話による ERT を実施する。治験担当医師／治験協力者が評価を「ERT 記入用紙」に記録する。
d 電話による ERT 時に MC 病変の消失を被験者、親／保護者より確認した場合でも次の Visit で治験担当医師がすべての治療可能な MC 病変が完全消失していることを確認し、その Visit で試験を完了とする。
e 継続投与試験を中止する場合は実施すること。
f 臨床的に必要な場合には規定外 Visit を実施し、状況に応じて実施項目を行うこと。皮膚検査を実施する場合は、MC 病変数カウントを除く皮膚検査を実施すること。
g 妊娠可能な女性の被験者（月経がみられる女性）を対象に実施する。ただし、初経前であることを確認した場合は、実施しなくてもよい。
h 特定の実施医療機関において、治験担当医師／治験協力者は、各被験者を対象として各 Visit で MC 病変の写真を撮影する。
i 治験担当医師／治験協力者は被験者又は親／保護者に Visit 7〔2〕、9、10、11 で「重要事項説明資料」を、Visit 7〔2〕で「局所皮膚反応の取り扱い説明書」を提供し、各 Visit で被験者、親／保護者が正確に理解していること及び「局所皮膚反応の取り扱い説明書」が利用可能であることを確認する。
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の表 9-5

2.7.6.3.2 被験者の内訳

208-3-1 試験全体での被験者の内訳を図 2.7.6.3-1 に、第 1 部及び全期間（第 1 部及び第 2 部）の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3-3 及び表 2.7.6.3-4 にそれぞれ示した。

検証試験（第 1 部）では、305 例の被験者から同意を取得した。このうち、組み入れ基準を満たし、除外基準に抵触しなかった 303 例の被験者を TO-208 群又はプラセボ群に 1：1 の割合で無作為に割り付けた。無作為化された TO-208 群の 148 例、プラセボ群の 155 例に塗布を開始した。第 1 部の塗布が完了した被験者は、TO-208 群が 137 例、プラセボ群が 150 例であった。

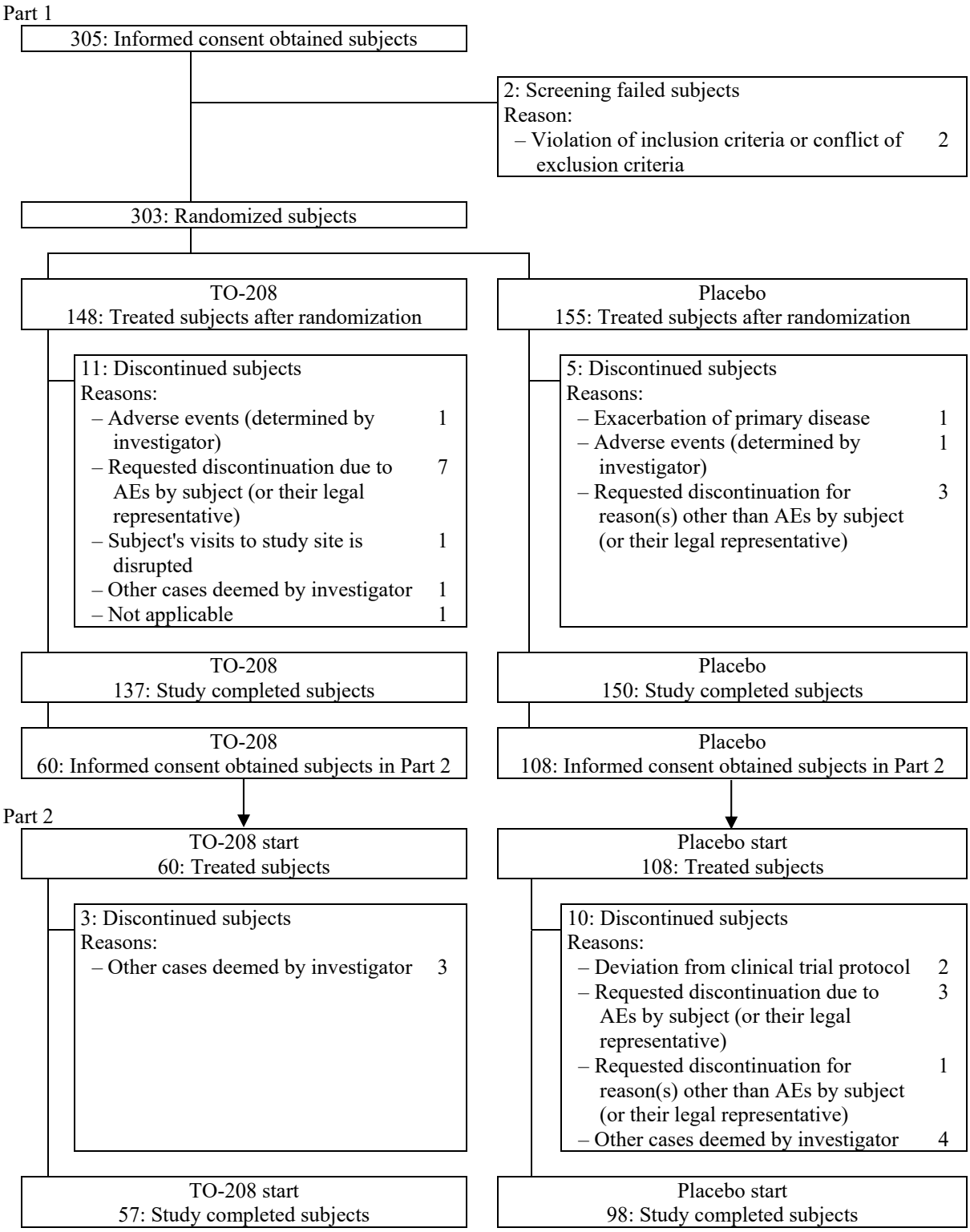
継続投与試験（第 2 部）では、第 1 部を完了した被験者のうち、第 1 部で TO-208 を塗布された TO-208 開始群の 60 例、プラセボを塗布されたプラセボ開始群の 108 例から新たに同意を取得して、第 2 部へ移行した。第 2 部の塗布を完了した被験者は、TO-208 開始群が 57 例、プラセボ開始群が 98 例であった。

第 1 部において、FAS から除外された症例はなく解析対象例数は TO-208 群が 148 例、プラセボ群が 155 例であった。PPS から除外された症例は TO-208 群が 20 例、プラセボ群が 9 例であり、解析対象例数は TO-208 群が 128 例、プラセボ群が 146 例であった。安全性解析対象集団として、TO-208 群に割り付けられた 148 例及びプラセボ群に割り付けられた 155 例が採用された。安全性解析対象集団から除外された被験者はなかった。

第 2 部移行例は TO-208 開始群が 60 例、プラセボ開始群が 108 例であり、第 1 部及び第 2 部を全期間として有効性解析対象集団に全例が採用された。安全性解析対象集団として、第 1 部で TO-208 を塗布された被験者群である TO-208 開始群の 148 例、第 1 部でプラセボが塗布された後、第 2 部で TO-208 の塗布を開始した被験者群であるプラセボ開始群の 108 例が採用された。全期間（第 1 部及び第 2 部）の安全性解析対象集団から除外された被験者はなかった。

第 1 部における安全性解析対象集団の被験者背景において、TO-208 群とプラセボ群の塗布群間の分布に統計学的に有意な差が認められた項目はなかった。性別では男性が TO-208 群で 55.4%（82 / 148 例）、プラセボ群で 52.9%（82 / 155 例）、同意取得時の平均満年齢では TO-208 群が 5.1 歳（範囲 2～37 歳）、プラセボ群が 5.8 歳（範囲 2～71 歳）であった。年齢別では 2～5 歳が TO-208 群で 63.5%（94 / 148 例）、プラセボ群で 63.9%（99 / 155 例）、6～11 歳が TO-208 群で 35.1%（52 / 148 例）、プラセボ群で 32.9%（51 / 155 例）、12 歳以上が TO-208 群で 1.4%（2 / 148 例）、プラセボ群で 3.2%（5 / 155 例）であった。FAS 及び PPS の被験者背景においても、安全性解析対象集団と同様に、塗布群間の分布に統計学的に有意な差が認められた項目はなかった。

全期間（第 1 部及び第 2 部）における安全性解析対象集団の被験者背景において、性別では男性が TO-208 開始群で 55.4%（82 / 148 例）、プラセボ開始群で 56.5%（61 / 108 例）、同意取得時の平均満年齢では TO-208 開始群が 5.1 歳（範囲 2～37 歳）、プラセボ開始群が 5.8 歳（範囲 2～71 歳）であった。年齢別では 2～5 歳が TO-208 開始群で 63.5%（94 / 148 例）、プラセボ開始群で 63.0%（68 / 108 例）、6～11 歳が TO-208 開始群で 35.1%（52 / 148 例）、プラセボ開始群で 34.3%（37 / 108 例）、12 歳以上が TO-208 開始群で 1.4%（2 / 148 例）、プラセボ開始群で 2.8%（3 / 108 例）であった。MC 病変数の平均値（標準偏差）は TO-208 開始群の Visit 2 で 25.7（22.6）個、プラセボ開始群の Visit 7 で 14.5（16.5）個であった。



AE：adverse event（有害事象）
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の図 10-1

図 2.7.6.3-1　208-3-1 試験：被験者の内訳

表 2.7.6.3-3　208-3-1 試験：第 1 部　人口統計学的及び他の基準値の特性

－ 安全性解析対象集団

Item		TO-208 N=148	Placebo N=155	P-value*[1]
Sex	Male	82 (55.4%)	82 (52.9%)	0.662
	Female	66 (44.6%)	73 (47.1%)	-
Age (years old)	Mean ± S.D.	5.1 ± 3.5	5.8 ± 6.9	0.262
	Median [Min, Max]	5.0 [2, 37]	5.0 [2, 71]	-
Category	2-5 years old	94 (63.5%)	99 (63.9%)	0.532
	6-11 years old	52 (35.1%)	51 (32.9%)	-
	>=12 years old	2 (1.4%)	5 (3.2%)	-
Height (cm)	Mean ± S.D.	108.74 ± 15.78	109.90 ± 17.42	0.543
	Median [Min, Max]	107.85 [79.8, 172.5]	107.50 [81.0, 174.4]	-
Weight (kg)	Mean ± S.D.	19.74 ± 8.61	20.56 ± 9.23	0.424
	Median [Min, Max]	17.75 [10.4, 68.8]	17.70 [10.4, 64.2]	-
BMI (kg/m^2)	Mean ± S.D.	16.10 ± 2.13	16.34 ± 2.49	0.367
	Median [Min, Max]	15.80 [12.3, 25.7]	15.80 [12.2, 25.3]	-
Race	Asian	148 (100.0%)	155 (100.0%)	N.C.
	Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
History of MC*[2]	No	130 (87.8%)	138 (89.0%)	0.745
	Yes	18 (12.2%)	17 (11.0%)	-
Use history of cantharidin	No	148 (100.0%)	155 (100.0%)	N.C.
	Yes	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Duration from date of last treatment (day)	Mean ± S.D.	N.C.	N.C.	N.C.
	Median [Min, Max]	N.C.	N.C.	-
Fitzpatrick's skin type class	Type I	0 (0.0%)	1 (0.6%)	N.C.
	Type II	5 (3.4%)	1 (0.6%)	-
	Type III	59 (39.9%)	76 (49.0%)	-
	Type IV	77 (52.0%)	70 (45.2%)	-
	Type V	5 (3.4%)	6 (3.9%)	-
	Type VI	2 (1.4%)	1 (0.6%)	-
	Not done	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Number of MC lesions	1-20	83 (56.1%)	94 (60.6%)	0.581
	21-40	40 (27.0%)	34 (21.9%)	-
	Over 40	25 (16.9%)	27 (17.4%)	-
	Mean ± S.D.	25.7 ± 22.6	24.4 ± 22.0	0.624
	Median [Min, Max]	18.0 [5, 147]	17.0 [5, 136]	-
Onset age of MC (years old)	Mean ± S.D.	4.6 ± 3.6	5.3 ± 7.0	0.262
	Median [Min, Max]	4.0 [0, 37]	4.0 [0, 71]	-
Duration of MC (day)	Mean ± S.D.	119.5 ± 119.2	115.3 ± 150.5	0.794
	Median [Min, Max]	77.0 [0, 532]	79.5 [0, 1504]	-
Medical history	No	39 (26.4%)	48 (31.0%)	0.375
	Yes	109 (73.6%)	107 (69.0%)	-
Treatment history of MC*[3]	No	93 (62.8%)	99 (63.9%)	0.852
	Yes	55 (37.2%)	56 (36.1%)	-

表 2.7.6.3-3　208-3-1 試験：第 1 部　人口統計学的及び他の基準値の特性

－ 安全性解析対象集団（続き）

Item		TO-208 N=148	Placebo N=155	P-value*[1]
Treatment name of MC*[3]	Cantharidin	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
	Anti-virals	1 (0.7%)	2 (1.3%)	-
	Retinoids	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
	Curettage	43 (29.1%)	40 (25.8%)	-
	Freezing	3 (2.0%)	3 (1.9%)	-
	Salicylic acid	0 (0.0%)	1 (0.6%)	-
	Imiquimod	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
	Coix seed	8 (5.4%)	13 (8.4%)	-
	Other	12 (8.1%)	9 (5.8%)	-
Pulse rate (beats/min)	Mean ± S.D.	90.6 ± 14.3	90.1 ± 14.2	0.764
	Median [Min, Max]	90.0 [60, 142]	90.0 [45, 124]	-
Temperature (°C)	Mean ± S.D.	36.67 ± 0.34	36.64 ± 0.33	0.360
	Median [Min, Max]	36.70 [35.5, 37.5]	36.70 [35.5, 37.3]	-
Complications	No	40 (27.0%)	29 (18.7%)	0.084
	Yes	10 8 (73.0%)	126 (81.3%)	-
Complications of atopic dermatitis*[4]	No	127 (85.8%)	125 (80.6%)	0.230
	Yes	21 (14.2%)	30 (19.4%)	-
Complications of active atopic dermatitis*[5]	No	128 (86.5%)	127 (81.9%)	0.278
	Yes	20 (13.5%)	28 (18.1%)	-

Max：maximum（最大値）、MC：molluscum contagiosum（伝染性軟属腫）、Min：minimum（最小値）、N.C.：not calculated（計算せず）、S.D.：standard deviation（標準偏差）

*1 Two-sample t-test for continuous variables, chi-square test for categorical variables.

*2 Excluded the presence of MC to participate in the study.

*3 Included all treatment histories of MC before the enrollment.

*4 Patients with atopic dermatitis (PT code of 10012438) as complications.

*5 Patients with complications of atopic dermatitis and concomitant medications or concomitant therapies at Visit 2 for atopic dermatitis (PT code of 10012438) as complications.

Proportion (%): Analysis populations were used as the denominator.

