

## 再審査報告書

平成 28 年 12 月 26 日  
医薬品医療機器総合機構

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 販 売 名                      | ベセルナクリーム 5%                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 有 効 成 分 名                  | イミキモド                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 申 請 者 名                    | 持田製薬株式会社                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 承認の効能・効果                   | ①尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）<br>②日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）                                                                                                                                                                                                                    |
| 承認の用法・用量                   | ①尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）<br>疣贅部位に適量を 1 日 1 回、週 3 回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹸を用い、水又は温水で洗い流す。<br>②日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）<br>治療部位に適量を 1 日 1 回、週 3 回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹸を用い、水又は温水で洗い流す。4 週間塗布後、4 週間休薬し、病変が消失した場合は終了とし、効果不十分の場合はさらに 4 週間塗布する。 |
| 承認年月日<br>承認事項一部<br>変更承認年月日 | ① 平成 19 年 7 月 31 日<br>② 平成 23 年 11 月 25 日                                                                                                                                                                                                                        |
| 再 審 査 期 間                  | ①8 年<br>②4 年                                                                                                                                                                                                                                                     |

下線部：今回の再審査対象

### 1. 製造販売後調査全般について

ベセルナクリーム 5%（以下、「本剤」）の尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）患者に対する使用実態下における安全性及び有効性について評価することを目的として、中央登録方式にて、使用成績調査（以下、「本調査」）が、平成 19 年 12 月から平成 25 年 3 月までの期間に実施され（目標例数 3,000 例）、国内 363 施設から 3,740 例のデータが収集された。

### 2. 使用成績調査

#### 2-1.安全性

収集された 3,