引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.1.1.4.3

表 2.7.6.3-4　208-3-1 試験：全期間（第 1 部及び第 2 部）　人口統計学的及び他の基準値の特性

－ 安全性解析対象集団

Item		TO-208 start N=148	Placebo start N=108
Sex	Male	82 (55.4%)	61 (56.5%)
	Female	66 (44.6%)	47 (43.5%)
Age (years old)	Mean ± S.D.	5.1 ± 3.5	5.8 ± 6.8
	Median [Min, Max]	5.0 [2, 37]	5.0 [2, 71]
Category	2-5 years old	94 (63.5%)	68 (63.0%)
	6-11 years old	52 (35.1%)	37 (34.3%)
	>=12 years old	2 (1.4%)	3 (2.8%)
Height (cm)	Mean ± S.D.	108.74 ± 15.78	110.46 ± 17.43
	Median [Min, Max]	107.85 [79.8, 172.5]	108.35 [81.0, 174.4]
Weight (kg)	Mean ± S.D.	19.74 ± 8.61	20.49 ± 8.61
	Median [Min, Max]	17.75 [10.4, 68.8]	18.30 [11.0, 59.5]
BMI (kg/m^2)	Mean ± S.D.	16.10 ± 2.13	16.24 ± 2.49
	Median [Min, Max]	15.80 [12.3, 25.7]	15.75 [12.2, 25.3]
Race	Asian	148 (100.0%)	108 (100.0%)
	Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)
History of MC*[1]	No	130 (87.8%)	97 (89.8%)
	Yes	18 (12.2%)	11 (10.2%)
Use history of cantharidin	No	148 (100.0%)	108 (100.0%)
	Yes	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Duration from date of last treatment (day)	Mean ± S.D.	N.C.	N.C.
	Median [Min, Max]	N.C.	N.C.
Fitzpatrick's skin type class	Type I	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	Type II	5 (3.4%)	0 (0.0%)
	Type III	59 (39.9%)	57 (52.8%)
	Type IV	77 (52.0%)	44 (40.7%)
	Type V	5 (3.4%)	5 (4.6%)
	Type VI	2 (1.4%)	1 (0.9%)
	Not done	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of MC lesions*[2]	1-20	83 (56.1%)	85 (78.7%)
	21-40	40 (27.0%)	17 (15.7%)
	Over 40	25 (16.9%)	6 (5.6%)
	Mean ± S.D.	25.7 ± 22.6	14.5 ± 16.5
	Median [Min, Max]	18.0 [5, 147]	9.0 [1, 115]
Onset age of MC (years old)	Mean ± S.D.	4.6 ± 3.6	5.2 ± 7.0
	Median [Min, Max]	4.0 [0, 37]	4.0 [0, 71]
Duration of MC (day)	Mean ± S.D.	119.5 ± 119.2	119.6 ± 168.3
	Median [Min, Max]	77.0 [0, 532]	79.5 [0, 1504]
Medical history	No	39 (26.4%)	33 (30.6%)
	Yes	109 (73.6%)	75 (69.4%)
Treatment history of MC*[3]	No	93 (62.8%)	71 (65.7%)
	Yes	55 (37.2%)	37 (34.3%)

表 2.7.6.3-4　208-3-1 試験：全期間（第 1 部及び第 2 部）　人口統計学的及び他の基準値の特性 － 安全性解析対象集団（続き）

Item		TO-208 start N=148	Placebo start N=108
Treatment name of MC*3	Cantharidin	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Anti-virals	1 (0.7%)	1 (0.9%)
	Retinoids	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Curettage	43 (29.1%)	28 (25.9%)
	Freezing	3 (2.0%)	2 (1.9%)
	Salicylic acid	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Imiquimod	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Coix seed	8 (5.4%)	9 (8.3%)
	Other	12 (8.1%)	6 (5.6%)
Pulse rate (beats/min)	Mean ± S.D.	90.6 ± 14.3	90.1 ± 14.0
	Median [Min, Max]	90.0 [60, 142]	90.0 [52, 124]
Temperature (°C)	Mean ± S.D.	36.67 ± 0.34	36.63 ± 0.31
	Median [Min, Max]	36.70 [35.5, 37.5]	36.70 [35.8, 37.3]
Complications	No	40 (27.0%)	20 (18.5%)
	Yes	108 (73.0%)	88 (81.5%)
Complications of atopic dermatitis*4	No	127 (85.8%)	92 (85.2%)
	Yes	21 (14.2%)	16 (14.8%)
Complications of active atopic dermatitis*5	No	128 (86.5%)	94 (87.0%)
	Yes	20 (13.5%)	14 (13.0%)

Max：maximum（最大値）、MC：molluscum contagiosum（伝染性軟属腫）、Min：minimum（最小値）、N.C.：not calculated（計算せず）、S.D.：standard deviation（標準偏差）
*1 Excluded the presence of MC to participate in the study.
*2 Visit 7 value for placebo start group.
*3 Included all treatment histories of MC before the enrollment.
*4 Patients with atopic dermatitis (PT code of 10012438) as complications.
*5 Patients with complications of atopic dermatitis and concomitant medications or concomitant therapies at Visit 2 for atopic dermatitis (PT code of 10012438) as complications.
Proportion (%): Analysis populations were used as the denominator.
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.1.2.4.1

2.7.6.3.3 治験薬の塗布状況

第 1 部及び全期間（第 1 部及び第 2 部）における治験薬の塗布状況を表 2.7.6.3-5 及び表 2.7.6.3-6 にそれぞれ示した。

第 1 部における MC 病変に対する塗布回数の TO-208 群及びプラセボ群の平均値（標準偏差）は、それぞれ 2.9（1.2）回及び 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。治療期間の TO-208 群及びプラセボ群の平均値（標準偏差）は、それぞれ 6.2（3.6）週及び 7.9（2.8）週であった。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石鹸と水で洗い流すことができるとしたが、TO-208 群及びプラセボ群の早期の洗い流しを行った被験者の割合は、それぞれ 9.5%（14 / 148 例）及び 2.6%（4 / 155 例）であった。

全期間（第 1 部及び第 2 部）における MC 病変に対する塗布回数の TO-208 開始群及びプラセボ開始群の平均値（標準偏差）は、それぞれ 4.0（2.4）回及び 2.6（1.2）回であり、治療期間の TO-208 開始群及びプラセボ開始群の平均値（標準偏差）は、それぞれ 9.9（7.2）週及び 5.1（3.6）週であった。TO-208 開始群で治験薬（TO-208）を 8 回塗布した被験者の割合は 13.5%（20 / 148 例）であった。TO-208 開始群及びプラセボ開始群の早期の洗い流しを行った被験者の割合は、それぞ

れ 9.5%（14 / 148 例）及び 7.4%（8 / 108 例）であった。

表 2.7.6.3-5　208-3-1 試験：第 1 部　治験薬の塗布状況 － 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 2.7.6.3-6　208-3-1 試験：全期間（第 1 部及び第 2 部）　治験薬の塗布状況 － 安全性解析対象集団

		TO-208 start N=148		Placebo start N=108		Total N=256	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of visits treated	1	24	16.2	24	22.2	48	18.8
	2	27	18.2	29	26.9	56	21.9
	3	18	12.2	17	15.7	35	13.7
	4	24	16.2	38	35.2	62	24.2
	5	12	8.1	-	-	12	4.7
	6	13	8.8	-	-	13	5.1
	7	10	6.8	-	-	10	3.9
	8	20	13.5	-	-	20	7.8
Total number of visits treated		596		285		881	
Number of treatments for MC lesions	Mean ± S.D.	4.0 ± 2.4		2.6 ± 1.2		3.4 ± 2.1	
	Median [Min, Max]	4.0 [1, 8]		3.0 [1, 4]		3.0 [1, 8]	
Duration of treatment (weeks)	Mean ± S.D.	9.9 ± 7.2		5.1 ± 3.6		7.9 ± 6.4	
	Median [Min, Max]	9.3 [0, 23]		5.9 [0, 11]		6.6 [0, 23]	
Total number of MC lesions treated		7249		3018		10267	
Study medication removed early (within 24 hours (at least 16 hours))	Yes	14	9.5	8	7.4	22	8.6
	No	134	90.5	100	92.6	234	91.4

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 14.3.2

2.7.6.3.4 有効性の評価

2.7.6.3.4.1 第 1 部

Visit 7 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を表 2.7.6.3-7 に示した。

Visit 7 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 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% CI：41.68, 58.32］、プラセボ群 23.2%（36 / 155 例）［95% CI：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。

表 2.7.6.3-7　208-3-1 試験：第 1 部　Visit 7 における伝染性軟属腫病変の完全消失が認められた被験者の割合 － 最大の解析対象集団（FAS）

TO-208 N=148		Placebo N=155		
Subjects with complete clearance	95% CI*	Subjects with complete clearance	95% CI*1	P-value*2
74 (50.0%)	[41.68, 58.32]	36 (23.2%)	[16.83, 30.68]	< 0.001

CI：confidence interval（信頼区間）
*1 Clopper-Pearson
*2 Chi-square test
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.1.1

Visit 7 における、すべての治療可能な MC 病変のベースラインからの変化率を表 2.7.6.3-8 に示した。

Visit 7 における、すべての治療可能な MC 病変のベースラインからの減少率の平均値（標準偏差）は、FAS による解析において、TO-208 群 87.48（19.59）%、プラセボ群 42.75（65.36）%であり、TO-208 群はプラセボ群と比較して大きく、統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）。

表 2.7.6.3-8　208-3-1 試験：第 1 部　Visit 7 における伝染性軟属腫病変のベースラインからの変化率 － 最大の解析対象集団（FAS）

	TO-208 N=148	Placebo N=155
n	148	155
Mean	–87.48	–42.75
S.D.	19.59	65.36
Median	–100.00	–61.54
Min, Max	–100.0, 5.6	–100.0, 225.0
P-value*	-	< 0.001

Max：maximum（最大値）、Min：minimum（最小値）、S.D.：standard deviation（標準偏差）
* ANCOVA model with number of baseline MC lesions covariate.
Missing values were imputed by last observation carried forward.
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.4.1.1

Visit 4、5、6 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を表 2.7.6.3-9 に、各 Visit における、すべての治療可能な MC 病変の 75%以上の減少を示した被験

者の割合を表 2.7.6.3-10 に、90%以上の減少を示した被験者の割合を表 2.7.6.3-11 にそれぞれ示した。

Visit 4、5、6 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、FAS による解析において、TO-208 群及びプラセボ群でそれぞれ、Visit 4 では 14.2%（21 / 148 例）及び 3.9%（6 / 155 例）、Visit 5 では 31.8%（47 / 148 例）及び 12.9%（20 / 155 例）、Visit 6 では 41.9%（62 / 148 例）及び 20.6%（32 / 155 例）であり、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、統計学的に有意な差が認められた（Visit 4：$p = 0.002$、Visit 5 及び 6：$p < 0.001$）。部分集団解析として年齢別、ベースラインの MC 病変数別、アトピー性皮膚炎の合併例別、治療しているアトピー性皮膚炎の合併例別及び性器部位における罹患率別に区分して検討した結果、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例別及び治療しているアトピー性皮膚炎の合併例別において、全体の結果との差異は認められなかった。ただし、年齢別の 12 歳以上の被験者数が少なく（TO-208 群 : 2 例、プラセボ群 : 5 例）検討が困難であった。また、性器部位における罹患率別ではすべての被験者で年齢が 12 歳未満又はベースラインに陰股部に存在する MC 病変数が全 MC 病変数の 50%未満であり検討できなかった。

Visit 7 における、すべての治療可能な MC 病変の 75%以上の減少を示した被験者の割合は、FAS による解析において、TO-208 群及びプラセボ群でそれぞれ 81.8%（121 / 148 例）及び 40.0%（62 / 155 例）であった。また、すべての治療可能な MC 病変の 90%以上の減少を示した被験者の割合は、TO-208 群及びプラセボ群でそれぞれ 66.2%（98 / 148 例）及び 30.3%（47 / 155 例）であり、75%以上及び 90%以上の減少を示した被験者の割合は、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（いずれも $p < 0.001$）。

表 2.7.6.3-9　208-3-1 試験：第 1 部　Visit 4～6 における伝染性軟属腫病変の完全消失が認められた被験者の割合 － 最大の解析対象集団（FAS）

	TO-208 N=148		Placebo N=155		
Visit	Subjects with complete clearance	95% CI*1	Subjects with complete clearance	95% CI*1	P-value*2
Visit 4/Day 22	21 (14.2%)	[9.00, 20.87]	6 (3.9%)	[1.43, 8.23]	0.002
Visit 5/Day 43	47 (31.8%)	[24.36, 39.91]	20 (12.9%)	[8.06, 19.22]	< 0.001
Visit 6/Day 64	62 (41.9%)	[33.84, 50.27]	32 (20.6%)	[14.57, 27.88]	< 0.001

CI：confidence interval（信頼区間）
*1 Clopper-Pearson
*2 Chi-square test
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.2.1

表 2.7.6.3-10　208-3-1 試験：第 1 部　各 Visit における伝染性軟属腫病変の 75%以上の減少を示した被験者の割合－ 最大の解析対象集団（FAS）

	TO-208 N=148		Placebo N=155		
Visit	Achieved subjects	95% CI*1	Achieved subjects	95% CI*1	P-value*2
Visit 4/Day 22	61 (41.2%)	[33.20, 49.59]	19 (12.3%)	[7.54, 18.48]	< 0.001
Visit 5/Day 43	94 (63.5%)	[55.21, 71.26]	39 (25.2%)	[18.54, 32.75]	< 0.001
Visit 6/Day 64	115 (77.7%)	[70.14, 84.13]	50 (32.3%)	[24.98, 40.23]	< 0.001
Visit 7 (Completed)/Day 85	121 (81.8%)	[74.58, 87.62]	62 (40.0%)	[32.22, 48.17]	< 0.001

CI：confidence interval（信頼区間）
*1 Clopper-Pearson
*2 Chi-square test
Missing values were imputed by last observation carried forward.
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.3.1.1

表 2.7.6.3-11　208-3-1 試験：第 1 部　各 Visit における伝染性軟属腫病変の 90%以上の減少を示した被験者の割合 － 最大の解析対象集団（FAS）

	TO-208 N=148		Placebo N=155		
Visit	Achieved subjects	95% CI*1	Achieved subjects	95% CI*1	P-value*2
Visit 4/Day 22	32 (21.6%)	[15.28, 29.13]	6 (3.9%)	[1.43, 8.23]	< 0.001
Visit 5/Day 43	62 (41.9%)	[33.84, 50.27]	23 (14.8%)	[9.64, 21.43]	< 0.001
Visit 6/Day 64	89 (60.1%)	[51.77, 68.08]	39 (25.2%)	[18.54, 32.75]	< 0.001
Visit 7 (Completed)/Day 85	98 (66.2%)	[57.99, 73.78]	47 (30.3%)	[23.21, 38.21]	< 0.001

CI：confidence interval（信頼区間）
*1 Clopper-Pearson
*2 Chi-square test
Missing values were imputed by last observation carried forward.
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.3.2.1

Visit 7 における、CDLQI の総スコア及びその変化量について、4～16 歳での結果を表 2.7.6.3-12 に示した。

CDLQI の治験薬塗布開始前から Visit 7 の総スコアの変化量の平均値（標準偏差）の場合、FAS による解析において、4～16 歳の TO-208 群及びプラセボ群の平均値はそれぞれ–1.3（2.6）及び– 1.2（2.6）であり、いずれの塗布群においても総スコアは治験薬塗布開始前から有意に減少した（いずれも $p < 0.001$）が、その変化量において塗布群間に有意な差は認められなかった（$p = 0.544$）。全年齢での結果も同様に、いずれの塗布群においても総スコアは治験薬塗布開始前から有意に減少した（いずれも $p < 0.001$）が、その変化量において塗布群間に有意な差は認められなかった（$p = 0.627$）。

表 2.7.6.3-12　208-3-1 試験：第 1 部　Visit 7 における Children's Dermatology Life Quality Index（CDLQI）の総スコア及びその変化量（4～16 歳）　－ 最大の解析対象集団（FAS）

		TO-208 N=100		Placebo N=110	
Visit	Statistic	Total	Change	Total	Change
Visit 2/Day 1	n	100	-	110	-
	Missing(n)	0	-	0	-
	Mean	1.8	-	1.9	-
	S.D.	2.2	-	2.4	-
	Median	1.0	-	1.0	-
	Min, Max	0, 11	-	0, 12	-
Visit 7 (Completed)/Day 85	n	100	100	110	110
	Missing(n)	0	0	0	0
	Mean	0.6	–1.3	0.7	–1.2
	S.D.	1.9	2.6	1.3	2.6
	Median	0.0	–1.0	0.0	–1.0
	Min, Max	0, 18	–11, 11	0, 7	–12, 6
	P-value*[1]	-	< 0.001	-	< 0.001
	P-value*[2]	-	-	-	0.544

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 Paired t-test
*2 ANCOVA model with baseline CDLQI score covariate.
Missing values were imputed by last observation carried forward.
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.7.1.1.1

有効性評価項目に関する解析は感度分析である PPS についても FAS と同様に行った。「CDLQI の総スコア及びその変化量」の FAS 及び PPS による解析結果に違いが認められた。4～16 歳及び全年齢の Visit 7 における CDLQI の総スコアの変化量において、FAS による解析では塗布群間で統計学的に有意な差が認められなかったが、PPS では有意な差が認められた（4～16 歳）又はその傾向が認められた（全年齢）。その理由として、PPS では、予定された全 4 回の治験薬塗布を受けることができなかった被験者を除外したためと考えられた。

その他の FAS 及び PPS による解析の有効性解析結果に違いは認められなかった。

2.7.6.3.4.2 全期間（第 1 部及び第 2 部）

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表 2.7.6.3-13 に、75%以上の減少を示した被験者の割合を表 2.7.6.3-14 に、90%以上の減少を示した被験者の割合を表 2.7.6.3-15 に、ベースラインからの変化率を表 2.7.6.3-16 にそれぞれ示した。

TO-208 開始群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、有効性解析対象集団による解析において、Visit 9（5 回塗布後）で 23.3%（14 / 60 例）、Visit 10（6 回塗布後）で 32.6%（15 / 46 例）、Visit 11（7 回塗布後）で 20.0%（6 / 30 例）、Visit 12（8 回塗布後）で 27.3%（6 / 22 例）であった。Visit 10（6 回塗布後）以降において、Visit 9（5 回塗布後）で得られた 23.3%（14 / 60 例）とほぼ同様の割合であった。第 2 部では、MC 病変の完全消失が認められた被験者はその時点で試験終了となり、各 Visit では被験者数が減少する。被験者数が減少する状況で、MC 病変の完全消失が認められた被験者の割合は、各 Visit において大きく増減することなく一定の値を示し、TO-208 を最大 8 回まで塗布した際の持続的な有効性が確認された。また、継

続投与試験完了時における、すべての治療可能な MC 病変の 75%以上の減少を示した被験者の割合は 90.9%（20 / 22 例）、90%以上の減少を示した被験者の割合は 72.7%（16 / 22 例）、ベースラインからの減少率の平均値（標準偏差）は 86.35（27.34）%であり、それぞれの副次評価項目においても、TO-208 を最大で 8 回まで塗布した際の有効性が確認された。TO-208 開始群では、第 1 部で TO-208 を最大 4 回塗布した際に治療可能な MC 病変が完全消失しなかった被験者においても、塗布を継続し、更に最大 4 回、計 8 回まで塗布した際の有効性の継続が示唆された。

プラセボ開始群では、Visit 9（1 回塗布後）で 18.3%（19 / 104 例）、Visit 10（2 回塗布後）で 32.9%（27 / 82 例）、Visit 11（3 回塗布後）で 29.6%（16 / 54 例）、Visit 12（4 回塗布後）で 44.4%（16 / 36 例）であった。各 Visit で一定の割合で MC 病変の完全消失した被験者が認められ、継続投与試験（第 2 部）においても有効性が確認された。また、継続投与試験完了時における、すべての治療可能な MC 病変の 75%以上の減少を示した被験者の割合は 72.2%（26 / 36 例）、90%以上の減少を示した被験者の割合は 55.6%（20 / 36 例）、ベースラインからの減少率の平均値（標準偏差）は 66.00（100.42）%であり、それぞれの副次評価項目においても、継続投与試験（第 2 部）で有効性が確認された。

表 2.7.6.3-13　208-3-1 試験：全期間（第 1 部及び第 2 部）　伝染性軟属腫病変の完全消失が認められた被験者の割合 － 有効性解析対象集団

	TO-208 start N=60			Placebo start N=108		
Visit	**n*1**	**Subjects with complete clearance**	**95% CI*2**	**n*1**	**Subjects with complete clearance**	**95% CI*2**
Visit 4/Day 22	60	2 (3.3%)	[0.41, 11.53]	-	-	-
Visit 5/Day 43	60	4 (6.7%)	[1.85, 16.20]	-	-	-
Visit 6/Day 64	60	11 (18.3%)	[9.52, 30.44]	-	-	-
Visit 7 (Completed)/Day 85	60	0 (0.0%)	[0.00, 5.96]	108	-	-
Visit 9/Day 106	60	14 (23.3%)	[13.38, 36.04]	104	19 (18.3%)	[11.37, 27.05]
Visit 10/Day 127	46	15 (32.6%)	[19.53, 48.02]	82	27 (32.9%)	[22.94, 44.19]
Visit 11/Day 148	30	6 (20.0%)	[7.71, 38.57]	54	16 (29.6%)	[17.98, 43.61]
Visit 12 (Completed)/Day 169	22	6 (27.3%)	[10.73, 50.22]	36	16 (44.4%)	[27.94, 61.90]

CI：confidence interval（信頼区間）
*1 Number of subjects in each visit.
*2 Clopper-Pearson
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.2.2.1

表 2.7.6.3-14　208-3-1 試験：全期間（第 1 部及び第 2 部）　伝染性軟属腫病変の 75%以上の減少を示した被験者の割合 － 有効性解析対象集団

	TO-208 start N=60			Placebo start N=108		
Visit	**n*1**	**Achieved subjects**	**95% CI*2**	**n*1**	**Achieved subjects**	**95% CI*2**
Visit 4/Day 22	60	11 (18.3%)	[9.52, 30.44]	-	-	-
Visit 5/Day 43	60	23 (38.3%)	[26.07, 51.79]	-	-	-
Visit 6/Day 64	60	35 (58.3%)	[44.88, 70.93]	-	-	-
Visit 7 (Completed)/Day 85	60	38 (63.3%)	[49.90, 75.41]	108	-	-
Visit 9/Day 106	60	44 (73.3%)	[60.34, 83.93]	104	38 (36.5%)	[27.31, 46.55]
Visit 10/Day 127	46	41 (89.1%)	[76.43, 96.38]	82	47 (57.3%)	[45.91, 68.18]
Visit 11/Day 148	30	26 (86.7%)	[69.28, 96.24]	54	31 (57.4%)	[43.21, 70.77]
Visit 12 (Completed)/Day 169	22	20 (90.9%)	[70.84, 98.88]	36	26 (72.2%)	[54.81, 85.80]

CI：confidence interval（信頼区間）
*1 Number of subjects in each visit.
*2 Clopper-Pearson
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.2.2.2.1

表 2.7.6.3-15　208-3-1 試験：全期間（第 1 部及び第 2 部）　伝染性軟属腫病変の 90%以上の減少を示した被験者の割合 － 有効性解析対象集団

	TO-208 start N=60			Placebo start N=108		
Visit	**n*1**	**Achieved subjects**	**95% CI*2**	**n*1**	**Achieved subjects**	**95% CI*2**
Visit 4/Day 22	60	2 (3.3%)	[0.41, 11.53]	-	-	-
Visit 5/Day 43	60	6 (10.0%)	[3.76, 20.51]	-	-	-
Visit 6/Day 64	60	18 (30.0%)	[18.85, 43.21]	-	-	-
Visit 7 (Completed)/Day 85	60	17 (28.3%)	[17.45, 41.44]	108	-	-
Visit 9/Day 106	60	31 (51.7%)	[38.39, 64.77]	104	28 (26.9%)	[18.69, 36.51]
Visit 10/Day 127	46	28 (60.9%)	[45.37, 74.91]	82	33 (40.2%)	[29.56, 51.66]
Visit 11/Day 148	30	19 (63.3%)	[43.86, 80.07]	54	24 (44.4%)	[30.92, 58.60]
Visit 12 (Completed)/Day 169	22	16 (72.7%)	[49.78, 89.27]	36	20 (55.6%)	[38.10, 72.06]

CI：confidence interval（信頼区間）
*1 Number of subjects in each visit.
*2 Clopper-Pearson
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.2.2.2.2

表 2.7.6.3-16　208-3-1 試験：全期間（第 1 部及び第 2 部）　Visit 12 における伝染性軟属腫病変のベースラインからの変化率 － 有効性解析対象集団

	TO-208 start N=60	Placebo start N=108
n	22	36
Mean	–86.35	–66.00
S.D.	27.34	100.42
Median	–93.10	–92.45
Min, Max	–100.0, 28.6	–100.0, 500.0

Max：maximum（最大値）、Min：minimum（最小値）、S.D.：standard deviation（標準偏差）
Subject who continue until Visit 12.
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Table 14.2.2.3

CDLQI の総スコア及びその変化量について、4～16 歳での結果を表 2.7.6.3-17 に示した。

4～16 歳の CDLQI の総スコアは、有効性解析対象集団による解析において、TO-208 開始群では、Visit 4 以降の TO-208 塗布開始前（Visit 2）からの変化量の平均値（標準偏差）は、Visit 4、5、6、7、9、10、11 及び 12 の順にそれぞれ–0.3（1.5）、–0.9（1.5）、–1.0（1.6）、–1.0（1.8）、–1.0（1.7）、–1.5（1.7）、–1.3（2.0）及び–1.6（1.8）であった。プラセボ開始群では、Visit 9 以降の TO-208 塗布開始前（Visit 7）からの変化量の平均値（標準偏差）は、Visit 9、10、11 及び 12 の順にそれぞれ–0.1（1.8）、–0.3（1.8）、–0.4（1.8）及び–0.2（1.8）であった。全年齢の場合も、4～16 歳の結果と同様であった。

表 2.7.6.3-17　208-3-1 試験：全期間（第 1 部及び第 2 部）　Children's Dermatology Life Quality Index（CDLQI）の総スコア及びその変化量（4～16 歳）　－ 有効性解析対象集団

		TO-208 start N=44		Placebo start N=79	
Visit	**Statistic**	**Total**	**Change**	**Total**	**Change**
Visit 2/Day 1	n	44	-	-	-
	Missing(n)	0	-	-	-
	Mean	1.6	-	-	-
	S.D.	1.7	-	-	-
	Median	1.0	-	-	-
	Min, Max	0, 6	-	-	-
Visit 4/Day 22	n	44	44	-	-
	Missing(n)	0	0	-	-
	Mean	1.3	–0.3	-	-
	S.D.	1.6	1.5	-	-
	Median	1.0	0.0	-	-
	Min, Max	0, 6	–3, 4	-	-
Visit 5/Day 43	n	44	44	-	-
	Missing(n)	0	0	-	-
	Mean	0.7	–0.9	-	-
	S.D.	1.0	1.5	-	-
	Median	0.0	–1.0	-	-
	Min, Max	0, 3	–4, 3	-	-
Visit 6/Day 64	n	44	44	-	-
	Missing(n)	0	0	-	-
	Mean	0.7	–1.0	-	-
	S.D.	1.1	1.6	-	-
	Median	0.0	–0.5	-	-
	Min, Max	0, 6	–5, 3	-	-
Visit 7 (Completed)/Day 85	n	44	44	79	-
	Missing(n)	0	0	0	-
	Mean	0.6	–1.0	0.9	-
	S.D.	0.9	1.8	1.4	-
	Median	0.0	–0.5	0.0	-
	Min, Max	0, 3	–6, 2	0, 7	-

表 2.7.6.3-17　208-3-1 試験：全期間（第 1 部及び第 2 部）　Children's Dermatology Life Quality Index（CDLQI）の総スコア及びその変化量（4～16 歳）　－ 有効性解析対象集団（続き）

		TO-208 start N=44		Placebo start N=79	
Visit	**Statistic**	**Total**	**Change**	**Total**	**Change**
Visit 9/Day 106	n	44	44	76	76
	Missing(n)	0	0	3	3
	Mean	0.6	–1.0	0.8	–0.1
	S.D.	1.0	1.7	1.5	1.8
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0
	Min, Max	0, 5	–5, 3	0, 9	–7, 7
Visit 10/Day 127	n	36	36	59	59
	Missing(n)	8	8	20	20
	Mean	0.3	–1.5	0.7	–0.3
	S.D.	0.7	1.7	1.1	1.8
	Median	0.0	–1.0	0.0	0.0
	Min, Max	0, 3	–5, 2	0, 4	–7, 3
Visit 11/Day 148	n	23	23	39	39
	Missing(n)	21	21	40	40
	Mean	0.3	–1.3	0.5	–0.4
	S.D.	0.9	2.0	1.3	1.8
	Median	0.0	–1.0	0.0	0.0
	Min, Max	0, 3	–5, 3	0, 7	–7, 5
Visit 12 (Completed) /Day 169	n	17	17	28	28
	Missing(n)	27	27	51	51
	Mean	0.1	–1.6	0.6	–0.2
	S.D.	0.5	1.8	1.5	1.8
	Median	0.0	–2.0	0.0	0.0
	Min, Max	0, 2	–5, 2	0, 5	–7, 5

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 14.2.2.5.1

2.7.6.3.5 安全性の評価

第 1 部で発現した重篤な TEAE の要約を表 2.7.6.3-18 に、治験薬の塗布中止に至った TEAE の要約を表 2.7.6.3-19 に、治験薬の休薬に至った副作用の要約を表 2.7.6.3-20 に、TO-208 群又はプラセボ群のいずれかで 2%以上に発現した TEAE の要約及び副作用の要約をそれぞれ表 2.7.6.3-21 及び表 2.7.6.3-22 に、全期間（第 1 部及び第 2 部）で TO-208 開始群又はプラセボ開始群のいずれかで 2%以上に発現した TEAE の要約及び副作用の要約をそれぞれ表 2.7.6.3-23 及び表 2.7.6.3-24 に示した。

208-3-1 試験で死亡例はなく、重篤な TEAE 及び他の重要な TEAE の分析から、特段の留意を必要とする事象は示唆されなかった。

第 1 部において、重篤な TEAE は TO-208 群には発現せず、プラセボ群で 2 例に 2 件発現した。いずれも重症度は中等度であり、治療により回復した。また、治験薬の塗布中止に至った TEAE は、TO-208 群で 1 例に 1 件、プラセボ群で 1 例に 1 件発現した。TO-208 群に発現した事象は、副作用と判断され、重症度は軽度であり、治療により回復した。プラセボ群に発現した事象は、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、重症度は中等度であり、治療により回復した。治験薬の休薬に至った副作用は TO-208 群で 3 例に 4 件発現したが、重症度は軽度又は中等度であり、

いずれも治療により回復した。第 2 部においては重篤な TEAE、治験薬の塗布中止に至った TEAE 及び治験薬の休薬に至った副作用の発現は認められなかった。

本剤は水疱を形成する薬剤であり、また、MC 病変の自然治癒過程からも予測されたとおり LSR が高頻度に発現したが、コントロールは可能（転帰は未回復ではあるが、医学的に追跡調査不要及び来院途絶のため不明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）であった。

発現した TEAE の多くが、重症度は軽度又は中等度であり、コントロールは可能（転帰は未回復ではあるが医学的に追跡調査不要及び来院途絶のため不明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）であり、問題となる全身性の TEAE は認められなかった。

TEAE の発現頻度は、塗布開始 3 週までが最も高く、TO-208 開始群では 15 週まで経時的に減少し、15 週超から 18 週までで一旦増加したが、18 週超から 24 週では再び経時的に減少した。

塗布回数の増加による TEAE の発現状況に差異は認められず、最大 8 回塗布においても、忍容性が認められた。

表 2.7.6.3-18　208-3-1 試験：第 1 部　重篤な試験治療下で発現した有害事象（TEAE）
－ 安全性解析対象集団

被験者識別番号 塗布群	年齢・性別 人種	重篤な TEAE	重症度	因果関係	治験薬の 処方変更
[redacted] プラセボ群	[redacted]歳・女 アジア人	ウイルス性胃腸炎	中等度	関連なし	変更せず
[redacted] プラセボ群	[redacted]歳・男 アジア人	意識消失（医師記載用語： 一過性意識消失）	中等度	関連なし	変更せず

TEAE：treatment emergent adverse event（試験治療下で発現した有害事象）
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.4.1.1、Listing 16.2.7.1.2.3

表 2.7.6.3-19　208-3-1 試験：第 1 部　治験薬の塗布中止に至った試験治療下で発現した有害事象（TEAE）　－ 安全性解析対象集団

被験者識別番号 塗布群	年齢・性別 人種	治験薬の塗布中止に至った TEAE	重症度	因果関係	治験薬の処方変更
[redacted] TO-208 群	[redacted]歳・男 アジア人	接触皮膚炎［医師記載用語：接触皮膚炎（右肘）の悪化］	軽度	関連あり	塗布中止
[redacted] プラセボ群	[redacted]歳・女 アジア人	湿疹［医師記載用語： 湿疹（全身）］	中等度	関連なし	塗布中止

TEAE：treatment emergent adverse event（試験治療下で発現した有害事象）
引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.4.1.1、Listing 16.2.7.1.2.4

表 2.7.6.3-20　208-3-1 試験：第 1 部　治験薬の休薬に至った副作用 － 安全性解析対象集団

被験者識別番号 塗布群	年齢・性別 人種	治験薬の休薬に至った副作用	重症度	因果関係	治験薬の処方変更
[redacted] TO-208 群	[redacted]歳・女 アジア人	皮膚感染［医師記載用語： 皮膚感染症（腹部）］	軽度	関連あるか もしれない	休薬； Visit 4
		皮膚感染［医師記載用語： 皮膚感染症（上肢）］	軽度	関連あるか もしれない	休薬； Visit 4
[redacted] TO-208 群	[redacted]歳・男 アジア人	接触皮膚炎［医師記載用語：接 触皮膚炎（右肘）の悪化］	軽度	関連あるか もしれない	休薬； Visit 4
[redacted] TO-208 群	[redacted]歳・女 アジア人	適用部位湿疹［医師記載用語： 急性湿疹（四肢）］	中等度	関連あり	休薬； Visit 4

引用元：CTD 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.4.1.1、Listing 16.2.7.1.2.5

表 2.7.6.3-21　208-3-1 試験：第 1 部　試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現件数、発現例数（発現率 2%以上）　－ 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

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 2.7.6.3-22　208-3-1 試験：第 1 部　副作用の発現件数、発現例数（発現率 2%以上）

－ 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

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 2.7.6.3-23　208-3-1 試験： 全期間（第 1 部及び第 2 部）　試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現件数、発現例数（発現率 2%以上）　－ 安全性解析対象集団

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	TO-208 開始群 N=148			プラセボ開始群 N=108		
	件数	例数	発現率（%）	件数	例数	発現率（%）
全ての TEAE	4786	148	100.0	2207	108	100.0
皮膚および皮下組織障害	3877	148	100.0	1832	108	100.0
適用部位小水疱	915	146	98.6	468	99	91.7
適用部位紅斑	767	133	89.9	366	92	85.2
適用部位痂皮	724	139	93.9	383	92	85.2
適用部位変色	425	92	62.2	180	51	47.2
適用部位そう痒感	390	117	79.1	180	64	59.3
適用部位びらん	290	105	70.9	143	55	50.9
適用部位皮膚剥脱	220	63	42.6	60	28	25.9
適用部位乾燥	28	17	11.5	16	8	7.4
湿疹	24	17	11.5	7	6	5.6
接触皮膚炎	13	12	8.1	2	2	1.9
適用部位瘢痕	13	9	6.1	2	2	1.9
適用部位潰瘍	12	5	3.4	1	1	0.9
汗疹	2	2	1.4	10	3	2.8
皮脂欠乏性湿疹	8	8	5.4	3	3	2.8
そう痒症	6	5	3.4	3	2	1.9
適用部位湿疹	5	4	2.7	1	1	0.9
皮脂欠乏症	3	3	2.0	1	1	0.9
皮膚乾燥	3	3	2.0	0	0	0.0
稗粒腫	3	3	2.0	0	0	0.0
蕁麻疹	3	3	2.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	727	136	91.9	300	83	76.9
適用部位疼痛	566	131	88.5	231	74	68.5
適用部位浮腫	120	40	27.0	46	18	16.7
適用部位腫脹	21	13	8.8	11	7	6.5
節足動物刺傷	7	7	4.7	4	4	3.7
皮膚擦過傷	5	5	3.4	4	3	2.8
感染症および寄生虫症	115	72	48.6	51	39	36.1
上咽頭炎	57	41	27.7	27	22	20.4
COVID-19	14	14	9.5	4	4	3.7
インフルエンザ	12	12	8.1	5	5	4.6
胃腸炎	8	8	5.4	2	2	1.9
結膜炎	3	3	2.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22	11	7.4	5	4	3.7
上気道の炎症	17	7	4.7	5	4	3.7
アレルギー性鼻炎	3	3	2.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	15	12	8.1	4	4	3.7
発熱	12	9	6.1	4	4	3.7
胃腸障害	11	9	6.1	2	2	1.9
下痢	5	3	2.0	1	1	0.9
嘔吐	3	3	2.0	0	0	0.0
免疫系障害	6	3	2.0	1	1	0.9
季節性アレルギー	3	3	2.0	1	1	0.9

表 2.7.6.3-23　208-3-1 試験： 全期間（第 1 部及び第 2 部）　試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現件数、発現例数（発現率 2%以上）　－ 安全性解析対象集団（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	TO-208 開始群 N=148			プラセボ開始群 N=108		
	件数	例数	発現率（%）	件数	例数	発現率（%）
神経系障害	2	2	1.4	4	3	2.8
頭痛	2	2	1.4	4	3	2.8
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）	3	3	2.0	3	3	2.8
皮膚乳頭腫	3	3	2.0	3	3	2.8

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 14.3.2.1.3.1

表 2.7.6.3-24　208-3-1 試験： 全期間（第 1 部及び第 2 部）　副作用の発現件数、発現例数（発現率 2%以上）　－ 安全性解析対象集団

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	TO-208 開始群 N=148			プラセボ開始群 N=108		
	件数	例数	発現率（%）	件数	例数	発現率（%）
全ての副作用	4499	148	100.0	2092	108	100.0
皮膚および皮下組織障害	3787	148	100.0	1801	108	100.0
適用部位小水疱	915	146	98.6	468	99	91.7
適用部位紅斑	766	133	89.9	366	92	85.2
適用部位痂皮	722	139	93.9	383	92	85.2
適用部位変色	425	92	62.2	180	51	47.2
適用部位そう痒感	385	117	79.1	176	63	58.3
適用部位びらん	290	105	70.9	143	55	50.9
適用部位皮膚剥脱	219	63	42.6	60	28	25.9
適用部位乾燥	28	17	11.5	16	8	7.4
適用部位瘢痕	13	9	6.1	2	2	1.9
適用部位潰瘍	12	5	3.4	1	1	0.9
適用部位湿疹	5	4	2.7	1	1	0.9
接触皮膚炎	4	3	2.0	1	1	0.9
傷害、中毒および処置合併症	705	132	89.2	288	82	75.9
適用部位疼痛	565	130	87.8	231	74	68.5
適用部位浮腫	119	40	27.0	46	18	16.7
適用部位腫脹	21	13	8.8	11	7	6.5

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 14.3.2.1.3.2

2.7.6.3.6 結論

208-3-1 試験の結果から、有効性については、主要評価項目である、Visit 7 における、すべての治療可能な MC 病変の完全消失が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較して TO-208 群で有意に高く（$p < 0.001$）、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、MC 病変のベースラインからの減少率も TO-208 群の割合はプ

ラセボ群の割合と比較して有意に大きかった（$p < 0.001$）。第 1 部の各 Visit においても、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、プラセボ群と比較して TO-208 群で有意に高かった（Visit 4：$p = 0.002$、Visit 5 及び 6：$p < 0.001$）。部分集団解析として、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例別及び治療しているアトピー性皮膚炎の合併例別において、全体の結果との差異は認められなかった。また、全期間（第 1 部及び第 2 部）の結果から、TO-208 を最大 8 回まで塗布した際の有効性が確認された。

安全性については、TO-208 で想定される作用機序に基づく LSR 以外に、特段の留意を必要とする事象は示唆されず、最大 8 回塗布においても、忍容性が認められた。

以上の結果から、2 歳以上の伝染性軟属腫患者に対しての TO-208 の有用性が示唆された。

2.7.6.4 VP-102-101 試験

参考資料

報告書の添付場所：VP-102-101 試験（CTD 5.3.5.1.2）

2.7.6.4.1 治験実施計画の概要

(1) 治験の標題

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］の安全性及び有効性を評価するための第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照ピボタル試験

(2) 実施国（施設数）

米国 17 施設

(3) 治験期間

2018 年 3 月 30 日～2018 年 11 月 26 日

(4) 目的

主要目的は、Day 84 の来院時に治療可能なすべての MC 病変の完全消失が認められた被験者の割合を評価することにより、2 歳以上の被験者の治療可能な MC 病変に対して 21 日毎に 1 回、最大 4 回 VP-102 を塗布したときの有効性をプラセボと比較し評価する。

副次目的：

- 治験終了時（EOS）の予測される LSR、身体所見、併用薬を含む有害事象をベースラインと比較して評価することにより、2 歳以上の被験者の治療可能な MC 病変に対して 21 日毎に 1 回、最大 4 回 VP-102 を塗布した場合の安全性と忍容性を評価する。
- Visit 2 の来院時に治療可能なすべての MC 病変の完全消失が認められた被験者の割合を評価することにより、VP-102 の有効性をプラセボと比較し評価する。Visit 3 及び Visit 4 の両時点においても、MC 病変の消失について別々に評価を繰り返す。

(5) 開発フェーズ

第 III 相

(6) 治験方法

VP-102-101 試験は、MC 病変を有する 2 歳以上の被験者を対象に VP-102 の安全性及び有効性を評価する第 III 相無作為化二重盲検プラセボ（基剤）対照ピボタル試験であった。VP-102-101 試験には 250 例の被験者を登録し、最大 15 施設が参加する予定であった。必要に応じて施設を追加した。被験者には、0.7%カンタリジンを含む VP-102 又はプラセボ／基剤を 3：2 の比率で塗布した。MC 病変数カウントは、試験チームの盲検化されたメンバー、盲検化された評価者（Blinded Assessor、以下「BA」）が実施した。BA は、各評価において同一人物である必要はないとした。

皮膚科学的検査は、資格を有する治験担当医師が実施し、LSR の評価を含め Treatment Visit 1、2、3 及び 4 で行った。皮膚科学的検査は、Day 84（EOS）来院時にも実施した。CDLQI 評価は、Treatment Visit 1、2、3 及び 4 の来院時の VP-102 又はプラセボ（治験薬）の塗布前（塗布した場合）、及び EOS 来院時に実施した。さらに、被験者は、Treatment Visit 1 後 48 時間以内（±1

日以内）に来院し、治験担当医師又は訓練を受けた試験チームのメンバーによる塗布 24 時間後の治療反応評価（Evaluation of Response to Treatment、以下「ERT」）を実施した。すべての被験者には、治療可能な MC 病変に治験薬（VP-102 又はプラセボ）を 21 日毎に塗布し、完全に消失するまで、又は最大 4 回塗布した。被験者には、治験期間中に予想される事象のほか、傷のケアに関する推奨事項、医師への連絡を必要とする重要な状況、及び緊急時の連絡先を記載した「Take-home instructions」を提供した。また、Treatment 2～4 回後に被験者／保護者が皮膚反応を ERT により伝えられるように「Local Skin Reaction Guide」を提供し、施設で被験者／保護者に対して詳細に説明した。追加で Treatment 1 の 7 日後と 14 日後に電話による ERT を実施した。その後の Treatment Visit 来院時の追跡は、各治療 24 時間後、7 日後及び 14 日後に電話による ERT を行った。また、各来院時の治験薬塗布前に対面による ERT を実施した。ERT は、試験チームのメンバーが ERT form に記録した。ERT の来院時には BA による評価は実施しなかった。治療が実施されていない場合は、電話による評価を実施しなかった。ERT では、治験薬の除去に関する質問を含め、LSR の重症度、有害事象、併用薬を記録した。被験者及び／又は保護者には、質問及び懸念事項を説明する時間が与えられた。懸念事項及び有害事象を評価し、何らかの有害事象で安全性上の懸念が認められた場合は、unscheduled visit による評価を行った。

各被験者は、以下のとおり治療と評価を行った。

- スクリーニング期間（初回塗布前 14 日以内）
- 安全性評価期間（Treatment Visit 1）
  - 組み入れ基準の適格性確認（皮膚科学的検査／MC 病変数カウント、来院日の確認）
  - MC 病変数カウント及び CDLQI 評価
  - 治験薬の塗布
  - 塗布 24 時間後の治験薬の除去
  - 塗布 24 時間後から 48 時間以内（±1 日）、施設で ERT
  - 塗布 7 日後、14 日後の電話による ERT
- 安全性及び有効性評価期間（前回の来院から 21 日後を目標にした来院）
  - Treatment Visit 2：BA による MC 病変数カウント、皮膚科学的検査、CDLQI 評価、ERT、及び治験薬の塗布（治療可能な MC 病変が残っている場合）
    塗布 24 時間後に治験薬の除去、塗布から 24 時間後、7 日後及び 14 日後に電話による ERT（治療した場合）
  - Treatment Visit 3：BA による MC 病変数カウント、皮膚科学的検査、CDLQI 評価、ERT、及び治験薬の塗布（治療可能な MC 病変が残っている場合）
    塗布 24 時間後に治験薬の除去、塗布から 24 時間後、7 日後及び 14 日後に電話による ERT（治療した場合）
  - Treatment Visit 4：BA による MC 病変数カウント、皮膚科学的検査、CDLQI 評価、ERT、及び治験薬の塗布（治療可能な MC 病変が残っている場合）
    塗布 24 時間後に治験薬の除去、塗布から 24 時間後、7 日後及び 14 日後に電話による ERT（治療した場合）

- EOS（Treatment Visit 4 から 21 日後を目標にした来院）
- BA による MC 病変数カウント、皮膚科学的検査、CDLQI 評価、及び ERT

(7) 被験者数

有意水準 0.05 の両側 Pearson-Chi Square 検定に基づき、250 例（VP-102 塗布群 150 例、プラセボ塗布群 100 例）の被験者数を計画した。これにより、治療による消失率の群間差を検出するにあたって 95%以上の検出力が得られる。主要評価項目の解析には、Pearson-Chi Square 検定を用いた。

(8) 対象被験者

被験者の選択基準は以下のとおりであった。

1) 2 歳以上、健康な被験者。
2) すべての MC 病変を治療することに同意し、医師が最初に存在したすべての MC 病変を治療することが可能と判断した被験者（例えば、眼瞼縁から 10 mm 以内の病変、又は粘膜縁の病変については、安全に治療できることを確認するため、慎重に評価した。非粘膜性陰部病変及び炎症性病変は治療可能とみなした）。
3) その他の点で医学的に健康であり、臨床的に重大な既往歴がないことを治験担当医師が確認した被験者。活動性アトピー性皮膚炎を有する被験者を登録可能とした。
4) 治療当日は、治験薬塗布の 4 時間以上前からアルコール基剤の衛生用品及び日焼け止め剤を含むすべての外用剤の投与を控えることができる被験者。アルコール基剤の衛生用品及び日焼け止め剤を含む外用剤は、治験薬の塗布後に使用することができるが、治療を受けた病変部位の皮膚から 5 cm 以内の使用は避けることができる被験者。
5) 治験薬を除去するまで、水泳、入浴、又は水又は液体に長期間浸かることを控えられる被験者。
6) 試験の指示に従う能力を有する、又はその能力を有する保護者がいる、試験の要件をすべて満たす可能性が高い被験者。
7) IRB の承認を受けた方法により文書による同意説明文書（Informed Consent Form、以下「ICF」）又はアセントが提出できること、及び／又は、IRB の承認を受けた同意書／アセント用紙に署名することにより文書による同意を示すことができる親／保護者がいる被験者。
8) 保護対象保健情報の使用及び開示に関する書面による承諾が得られた被験者。
9) トレーニング、出版、及び将来の市販用の資材に使用するため、すべての来院時に、選択された MC 病変の写真を撮影することに同意した被験者（選択された施設のみ）。写真は、試験チーム以外の者には識別できないものとした。識別可能な特徴が写真に写らないように努めた。

以下に該当する被験者は試験から除外した。

1) 治験の要件又は来院に非協力的と治験担当医師が判断した被験者。
2) 全身性の免疫抑制状態にある、又は化学療法や他の非局所免疫抑制薬などの治療を受けている被験者。

3) ベースラインに、被験者／親／保護者又は医師が治療を望まない解剖学的部位に MC 病変が存在している被験者。
4) 過去 14 日以内に、カンタリジン、抗ウイルス薬、レチノイド、摘除、MC 病変の凍結などの伝染性軟属腫の治療歴がある被験者。試験期間中、追加の治療は実施しないこととした。
5) 治験担当医師の判断により、正確な MC 病変数カウントを妨げる、又は有害事象のリスクを増大させる疾患又は皮膚疾患の既往歴があるとみなされた被験者。
6) 治験担当医師の判断により、被験者の安全性、又はデータの質を損なう臨床的に重大な医学的状態、精神医学的状態、感情的状態又は異常な既往歴又は現病歴があるとみなされた被験者。
7) 治験薬又は関連化合物、又は治験薬の添加物（アセトン、エチルアルコール、ニトロセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒマシ油、カンフル、ゲンチアナバイオレット、安息香酸デナトニウム）に対する過敏症又は特異な反応の既往歴又は現病歴を有する被験者。
8) 治験担当医師の判断により、被験者の治験参加に著しい支障をきたすおそれのある状態、又は状況にあるとみなされた被験者（例えば、スクリーニング前 2 ヵ月以内にアルコール又は薬物乱用を含む急性又は慢性疾患により入院を要した被験者）。
9) 治験薬の初回塗布前 14 日以内に他の治験薬を投与されたことがある被験者。
10) 理由を問わず、スクリーニング前 14 日以内にカンタリジン（外用剤又はホメオパシー製剤）を含有する製品で治療されたことがある被験者。
11) 性的に活発である、性的に活発になった可能性があり、信頼性のある避妊法（例えば、コンドーム及び form、避妊用ピル、子宮内避妊具、避妊パッチ、避妊注射、及び膣リングなどの組み合わせ）を使用する意思がない被験者。膣外射精は許容可能な避妊法とはしなかった。初潮に達した女性は、治験薬塗布前の各来院時に尿妊娠検査で陰性を確認した。
12) 妊娠中又は授乳中の被験者。

(9) 治験使用薬

VP-102 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る（ロット番号 108107172）。

プラセボは、原薬であるカンタリジンを含まない VP-102 と同じ処方の製剤である（ロット番号 108207171）。

(10) 治験薬の塗布

治験薬を皮膚に塗布し、溶媒を蒸発させると、薄く、柔軟で、弾力性のあるフィルム（被膜）が後に残る。

(11) 評価項目

有効性：

主要評価項目：Day 84（EOS）来院時に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。

副次評価項目：

- Day 63 来院時に治療可能なすべての 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。
- Day 42 来院時に治療可能なすべての 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。
- Day 21 来院時に治療可能なすべての 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。

探索的評価項目：

- 4～16 歳の被験者の部分集団における QOL と皮膚疾患の影響を測定するために、EOS 来院時の CDLQI 評価から得られた総スコアのベースラインからの変化量。
- EOS 来院時における治療可能なすべての MC 病変（ベースライン及び新規）のベースラインからの減少率。
- EOS 来院時の治療可能な MC 病変（ベースライン及び新規）数のベースラインからの変化量。
- EOS 来院時に、すべての治療可能な MC 病変（ベースライン及び新規）が 75%以上減少した被験者の割合。
- EOS 来院時に、すべての治療可能な MC 病変（ベースライン及び新規）が 90%以上減少した被験者の割合。
- 被験者の家族における伝染性軟属腫の新規発現を指標とした、被験者の申告による家族への伝播。

安全性：

安全性評価では、有害事象のモニタリング、LSR、身体所見、併用薬をベースラインと比較した。

(12) 統計及び解析手法

特に明記しない限り、統計的検定はいずれも $\alpha = 0.05$ の有意水準で両側検定とした。データの要約には、連続変数については記述統計量（被験者数、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値）、離散変数については頻度と割合を用いて要約した。対応する被験者ごとのデータ一覧表を作成した。

有効性の主要評価項目について Pearson Chi-Square 検定を用いて VP-102 塗布群とプラセボ塗布群を比較した。他の二値の評価項目も、この手法で解析をした。

連続変数の評価項目は、治療を因子とした分散分析モデル、又は治療を因子としベースラインの MC 病変数を共変量とした ANCOVA モデルにより解析した。その他の評価項目の解析の詳細は統計解析計画書に記載した。

LSR を含む有害事象は Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集、以下「MedDRA」）辞書でコード化した。TEAE の発現例数及び発現率は、MedDRA による器官別大分類及び基本語別に集計し、塗布群別に内訳を示した。

表 2.7.6.4-1　VP-102-101 試験：　試験スケジュール

	Screening[a] Day 1 前 14 日以内	Treat. 1: Day 1[b]	24-hour in-person Visit[m]	Day 7 Phone Call[m]	Day 14 Phone Call[m]	Treat. 2: Day 21	24hr Phone Call[m]	Day 7 Phone Call[m]	Day 14 Phone Call[m]	Treat. 3: Day 42[b]	24hr Phone Call[m]	Day 7 Phone Call[m]	Day 14 Phone Call[m]	Treat. 4: Day 63: EOT[b]	24hr Phone Call[m]	Day 7 Phone Call[m]	Day 14 Phone Call[m]	End of Study: Day 84:[c]	Unscheduled Visit[h]
同意取得	X																		
選択／除外基準		X																	
人口統計学的特性[d]	X																		
身長／体重	X																	X	
関連する病歴	X	X																	
伝染性軟属腫の病歴	X	X																	
前治療薬、併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン（体温、脈拍）[e]		X				X				X				X				X	X
身体所見[f]	X																	X	
MC 病変数カウント[g]		X				X				X				X				X	
皮膚科学的検査[g]		X				X				X				X				X	X
CDLQI 評価[i]		X				X				X				X				X	
兄弟姉妹の評価		X				X				X				X				X	
尿妊娠検査[j]		X				X				X				X				X	
写真撮影[k]		X	X			X				X				X				X	
治験薬の塗布[l]		X				X				X				X					
ERT[m]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Take-home instructions、Local Skin Reaction Guide、被験者への教育[n]		X				X				X				X					

CDLQI：children's dermatology life quality index、EOS：end of study（治験終了時）、EOT：end of treatment（治療終了時）、ERT：evaluation of response to treatment（治療反応評価）、LSR：local skin reaction（局所皮膚反応）、MC 病変：molluscum contagiosum lesion（伝染性軟属腫病変）、Treat.：Treatment

a スクリーニングは、Day 1 の治験薬塗布の 14 日前までに実施した。スクリーニングは、治療 Day 1／治験薬塗布と同じ日に実施してもよいとした。治験に特有の手順を実施する前に、IRB が承認した ICF／アセントに署名を取得した。

b 来院スケジュールの許容範囲：被験者のスケジュールが合わない場合は、治療から 21 日後±4 日以内で日程調整をした。可能であれば、次回の Treatment Visit は最後の治療から 21 日後に予定をした。24 時間後の施設への来院は、Treatment 1 の 48 時間以内に実施した。24 時間後の電話連絡は、±4 時間以内に行った。Day 7 及び Day 14 の電話連絡は、±24 時間以内に行った。いずれかの Treatment Visit において、治療可能な MC 病変がすべて消失したことが判明した場合、治験担当医師は安全性及び ERT のみを実施し、追加塗布を実施しなかった。

c Day 84 以前の来院時にすべての MC 病変が消失した被験者は、各来院時に来院し（治療が行われない場合でも）、治験に関連するすべての評価を完了した。安全性評価及び Study completion form は、Day 84（EOS）の来院時に記入した。

d 人口統計学的特性：生年月日、性別、人種／民族を収集した。

e バイタルサイン（体温、脈拍など）は、各治験薬塗布前に測定した。

f 限定した身体所見。必要に応じて、症状又は有害事象を評価する身体所見を実施した。

g 局所病変数カウント（頭部／頚部、胸部／腹部、背部／殿部、陰股部、上肢／下肢）を行った。MC 病変数カウントは、Treatment Visit 2、3、4 及び EOS 来院時に、BA により行われ、皮膚科学的検査及び ERT の前に完了した。BA は各来院時に同じ人物である必要はないとした。

h 臨床的に必要とされる場合（例えば、被験者が TEAE に分類される徴候又は症状を報告し、さらなる評価が必要な場合）には、Unscheduled visit を実施した。

i CDLQI 評価は、治験薬の塗布の有無にかかわらず、各 Treatment Visit 及び治験薬の塗布前に被験者又は保護者が実施した。

j 妊娠可能な女性（月経の可能性がある女性）を対象に、治験薬塗布前及び EOS 時に実施した。

k MC 病変の写真は、無作為化された被験者の来院ごとに、選択された施設の試験チームが撮影した。最も重症度の高い 3 ヵ所の領域の写真撮影を行った。MC 病変が残っていない場合は、MC 病変の有無にかかわらず、EOS まで同じ領域を撮影した。

l 重大な水疱形成、重大な疼痛又は TEAE が認められた場合には、塗布 24 時間後以前に個々の病変から治験薬を穏やかに除去してもよいとした。その他の残りの問題がない MC 病変については 24 時間経過するまで治験薬を除去してはならないとした。

m Treatment 1 の塗布から 48 時間以内（±1 日以内）及び治験薬の除去後に、対面による ERT の 24 時間後の評価を実施した。電話による評価は、Treatment Visit 1 の塗布から 7 日後及び 14 日後に実施した。電話による評価は、Treatment Visit 2、3 及び 4 の 24 時間後、7 日後、14 日後に実施した。直前の来院時に治療を受けなかった被験者については、電話による評価は実施しなかった。評価は、試験チームのメンバーが ERT form に記録した。すべての ERT 安全性評価は、被験者の治験参加中に BA として関わらなかった試験チームの有資格者が実施した。BA は、被験者の最初のスクリーニング及び登録に関わったが、MC 病変数カウント以外の試験に関連した活動には関わらなかった。BA は各来院時に同じ人物である必要はないとした。

n 被験者には、予想される LSR と、今後 24 時間から数ヵ月間に予想される事象を記載した「Take-home instructions」を提供した。また、24 時間体制の緊急連絡の電話番号も提供した。次回の来院及び電話連絡の日時が form に記載されていた。被験者のための「Local Skin Reaction Guide」は、電話によるフォローアップ時に自宅で必要となる資料とともに、被験者／保護者に対して施設で試験チームにより説明が行われた。また、「Take-home instructions」及び「Local Skin Reaction Guide」を提供し、各治験薬塗布後に理解の促進のための説明を行い、資料が手元にあることを確認した。

引用元：CTD 5.3.5.1.2 の Table 1

2.7.6.4.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4-2 に、人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4-3 にそれぞれ示した。

計 265 例の被験者が登録され（Safety Population）、人口統計学的及び他の基準値の特性は、VP-102 塗布群（161 例）とプラセボ塗布群（104 例）の被験者間で類似していた。VP-102 塗布群の平均年齢は 7.5 歳（範囲 2～41 歳）、プラセボ塗布群は 6.3 歳（範囲 2～40 歳）であった。被験者の大半は女性（VP-102 塗布群：53.4%、プラセボ塗布群：56.7%）、白人（VP-102 塗布群：83.9%、プラセボ塗布群：93.3%）、及び非ヒスパニック／ラテン系（VP-102 塗布群：87.0%、プラセボ塗布群：93.3%）であった。登録された被験者のうち、VP-102 塗布群の 150 例（93.8%）、プラセボ塗布群の 100 例（94.3%）が試験を完了した。

ITT Population において、ベースラインの MC 病変数は両群で類似していた。VP-102 塗布群のベースラインの平均 MC 病変数は 22.2 個（中央値：14.0、範囲 1～107）、プラセボ塗布群は 24.8 個（中央値：17.5、範囲 1～110）であった。

表 2.7.6.4-2　VP-102-101 試験：　被験者の内訳 － All Subjects

	VP-102	Placebo
Number of Randomized Subjects	160	106
ITT Population	160	106
Safety Population	161	104
Per Protocol Population; n (%)*1	122 (76.3)	83 (78.3)
Subjects Completed the Study; n (%)		
Yes	150 (93.8)	100 (94.3)
No	10 (6.3)	6 (5.7)
Primary Reason for Early Discontinuation; n (%)		
Withdrawal By Parent/Guardian	7 (4.4)	4 (3.8)
Adverse Event	1 (0.6)	0
Other*2	1 (0.6)	0
Withdrawal By Subject	1 (0.6)	0
Lost to Follow-up	0	2 (1.9)

ITT：Intent-to-Treat

*1 Per Protocol Population includes subjects who received all 4 planned treatments or cleared early, had no major protocol deviations, and did not have one of the exclusion deviations listed in Section 6 of the Statistical Analysis Plan.

*2 Other: Subject 003-0020 was randomized but not treated

引用元：CTD 5.3.5.1.2 の Table 14.1.1

表 2.7.6.4-3　VP-102-101 試験：　人口統計学的及び他の基準値の特性 ― Safety Population

	VP-102 (N = 161)	Placebo (N = 104)
Age (years)		
Mean (S.D.)	7.5 (5.30)	6.3 (4.67)
Median	6.0	5.0
Range (Minimum, Maximum)	2, 41	2, 40
Gender; n (%)		
Female	86 (53.4)	59 (56.7)
Male	75 (46.6)	45 (43.3)
Race; n (%)		
White	135 (83.9)	97 (93.3)
Black or African American	11 (6.8)	4 (3.8)
Other	11 (6.8)	2 (1.9)
Asian	4 (2.5)	1 (1.0)
Ethnicity; n (%)		
Not Hispanic/Latino	140 (87.0)	97 (93.3)
Hispanic/Latino	21 (13.0)	7 (6.7)
Mean height (cm)	125.0	119.1
Mean weight (kg)	29.9	25.8
Mean BMI (kg/m^2)	17.9	17.3

BMI：body mass index（体格指数）、S.D.：standard deviation（標準偏差）
引用元：CTD 5.3.5.1.2 の Table 14.1.3.2

2.7.6.4.3 治験薬の塗布状況

治験薬の塗布状況を表 2.7.6.4-4 に示した。

VP-102 塗布群（54.0%）と比較して、プラセボ塗布群（75.0%）では Treatment Visit の来院が 4 回の割合が高かった。プラセボ塗布群（8,857）では、VP-102 塗布群（7,333）と比較して MC 病変の治療した個数が多かった。

表 2.7.6.4-4　VP-102-101 試験：　治験薬の塗布状況 ― Safety Population

	VP-102 (N = 161)	Placebo (N = 104)
Number of Treatment Visits; n (%)		
1	18 (11.2)	7 (6.7)
2	18 (11.2)	7 (6.7)
3	38 (23.6)	12 (11.5)
4	87 (54.0)	78 (75.0)
Total Number of Treatment Visits	516	369
Number of Lesions Treated		
Mean (S.D.)	45.5 (50.93)	85.2 (99.46)
Median	29.0	53.0
Minimum, Maximum	1, 295	1, 543
Total Number of Lesions Treated	7333	8857
Subject did not wait for 24 hours before washing off; n (%)		
Yes	57 (35.4)	20 (19.2)
No	104 (64.6)	84 (80.8)

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

2.7.6.4.4 有効性の評価

MC 病変の完全消失が認められた被験者の割合を表 2.7.6.4-5 に示した。

VP-102 塗布群では、主要評価項目である Day 84（EOS）の MC 病変の完全消失が認められた被験者の割合において、プラセボ塗布群に対する優越性が検証され（p＜0.0001）、副次評価項目である Day 63（p＝0.0067）、Day 42（p＝0.0152）、Day 21（p＝0.0302）においても統計学的な有意差が示された（ITT Population）。Day 84（EOS）の来院時では、VP-102 塗布群の 74 例（46.3%）及びプラセボ塗布群の 19 例（17.9%）で MC 病変の完全消失が認められた（p＜0.0001）。ITT Population の部分集団における完全消失の解析の結果は、ほとんどの解析で ITT Population の結果とほぼ同様の結果が示された。

表 2.7.6.4-5　VP-102-101 試験：　伝染性軟属腫病変の完全消失が認められた被験者の割合
－ ITT Population

	VP-102 (N = 160)	Placebo (N = 106)	P-value
Complete clearance reported at; n (%)			
Day 21	18 (11.3)	4 (3.8)	0.0302
Day 42	33 (20.6)	10 (9.4)	0.0152
Day 63	51 (31.9)	18 (17.0)	0.0067
End of Study/Day 84	74 (46.3)	19 (17.9)	< 0.0001

引用元：CTD 5.3.5.1.2 の Table 14.2.1.1

MC 病変が 90%以上減少した被験者の割合を表 2.7.6.4-6 に示した。

すべての評価来院時において、VP-102 塗布群の 90%以上減少した被験者の割合は、プラセボ塗布群と比較して統計学的な有意差が認められた（ITT Population）。Day 84（EOS）の来院時において、MC 病変が 90%以上減少した被験者数は VP-102 塗布群で 99 例（61.9%）及びプラセボ塗布群で 28 例（26.4%）であった（p＜0.0001）。VP-102 塗布群の 75%以上減少した被験者の割合は、すべての評価来院時においてプラセボ塗布群と比較して統計学的な有意差が認められた。

表 2.7.6.4-6　VP-102-101 試験：　伝染性軟属腫病変が 90%以上減少した被験者の割合
－ ITT Population

	VP-102 (N = 160)	Placebo (N = 106)	P-value
Lesion clearance of at least 90% reported at; n (%)			
Day 21	23 (14.4)	5 (4.7)	0.0120
Day 42	48 (30.0)	16 (15.1)	0.0054
Day 63	75 (46.9)	23 (21.7)	< 0.0001
End of Study/Day 84	99 (61.9)	28 (26.4)	< 0.0001

引用元：CTD 5.3.5.1.2 の Table 14.2.2.1

MC 病変数のベースラインからの変化量（%）を表 2.7.6.4-7 に示した。

VP-102 の治療効果は治療早期から観察され（ITT Population）、Day 21 の来院時には、VP-102 塗布群の MC 病変数はベースラインからの減少の平均値が 37.7%（減少の中央値：48.6%）であったが、プラセボ塗布群ではベースラインからの減少の平均値は 4.7%（減少の中央値：14.3%）であり、統計学的な有意差が認められた（p＜0.0001）。VP-102 塗布群における MC 病変のベースラインからの減少率の平均値及び中央値は、試験期間中継続して増加し、すべての評価来院時においてプラセボ塗布群に対して統計学的な有意差が認められた。Day 84（EOS）の来院日において、VP-

102 塗布群の MC 病変数のベースラインからの減少率の平均値は VP-102 塗布群で 69.2%（減少の中央値：100.0%）、プラセボ塗布群では 20.0%の増加（減少の中央値：46.2%）であり、統計学的な有意差が認められた（p < 0.0001）。

表 2.7.6.4-7　VP-102-101 試験：　伝染性軟属腫病変数のベースラインからの変化量（%）

－ ITT Population

	VP-102 (N = 160)	Placebo (N = 106)	P-value
Day 21			
Mean (S.D.)	–37.7 (51.24)	–4.7 (70.93)	< 0.0001
Median	–48.6	–14.3	
Range (Minimum, Maximum)	–100, 213	–100, 467	
Day 42			
Mean (S.D.)	–44.5 (90.94)	5.4 (175.56)	0.0017
Median	–74.3	–25.8	
Range (Minimum, Maximum)	–100, 525	–100, 1133	
Day 63			
Mean (S.D.)	–51.4 (118.78)	9.8 (224.77)	0.0025
Median	–88.4	–38.9	
Range (Minimum, Maximum)	–100, 1100	–100, 1433	
End of Study/Day 84			
Mean (S.D.)	–69.2 (98.13)	20.0 (239.72)	< 0.0001
Median	–100.0	–46.2	
Range (Minimum, Maximum)	–100, 1000	–100, 1533	

S.D.：standard deviation（標準偏差）
引用元：CTD 5.3.5.1.2 の Table 14.2.4.1

CDLQI の総スコアの推移を表 2.7.6.4-8 に示した。

試験期間を通じて VP-102 塗布群の被験者では、CDLQI の総スコアのベースラインからの低下が認められた（ITT Population）。Day 84（EOS）の来院時では、プラセボ塗布群に対して統計学的な有意差に近い結果であった（p = 0.0581）。CDLQI スコアの低下は、被験者の QOL に対して有益なことを示している。

表 2.7.6.4-8　VP-102-101 試験：　Children's Dermatology Life Quality Index（CDLQI）の総スコア　－　ITT Population　（All Subjects）

	VP-102 (N = 160)	Placebo (N = 106)	P-value
Baseline			
Mean (S.D.)	2.8 (3.15)	3.4 (3.45)	N/A
Median	2.0	2.0	
Range (Minimum, Maximum)	0, 23	0, 14	
Day 21			
Mean (S.D.)	1.8 (2.83)	2.1 (2.23)	0.6215
Median	1.0	1.0	
Range (Minimum, Maximum)	0, 23	0, 9	
Day 42			
Mean (S.D.)	1.1 (2.32)	1.8 (3.13)	0.2242
Median	0.0	1.0	
Range (Minimum, Maximum)	0, 17	0, 19	
Day 63			
Mean (S.D.)	0.5 (1.30)	1.2 (2.46)	0.0127
Median	0.0	0.0	
Range (Minimum, Maximum)	0, 9	0, 13	
End of Study/Day 84			
Mean (S.D.)	0.5 (1.43)	1.1 (2.38)	0.0581
Median	0.0	0.0	
Range (Minimum, Maximum)	0, 10	0, 14	

S.D.：standard deviation（標準偏差）
引用元：CTD 5.3.5.1.2 の Table 14.2.5.1.2.1

すべての有効性評価項目について、Per Protocol Population の結果は ITT Population の結果と同様であった。VP-102 塗布群の被験者のうち、試験期間中にいずれかの家族に MC 病変の拡大が報告された被験者は比較的少数であり、この差はプラセボ塗布群と比較して統計学的な有意差は認められなかった。

2.7.6.4.5 安全性の評価

TEAE の要約を表 2.7.6.4-9 に、副作用と判定された主な TEAE を表 2.7.6.4-10 に示した。

TEAE は VP-102 塗布群の 159 例（98.8%）及びプラセボ塗布群の 76 例（73.1%）であり、ほとんどの TEAE は軽度又は中等度として報告され、高度の TEAE は VP-102 塗布群では 19 例（11.8%）、プラセボ塗布群では 1 例（1.0%）であった。

副作用と判定された TEAE は、VP-102 塗布群の 158 例（98.1%）及びプラセボ塗布群の 60 例（57.7%）であった。これらは主に LSR であり、治験薬による治療の一環と考えられ、一過性であった。最も高頻度に報告された副作用と判定された LSR は、適用部位小水疱、適用部位疼痛、適用部位そう痒感、適用部位紅斑、及び適用部位痂皮であった。

表 2.7.6.4-9　VP-102-101 試験：　試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の要約

－ Safety Population

	VP-102 (N = 161)	Placebo (N = 104)
Number of TEAEs Reported	2274	514
Subjects with at least one TEAE; n (%)	159 (98.8)	76 (73.1)
Mild	157 (97.5)	66 (63.5)
Moderate	105 (65.2)	41 (39.4)
Severe	19 (11.8)	1 (1.0)
Subjects with at least one TEAE Related to Study drug; n (%)	158 (98.1)	60 (57.7)
Subjects with at least one Local Skin Reaction TEAE; n (%)	158 (98.1)	60 (57.7)
Subjects with at least one Serious TEAE; n (%)	0	1 (1.0)
Subjects with at least one TEAE leading to Discontinuation of Study Medication; n (%)	5 (3.1)	0

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

表 2.7.6.4-10　VP-102-101 試験：　副作用と判定された主な試験治療下で発現した有害事象（TEAE）　－ Safety Population

	VP-102 (N = 161)	Placebo (N = 104)
Number of TEAEs Reported	2274	514
Subjects reporting at least one TEAE; n (%)	159 (98.8)	76 (73.1)
Subjects with at least one TEAE Related to Study drug; n (%)	158 (98.1)	60 (57.7)
TEAEs most frequently reported by relationship; Preferred term; n (%)		
適用部位小水疱		
Related	157 (97.5)	29 (27.9)
Not related	0	0
適用部位疼痛		
Related	110 (68.3)	19 (18.3)
Not related	0	1 (1.0)
適用部位そう痒感		
Related	103 (64.0)	36 (34.6)
Not related	1 (0.6)	2 (1.9)
適用部位紅斑		
Related	67 (41.6)	29 (27.9)
Not related	2 (1.2)	1 (1.0)
適用部位痂皮		
Related	62 (38.5)	23 (22.1)
Not related	0	2 (1.9)

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
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

Day 1、Day 21、Day 42 及び Day 63 の各 Treatment Visit の塗布 24 時間後の ERT では、VP-102 塗布群の被験者のほとんどで適用部位に水疱形成が認められ、プラセボ塗布群の被験者のうち塗布 24 時間後に水疱形成が認められた被験者は比較的少数であった。その後、すべての Treatment

Visit の治療の 7 日後と 14 日後では、水疱形成、疼痛、灼熱感は大きく減少したが、持続性のそう痒症が両群で認められた。

治験期間中の死亡はなかった。重篤な有害事象はプラセボ塗布群の 1 例であった（虫垂炎、治験薬と因果関係なし）。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、5 例（すべて VP-102 塗布群）で認められた。治験薬の投与中止に至った被験者の内訳を表 2.7.6.4-11 に示した。

表 2.7.6.4-11　VP-102-101 試験：　治験薬の投与中止に至った被験者の内訳　－　Safety Population

Treatment group Subject ID	Age, Gender, Race	Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Medication	Severity	Relationship	Action Taken
VP-102 group [redacted]	[redacted] year-old, Female, White	適用部位疼痛	Moderate	Definitely Related	Drug Withdrawn
		適用部位小水疱	Severe	Definitely Related	Drug Withdrawn
VP-102 group [redacted]	[redacted] year-old, Male, White	適用部位小水疱	Moderate	Definitely Related	Drug Withdrawn
VP-102 group [redacted]	[redacted] year-old, Male, White	適用部位小水疱	Moderate	Definitely Related	Drug Withdrawn
VP-102 group [redacted]	[redacted] year-old, Male, White	接触皮膚炎	Moderate	Definitely Related	Drug Withdrawn
VP-102 group [redacted]	[redacted] year-old, Female, White	適用部位疼痛	Severe	Definitely Related	Drug Withdrawn
		適用部位小水疱	Moderate	Definitely Related	Drug Withdrawn

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 Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.2.1、Listing 16.2.7.2.3、12.3.1.3.1 章 Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Medication.

2.7.6.4.6 結論

結論として、VP-102-101 試験の結果から、VP-102 は、2 歳以上の伝染性軟属腫患者の集団において安全であり、忍容性が良好であることが示された。

EOS 来院時にプラセボ塗布群に対して統計学的な有意差が認められた有効性評価項目は、以下のとおりであった。

(1) VP-102 塗布群では MC 病変の完全消失が認められた被験者の割合は 46.3%であった（ITT Population）。
(2) VP-102 塗布群では MC 病変が 90%以上減少した被験者の割合は 61.9%であった（ITT Population）。
(3) VP-102 塗布群では MC 病変数のベースラインからの減少率の中央値が 100.0%であった（ITT Population）。

以上の結果から、VP-102 が伝染性軟属腫の有効な治療法であり、この被験者集団において良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すことが示唆された。

2.7.6.5 VP-102-102 試験

参考資料

報告書の添付場所：VP-102-102 試験（CTD 5.3.5.1.3）

2.7.6.5.1 治験実施計画の概要

(1) 治験の標題

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］の安全性及び有効性を評価するための第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照ピボタル試験

(2) 実施国（施設数）

米国 15 施設

(3) 治験期間

2018 年 2 月 14 日～2018 年 9 月 28 日

(4) 目的

主要目的は、Day 84 の来院時に治療可能なすべての MC 病変の完全消失が認められた被験者の割合を評価することにより、2 歳以上の被験者の治療可能な MC 病変に対して 21 日毎に 1 回、最大 4 回 VP-102 を塗布したときの有効性をプラセボと比較し評価する。

副次目的：

- 治験終了時（EOS）の予測される LSR、身体所見、併用薬を含む有害事象をベースラインと比較して評価することにより、2 歳以上の被験者の治療可能な MC 病変に対して 21 日毎に 1 回、最大 4 回 VP-102 を塗布した場合の安全性と忍容性を評価する。
- Visit 2 の来院時に治療可能なすべての MC 病変の完全消失が認められた被験者の割合を評価することにより、VP-102 の有効性をプラセボと比較し評価する。Visit 3 及び Visit 4 の両時点においても、MC 病変の消失について別々に評価を繰り返す。

(5) 開発フェーズ

第 III 相

(6) 治験方法

VP-102-102 試験は、MC 病変を有する 2 歳以上の被験者を対象に VP-102 の安全性及び有効性を評価する第 III 相無作為化二重盲検プラセボ（基剤）対照ピボタル試験であった。VP-102-102 試験には 250 例の被験者を登録し、最大 15 施設が参加する予定であった。必要に応じて施設を追加した。被験者には、0.7%カンタリジンを含む VP-102 又はプラセボ／基剤を 3：2 の比率で塗布した。MC 病変数カウントは、試験チームの盲検化されたメンバー、BA が実施した。BA は、各評価において同一人物である必要はないとした。

皮膚科学的検査は、資格を有する治験担当医師が実施し、LSR の評価を含め Treatment Visit 1、2、3 及び 4 で行った。皮膚科学的検査は、Day 84（EOS）来院時にも実施した。CDLQI 評価は、Treatment Visit 1、2、3 及び 4 の来院時の VP-102 又はプラセボ（治験薬）の塗布前（塗布した場合）、及び EOS 来院時に実施した。さらに、被験者は、Treatment Visit 1 後 48 時間以内（±1 日以内）に来院し、治験担当医師又は訓練を受けた試験チームのメンバーによる塗布 24 時間後

の ERT を実施した。すべての被験者には、治療可能な MC 病変に治験薬（VP-102 又はプラセボ）を 21 日毎に塗布し、完全に消失するまで、又は最大 4 回塗布した。被験者には、治験期間中に予想される事象のほか、傷のケアに関する推奨事項、医師への連絡を必要とする重要な状況、及び緊急時の連絡先を記載した「Take-home instructions」を提供した。また、Treatment 2～4 回後に被験者／保護者が皮膚反応を ERT により伝えられるように「Local Skin Reaction Guide」を提供し、施設で被験者／保護者に対して詳細に説明した。追加で Treatment 1 の 7 日後と 14 日後に電話による ERT を実施した。その後の Treatment Visit 来院時の追跡は、各治療 24 時間後、7 日後及び 14 日後に電話による ERT を行った。また、各来院時の治験薬塗布前に対面による ERT を実施した。ERT は、試験チームのメンバーが ERT form に記録した。ERT の来院時には BA による評価は実施しなかった。治療が実施されていない場合は、電話による評価を実施しなかった。ERT では、治験薬の除去に関する質問を含め、LSR の重症度、有害事象、併用薬を記録した。被験者及び／又は保護者には、質問及び懸念事項を説明する時間が与えられた。懸念事項及び有害事象を評価し、何らかの有害事象で安全性上の懸念が認められた場合は、unscheduled visit による評価を行った。

各被験者は、以下のとおり治療と評価を行った。

- スクリーニング期間（初回塗布前 14 日以内）
- 安全性評価期間（Treatment Visit 1）
  - 組み入れ基準の適格性確認（皮膚科学的検査／MC 病変数カウント、来院日の確認）
  - MC 病変数カウント及び CDLQI 評価
  - 治験薬の塗布
  - 塗布 24 時間後の治験薬の除去
  - 塗布 24 時間後から 48 時間以内（±1 日）、施設で ERT
  - 塗布 7 日後、14 日後の電話による ERT
- 安全性及び有効性評価期間（前回の来院から 21 日後を目標にした来院）
  - Treatment Visit 2 : BA による MC 病変数カウント、皮膚科学的検査、CDLQI 評価、ERT、及び治験薬の塗布（治療可能な MC 病変が残っている場合）
    塗布 24 時間後に治験薬の除去、塗布から 24 時間後、7 日後及び 14 日後に電話による ERT（治療した場合）
  - Treatment Visit 3 : BA による MC 病変数カウント、皮膚科学的検査、CDLQI 評価、ERT、及び治験薬の塗布（治療可能な MC 病変が残っている場合）
    塗布 24 時間後に治験薬の除去、塗布から 24 時間後、7 日後及び 14 日後に電話による ERT（治療した場合）
  - Treatment Visit 4 : BA による MC 病変数カウント、皮膚科学的検査、CDLQI 評価、ERT、及び治験薬の塗布（治療可能な MC 病変が残っている場合）
    塗布 24 時間後に治験薬の除去、塗布から 24 時間後、7 日後及び 14 日後に電話による ERT（治療した場合）
- EOS（Treatment Visit 4 から 21 日後を目標にした来院）

• BA による MC 病変数カウント、皮膚科学的検査、CDLQI 評価、及び ERT

(7) 被験者数

有意水準 0.05 の両側 Pearson-Chi Square 検定に基づき、250 例（VP-102 塗布群 150 例、プラセボ塗布群 100 例）の被験者数を計画した。これにより、治療による消失率の群間差を検出するにあたって 95%以上の検出力が得られる。主要評価項目の解析には、Pearson-Chi Square 検定を用いた。

(8) 対象被験者

被験者の選択基準は以下のとおりであった。

1) 2 歳以上、健康な被験者。
2) すべての MC 病変を治療することに同意し、医師が最初に存在したすべての MC 病変を治療することが可能と判断した被験者（例えば、眼瞼縁から 10 mm 以内の病変、又は粘膜縁の病変については、安全に治療できることを確認するため、慎重に評価した。非粘膜性陰部病変及び炎症性病変は治療可能とみなした）。
3) その他の点で医学的に健康であり、臨床的に重大な既往歴がないことを治験担当医師が確認した被験者。活動性アトピー性皮膚炎を有する被験者を登録可能とした。
4) 治療当日は、治験薬塗布の 4 時間以上前からアルコール基剤の衛生用品及び日焼け止め剤を含むすべての外用剤の投与を控えることができる被験者。アルコール基剤の衛生用品及び日焼け止め剤を含む外用剤は、治験薬の塗布後に使用することができるが、治療を受けた病変部位の皮膚から 5 cm 以内の使用は避けることができる被験者。
5) 治験薬を除去するまで、水泳、入浴、又は水又は液体に長期間浸かることを控えられる被験者。
6) 試験の指示に従う能力を有する、又はその能力を有する保護者がいる、試験の要件をすべて満たす可能性が高い被験者。
7) IRB の承認を受けた方法により文書による ICF 又はアセントが提出できること、及び／又は、IRB の承認を受けた同意書／アセント用紙に署名することにより文書による同意を示すことができる親／保護者がいる被験者。
8) 保護対象保健情報の使用及び開示に関する書面による承諾が得られた被験者。
9) トレーニング、出版、及び将来の市販用の資材に使用するため、すべての来院時に、選択された MC 病変の写真を撮影することに同意した被験者（選択された施設のみ）。写真は、試験チーム以外の者には識別できないものとした。識別可能な特徴が写真に写らないように努めた。

以下に該当する被験者は試験から除外した。

1) 治験の要件又は来院に非協力的と治験担当医師が判断した被験者。
2) 全身性の免疫抑制状態にある、又は化学療法や他の非局所免疫抑制薬などの治療を受けている被験者。
3) ベースラインに、被験者／親／保護者又は医師が治療を望まない解剖学的部位に MC 病変が存在している被験者。

4) 過去 14 日以内に、カンタリジン、抗ウイルス薬、レチノイド、摘除、MC 病変の凍結などの伝染性軟属腫の治療歴がある被験者。試験期間中、追加の治療は実施しないこととした。
5) 治験担当医師の判断により、正確な MC 病変数カウントを妨げる、又は有害事象のリスクを増大させる疾患又は皮膚疾患の既往歴があるとみなされた被験者。
6) 治験担当医師の判断により、被験者の安全性、又はデータの質を損なう臨床的に重大な医学的状態、精神医学的状態、感情的状態又は異常な既往歴又は現病歴があるとみなされた被験者。
7) 治験薬又は関連化合物、又は治験薬の添加物（アセトン、エチルアルコール、ニトロセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒマシ油、カンフル、ゲンチアナバイオレット、安息香酸デナトニウム）に対する過敏症又は特異な反応の既往歴又は現病歴を有する被験者。
8) 治験担当医師の判断により、被験者の治験参加に著しい支障をきたすおそれのある状態、又は状況にあるとみなされた被験者（例えば、スクリーニング前 2 ヵ月以内にアルコール又は薬物乱用を含む急性又は慢性疾患により入院を要した被験者）。
9) 治験薬の初回塗布前 14 日以内に他の治験薬を投与されたことがある被験者。
10) 理由を問わず、スクリーニング前 14 日以内にカンタリジン（外用剤又はホメオパシー製剤）を含有する製品で治療されたことがある被験者。
11) 性的に活発である、性的に活発になった可能性があり、信頼性のある避妊法（例えば、コンドーム及び form、避妊用ピル、子宮内避妊具、避妊パッチ、避妊注射、及び膣リングなどの組み合わせ）を使用する意思がない被験者。膣外射精は許容可能な避妊法とはしなかった。初潮に達した女性は、治験薬塗布前の各来院時に尿妊娠検査で陰性を確認した。
12) 妊娠中又は授乳中の被験者。

(9) 治験使用薬

VP-102 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る（ロット番号 108107172）。

プラセボは、原薬であるカンタリジンを含まない VP-102 と同じ処方の製剤である（ロット番号 108207171）。

(10) 治験薬の塗布

治験薬を皮膚に塗布し、溶媒を蒸発させると、薄く、柔軟で、弾力性のあるフィルム（被膜）が後に残る。

(11) 評価項目

有効性：

主要評価項目：Day 84（EOS）来院時に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。

副次評価項目：

- Day 63 来院時に治療可能なすべての 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。
- Day 42 来院時に治療可能なすべての 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。
- Day 21 来院時に治療可能なすべての 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。

探索的評価項目：

- 4～16 歳の被験者の部分集団における QOL と皮膚疾患の影響を測定するために、EOS 来院時の CDLQI 評価から得られた総スコアのベースラインからの変化量。
- EOS 来院時における治療可能なすべての MC 病変（ベースライン及び新規）のベースラインからの減少率。
- EOS 来院時の治療可能な MC 病変（ベースライン及び新規）数のベースラインからの変化量。
- EOS 来院時に、すべての治療可能な MC 病変（ベースライン及び新規）が 75%以上減少した被験者の割合。
- EOS 来院時に、すべての治療可能な MC 病変（ベースライン及び新規）が 90%以上減少した被験者の割合。
- 被験者の家族における伝染性軟属腫の新規発現を指標とした、被験者の申告による家族への伝播。

安全性：

安全性評価では、有害事象のモニタリング、LSR、身体所見、併用薬をベースラインと比較した。

(12) 統計及び解析手法

特に明記しない限り、統計的検定はいずれも $\alpha = 0.05$ の有意水準で両側検定とした。データの要約には、連続変数については記述統計量（被験者数、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値）、離散変数については頻度と割合を用いて要約した。対応する被験者ごとのデータ一覧表を作成した。

有効性の主要評価項目について Pearson Chi-Square 検定を用いて VP-102 塗布群とプラセボ塗布群を比較した。他の二値の評価項目も、この手法で解析をした。

連続変数の評価項目は、治療を因子とした分散分析モデル、又は治療を因子としベースラインの MC 病変数を共変量とした ANCOVA モデルにより解析した。その他の評価項目の解析の詳細は統計解析計画書に記載した。

LSR を含む有害事象は MedDRA 辞書でコード化した。TEAE の発現例数及び発現率は、MedDRA による器官別大分類及び基本語別に集計し、塗布群別に内訳を示した。

表 2.7.6.5-1　VP-102-102 試験：　試験スケジュール

	Screening[a] Day 1 前 14 日以内	Treat. 1: Day 1[b]	24-hour in-person Visit[m]	Day 7 Phone Call[m]	Day 14 Phone Call[m]	Treat. 2: Day 21	24hr Phone Call[m]	Day 7 Phone Call[m]	Day 14 Phone Call[m]	Treat. 3: Day 42[b]	24hr Phone Call[m]	Day 7 Phone Call[m]	Day 14 Phone Call[m]	Treat. 4: Day 63: EOT[b]	24hr Phone Call[m]	Day 7 Phone Call[m]	Day 14 Phone Call[m]	End of Study: Day 84:[c]	Unscheduled Visit[h]
同意取得	X																		
選択／除外基準		X																	
人口統計学的特性[d]	X																		
身長／体重	X																	X	
関連する病歴	X	X																	
伝染性軟属腫の病歴	X	X																	
前治療薬、併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン（体温、脈拍）[e]		X				X				X				X				X	X
身体所見[f]	X																	X	
MC 病変数カウント[g]		X				X				X				X				X	
皮膚科学的検査[g]		X				X				X				X				X	X
CDLQI 評価[i]		X				X				X				X				X	
兄弟姉妹の評価		X				X				X				X				X	
尿妊娠検査[j]		X				X				X				X				X	
写真撮影[k]		X	X			X				X				X				X	
治験薬の塗布[l]		X				X				X				X					
ERT[m]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Take-home instructions、Local Skin Reaction Guide、被験者への教育[n]		X				X				X				X					

CDLQI：children’s dermatology life quality index、EOS：end of study（治験終了時）、EOT：end of treatment（治療終了時）、ERT：evaluation of response to treatment（治療反応評価）、LSR：local skin reaction（局所皮膚反応）、MC 病変：molluscum contagiosum lesion（伝染性軟属腫病変）、Treat.：Treatment

a スクリーニングは、Day 1 の治験薬塗布の 14 日前までに実施した。スクリーニングは、治療 Day 1／治験薬塗布と同じ日に実施してもよいとした。治験に特有の手順を実施する前に、IRB が承認した ICF／アセントに署名を取得した。

b 来院スケジュールの許容範囲：被験者のスケジュールが合わない場合は、治療から 21 日後±4 日以内で日程調整をした。可能であれば、次回の Treatment Visit は最後の治療から 21 日後に予定をした。24 時間後の施設への来院は、Treatment 1 の 48 時間以内に実施した。24 時間後の電話連絡は、±4 時間以内に行った。Day 7 及び Day 14 の電話連絡は、±24 時間以内に行った。いずれかの Treatment Visit において、治療可能な MC 病変がすべて消失したことが判明した場合、治験担当医師は安全性及び ERT のみを実施し、追加塗布を実施しなかった。

c Day 84 以前の来院時にすべての MC 病変が消失した被験者は、各来院時に来院し（治療が行われない場合でも）、治験に関連するすべての評価を完了した。安全性評価及び Study completion form は、Day 84（EOS）の来院時に記入した。

d 人口統計学的特性：生年月日、性別、人種／民族を収集した。

e バイタルサイン（体温、脈拍など）は、各治験薬塗布前に測定した。

f 限定した身体所見。必要に応じて、症状又は有害事象を評価する身体所見を実施した。

g 局所病変数カウント（頭部／頚部、胸部／腹部、背部／殿部、陰股部、上肢／下肢）を行った。MC 病変数カウントは、Treatment Visit 2、3、4 及び EOS 来院時に、BA により行われ、皮膚科学的検査及び ERT の前に完了した。BA は各来院時に同じ人物である必要はないとした。

h 臨床的に必要とされる場合（例えば、被験者が TEAE に分類される徴候又は症状を報告し、さらなる評価が必要な場合）には、Unscheduled visit を実施した。

i CDLQI 評価は、治験薬の塗布の有無にかかわらず、各 Treatment Visit 及び治験薬の塗布前に被験者又は保護者が実施した。

j 妊娠可能な女性（月経の可能性がある女性）を対象に、治験薬塗布前及び EOS 時に実施した。

k MC 病変の写真は、無作為化された被験者の来院ごとに、選択された施設の試験チームが撮影した。最も重症度の高い 3 ヵ所の領域の写真撮影を行った。MC 病変が残っていない場合は、MC 病変の有無にかかわらず、EOS まで同じ領域を撮影した。

l 重大な水疱形成、重大な疼痛又は TEAE が認められた場合には、塗布 24 時間後以前に個々の病変から治験薬を穏やかに除去してもよいとした。その他の残りの問題がない MC 病変については 24 時間経過するまで治験薬を除去してはならないとした。

m Treatment 1 の塗布から 48 時間以内（±1 日以内）及び治験薬の除去後に、対面による ERT の 24 時間後の評価を実施した。電話による評価は、Treatment Visit 1 の塗布から 7 日後及び 14 日後に実施した。電話による評価は、Treatment Visit 2、3 及び 4 の 24 時間後、7 日後、14 日後に実施した。直前の来院時に治療を受けなかった被験者については、電話による評価は実施しなかった。評価は、試験チームのメンバーが ERT form に記録した。すべての ERT 安全性評価は、被験者の治験参加中に BA として関わらなかった試験チームの有資格者が実施した。BA は、被験者の最初のスクリーニング及び登録に関わったが、MC 病変数カウント以外の試験に関連した活動には関わらなかった。BA は各来院時に同じ人物である必要はないとした。

n 被験者には、予想される LSR と、今後 24 時間から数ヵ月間に予想される事象を記載した「Take-home instructions」を提供した。また、24 時間体制の緊急連絡の電話番号も提供した。次回の来院及び電話連絡の日時が form に記載されていた。被験者のための「Local Skin Reaction Guide」は、電話によるフォローアップ時に自宅で必要となる資料とともに、被験者／保護者に対して施設で試験チームにより説明が行われた。また、「Take-home instructions」及び「Local Skin Reaction Guide」を提供し、各治験薬塗布後に理解の促進のための説明を行い、資料が手元にあることを確認した。

引用元：CTD 5.3.5.1.3 の Table 1

2.7.6.5.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5-2 に、人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5-3 にそれぞれ示した。

計 262 例の被験者が登録され、人口統計学的及び他の基準値の特性は、VP-102 塗布群（150 例）とプラセボ塗布群（112 例）の被験者間で類似していた。VP-102 塗布群の平均年齢は 7.4 歳（範囲 2～60 歳）、プラセボ塗布群は 7.3 歳（範囲 2～54 歳）であった。被験者の大半は男性（VP-102 塗布群：54.0%、プラセボ塗布群：58.9%）、白人（VP-102 塗布群：94.7%、プラセボ塗布群：92.9%）、及び非ヒスパニック／ラテン系（VP-102 塗布群：74.7%、プラセボ塗布群：77.7%）であった。登録された被験者のうち、VP-102 塗布群の 139 例（92.7%）、プラセボ塗布群の 108 例（96.4%）が試験を完了した。

ITT Population において、ベースラインの MC 病変数は両群で類似していた。VP-102 塗布群のベースラインの平均 MC 病変数は 18.7 個（中央値：10.0、範囲 1～184）、プラセボ塗布群は 20.3 個（中央値：14.0、範囲 1～86）であった。

表 2.7.6.5-2　VP-102-102 試験：　被験者の内訳 － All Subjects

	VP-102	Placebo
Number of Randomized Subjects	150	112
ITT Population	150	112
Safety Population	150	112
Per Protocol Population; n (%)*1	120 (80.0)	98 (87.5)
Subjects Completed the Study; n (%)		
Yes	139 (92.7)	108 (96.4)
No	11 (7.3)	4 (3.6)
Primary Reason for Early Discontinuation; n (%)		
Withdrawal By Parent/Guardian	7 (4.7)	2 (1.8)
Lost to Follow-up	3 (2.0)	1 (0.9)
Other*2	1 (0.7)	0
Adverse Event	0	1 (0.9)

ITT：Intent-to-Treat

*1 Per Protocol Population includes subjects who received all 4 planned treatments or cleared early, had no major protocol deviations, and did not have one of the exclusion deviations listed in Section 6 of the Statistical Analysis Plan.

*2 Other: Treatment Visit 4 and EOS not completed (study staff error).

引用元：CTD 5.3.5.1.3 の Table 14.1.1

表 2.7.6.5-3　VP-102-102 試験：　人口統計学的及び他の基準値の特性 － Safety Population

	VP-102 (N = 150)	Placebo (N = 112)
Age (years)		
Mean (S.D.)	7.4 (7.97)	7.3 (6.68)
Median	6.0	6.0
Range (Minimum, Maximum)	2, 60	2, 54
Gender; n (%)		
Male	81 (54.0)	66 (58.9)
Female	69 (46.0)	46 (41.1)
Race; n (%)		
White	142 (94.7)	104 (92.9)
Other	3 (2.0)	4 (3.6)
Black or African American	3 (2.0)	3 (2.7)
Asian	2 (1.3)	0
American Indian/Alaskan Native	0	1 (0.9)
Ethnicity; n (%)		
Not Hispanic/Latino	112 (74.7)	87 (77.7)
Hispanic/Latino	38 (25.3)	23 (20.5)
Not reported	0	2 (1.8)
Mean height (cm)	121.1	122.6
Mean weight (kg)	26.1	28.3
Mean BMI (kg/m^2)	16.7	17.7

BMI：body mass index（体格指数）、S.D.：standard deviation（標準偏差）
引用元：CTD 5.3.5.1.3 の Table 14.1.3.2

2.7.6.5.3 治験薬の塗布状況

治験薬の塗布状況を表 2.7.6.5-4 に示した。

VP-102 塗布群（60.0%）と比較して、プラセボ塗布群（89.3%）では Treatment Visit の来院が 4 回の割合が高かった。プラセボ塗布群（6,759）では、VP-102 塗布群（5,803）と比較して MC 病変の治療した個数が多かった。

表 2.7.6.5-4　VP-102-102 試験：　治験薬の塗布状況 － Safety Population

	VP-102 (N = 150)	Placebo (N = 112)
Number of Treatment Visits; n (%)		
1	11 (7.3)	2 (1.8)
2	17 (11.3)	4 (3.6)
3	32 (21.3)	6 (5.4)
4	90 (60.0)	100 (89.3)
Total Number of Treatment Visits	501	428
Number of Lesions Treated		
Mean (S.D.)	38.7 (41.51)	60.3 (54.71)
Median	27.0	46.0
Minimum, Maximum	1, 271	3, 314
Total Number of Lesions Treated	5803	6759
Subject did not wait for 24 hours before washing off; n (%)		
Yes	52 (34.7)	26 (23.2)
No	98 (65.3)	86 (76.8)

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

2.7.6.5.4 有効性の評価

MC 病変の完全消失が認められた被験者の割合を表 2.7.6.5-5 に示した。

VP-102 塗布群では、主要評価項目である Day 84（EOS）の MC 病変の完全消失が認められた被験者の割合において、プラセボ塗布群に対する優越性が検証され（$p < 0.0001$）、副次評価項目である Day 63（$p < 0.0001$）及び Day 42（$p = 0.0101$）においても統計学的な有意差が示された（ITT Population）。Day 84（EOS）の来院時では、VP-102 塗布群の 81 例（54.0%）及びプラセボ塗布群の 15 例（13.4%）で MC 病変の完全消失が認められた（$p < 0.0001$）。ITT Population の部分集団における完全消失の解析の結果は、ほとんどの解析で ITT Population の結果と同様の結果が示された。

表 2.7.6.5-5　VP-102-102 試験：　伝染性軟属腫病変の完全消失が認められた被験者の割合
－ ITT Population

	VP-102 (N = 150)	Placebo (N = 112)	P-value
Complete clearance reported at; n (%)			
Day 21	8 (5.3)	2 (1.8)	0.1382
Day 42	19 (12.7)	4 (3.6)	0.0101
Day 63	42 (28.0)	5 (4.5)	< 0.0001
End of Study/Day 84	81 (54.0)	15 (13.4)	< 0.0001

引用元：CTD 5.3.5.1.3 の Table 14.2.1.1

MC 病変が 90%以上減少した被験者の割合を表 2.7.6.5-6 に示した。

すべての評価来院時において、VP-102 塗布群の 90%以上減少した被験者の割合は、プラセボ塗布群と比較して統計学的な有意差が認められた（ITT Population）。Day 84（EOS）の来院時において、MC 病変が 90%以上減少した被験者数は VP-102 塗布群で 105 例（70.0%）及びプラセボ塗布群で 31 例（27.7%）であった（$p < 0.0001$）。VP-102 塗布群の 75%以上減少した被験者の割合は、すべての評価来院時においてプラセボ塗布群と比較して統計学的な有意差が認められた。

表 2.7.6.5-6　VP-102-102 試験：　伝染性軟属腫病変が 90%以上減少した被験者の割合
－ ITT Population

	VP-102 (N = 150)	Placebo (N = 112)	P-value
Lesion clearance of at least 90% reported at; n (%)			
Day 21	12 (8.0)	2 (1.8)	0.0269
Day 42	29 (19.3)	11 (9.8)	0.0342
Day 63	68 (45.3)	15 (13.4)	< 0.0001
End of Study/Day 84	105 (70.0)	31 (27.7)	< 0.0001

引用元：CTD 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.1

MC 病変数のベースラインからの変化量（%）を表 2.7.6.5-7 に示した。

VP-102 の治療効果は治療早期から観察され（ITT Population）、Day 21 の来院時には、VP-102 塗布群の MC 病変数はベースラインからの減少の平均値が 23.5%（減少の中央値：33.3%）であったが、プラセボ塗布群ではベースラインからの増加の平均値は 8.7%（減少の中央値：3.8%）であり、統計学的な有意差が認められた（$p = 0.0161$）。VP-102 塗布群における MC 病変のベースラインか

らの減少率の平均値及び中央値は、試験期間中継続して増加し、すべての評価来院時においてプラセボ塗布群に対して統計学的な有意差が認められた。Day 84（EOS）の来院日において、MC 病変数のベースラインからの減少率の平均値は VP-102 塗布群で 83.3%（減少の中央値：100.0%）、プラセボ塗布群で 19.1%（減少の中央値：49.8%）であり、統計学的な有意差が認められた（$p < 0.0001$）。

表 2.7.6.5-7　VP-102-102 試験：　伝染性軟属腫病変数のベースラインからの変化量（%）
－ ITT Population

	VP-102 (N = 150)	Placebo (N = 112)	P-value
Day 21			
Mean (S.D.)	–23.5 (63.24)	8.7 (150.92)	0.0161
Median	–33.3	–3.8	
Range (Minimum, Maximum)	–100, 300	–100, 1500	
Day 42			
Mean (S.D.)	–57.5 (44.77)	–13.3 (79.27)	< 0.0001
Median	–67.5	–25.9	
Range (Minimum, Maximum)	–100, 220	–100, 500	
Day 63			
Mean (S.D.)	–70.5 (46.97)	–20.3 (77.97)	< 0.0001
Median	–88.2	–33.3	
Range (Minimum, Maximum)	–100, 220	–100, 400	
End of Study/Day 84			
Mean (S.D.)	–83.3 (43.13)	–19.1 (108.38)	< 0.0001
Median	–100.0	–49.8	
Range (Minimum, Maximum)	–100, 260	–100, 700	

S.D.：standard deviation（標準偏差）
引用元：CTD 5.3.5.1.3 の Table 14.2.4.1

CDLQI の総スコアの推移を表 2.7.6.5-8 に示した。

試験期間を通じて VP-102 塗布群の被験者では、CDLQI の総スコアのベースラインからの低下が認められた（ITT Population）。Day 84（EOS）の来院時では、プラセボ塗布群と比較して統計学的な有意差が認められた（$p = 0.0128$）。CDLQI スコアの低下は、被験者の QOL に対して有益なことを示している。

表 2.7.6.5-8　VP-102-102 試験：　Children's Dermatology Life Quality Index　（CDLQI）の総スコア　－　ITT Population　（All Subjects）

	VP-102 (N = 150)	Placebo (N = 112)	P-value
Baseline			
Mean (S.D.)	2.7 (3.44)	2.9 (3.23)	N/A
Median	1.0	2.0	
Range (Minimum, Maximum)	0, 16	0, 15	
Day 21			
Mean (S.D.)	1.8 (2.70)	1.9 (2.62)	0.9741
Median	1.0	1.0	
Range (Minimum, Maximum)	0, 13	0, 11	
Day 42			
Mean (S.D.)	1.2 (2.31)	1.4 (2.09)	0.5220
Median	0.0	1.0	
Range (Minimum, Maximum)	0, 11	0, 10	
Day 63			
Mean (S.D.)	0.8 (1.80)	1.3 (2.23)	0.0377
Median	0.0	0.0	
Range (Minimum, Maximum)	0, 10	0, 11	
End of Study/Day 84			
Mean (S.D.)	0.5 (1.38)	1.0 (1.72)	0.0128
Median	0.0	0.0	
Range (Minimum, Maximum)	0, 8	0, 9	

S.D.：standard deviation（標準偏差）
引用元：CTD 5.3.5.1.3 の Table 14.2.5.1.2.1

すべての有効性評価項目について、Per Protocol Population の結果は ITT Population の結果と同様であった。VP-102 塗布群の被験者のうち、試験期間中にいずれかの家族に MC 病変の拡大が報告された被験者は比較的少数であり、この差はプラセボ塗布群と比較して統計学的な有意差は認められなかった。

2.7.6.5.5 安全性の評価

TEAE の要約を表 2.7.6.5-9 に、副作用と判定された主な TEAE を表 2.7.6.5-10 に示した。

TEAE は VP-102 塗布群の 143 例（95.3%）及びプラセボ塗布群の 74 例（66.1%）であり、ほとんどの TEAE は軽度として報告され、高度の TEAE は 4 例（すべて VP-102 塗布群であり、治療をせずに回復した）であった。

副作用と判定された TEAE は、VP-102 塗布群の 143 例（95.3%）及びプラセボ塗布群の 67 例（59.8%）であった。これらは主に LSR であり、治験薬による治療の一環と考えられ、一過性であった。最も高頻度に報告された副作用と判定された LSR は、適用部位小水疱、適用部位痂皮、適用部位疼痛、適用部位紅斑、及び適用部位そう痒感であった。

表 2.7.6.5-9　VP-102-102 試験：　試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の要約

－ Safety Population

	VP-102 (N = 150)	Placebo (N = 112)
Number of TEAEs Reported	1900	390
Subjects with at least one TEAE; n (%)	143 (95.3)	74 (66.1)
Mild	141 (94.0)	74 (66.1)
Moderate	60 (40.0)	18 (16.1)
Severe	4 (2.7)	0
Subjects with at least one TEAE Related to Study drug; n (%)	143 (95.3)	67 (59.8)
Subjects with at least one Local Skin Reaction TEAE; n (%)	143 (95.3)	67 (59.8)
Subjects with at least one Serious TEAE	0	0
Subjects with at least one TEAE leading to Discontinuation of Study Medication; n (%)	1 (0.7)	1 (0.9)

TEAE：treatment emergent adverse event（試験治療下で発現した有害事象）
引用元：CTD 5.3.5.1.3 の Table 14.3.1.1

表 2.7.6.5-10　VP-102-102 試験：　副作用と判定された主な試験治療下で発現した有害事象（TEAE）　－ Safety Population

	VP-102 (N = 150)	Placebo (N = 112)
Number of TEAEs Reported	1900	390
Subjects reporting at least one TEAE; n (%)	143 (95.3)	74 (66.1)
Subjects with at least one TEAE Related to Study drug; n (%)	143 (95.3)	67 (59.8)
TEAEs most frequently reported by relationship; Preferred term; n (%)		
適用部位小水疱	141 (94.0)	34 (30.4)
Related	141 (94.0)	34 (30.4)
Not related	0	0
適用部位痂皮	85 (56.7)	22 (19.6)
Related	85 (56.7)	21 (18.8)
Not related	0	1 (0.9)
適用部位疼痛	83 (55.3)	16 (14.3)
Related	83 (55.3)	14 (12.5)
Not related	0	2 (1.8)
適用部位紅斑	70 (46.7)	28 (25.0)
Related	70 (46.7)	27 (24.1)
Not related	0	1 (0.9)
適用部位そう痒感	65 (43.3)	37 (33.0)
Related	64 (42.7)	34 (30.4)
Not related	1 (0.7)	3 (2.7)

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
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 5.3.5.1.3 の Table 14.3.1.1、Table 14.3.1.4

Day 1、Day 21、Day 42 及び Day 63 の各 Treatment Visit の塗布 24 時間後の ERT では、VP-102 塗布群の被験者のほとんどで適用部位に水疱形成が認められ、プラセボ塗布群の被験者のうち塗

布 24 時間後に水疱形成が認められた被験者は比較的少数であった。その後、すべての Treatment Visit の治療の 7 日後と 14 日後では、水疱形成、疼痛、灼熱感は大きく減少したが、そう痒症は 7 日後と 14 日後も両群で高い発現率で持続していた。

治験期間の死亡及び重篤な有害事象の発現は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、2 例（VP-102 塗布群 1 例、プラセボ塗布群 1 例）で認められた。治験薬の投与中止に至った被験者の内訳を表 2.7.6.5-11 に示した。

表 2.7.6.5-11　VP-102-102 試験：　治験薬の投与中止に至った被験者の内訳 － Safety Population

Treatment group Subject ID	Age, Gender, Race	Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Medication	Severity	Relationship	Action Taken
VP-102 group [redacted]	[redacted] year-old, Male, White	適用部位疼痛	Moderate	Definitely related	Drug withdrawn
		適用部位そう痒感	Moderate	Definitely related	Drug withdrawn
		適用部位小水疱	Moderate	Definitely related	Drug withdrawn
Placebo group [redacted]	[redacted] year-old, Male, White	ジアノッティ・クロスティ症候群	Mild	Unrelated	Drug withdrawn

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 5.3.5.1.3 の Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.2.1、Listing 16.2.7.2.3、12.3.1.3.1 章 Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Medication.

2.7.6.5.6 結論

結論として、VP-102-102 試験の結果から、VP-102 は、2 歳以上の伝染性軟属腫患者の集団において安全であり、忍容性が良好であることが示された。

EOS 来院時にプラセボ塗布群に対して統計学的な有意差が認められた有効性評価項目は、以下のとおりであった。

(1) VP-102 塗布群では MC 病変の完全消失が認められた被験者の割合は 54.0%であった（ITT Population）。
(2) VP-102 塗布群では MC 病変が 90%以上減少した被験者の割合は 70.0%であった（ITT Population）。
(3) VP-102 塗布群では MC 病変数のベースラインからの減少率の中央値が 100.0%であった（ITT Population）。

以上の結果から、VP-102 が伝染性軟属腫の有効な治療法であり、この被験者集団において良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すことが示唆された。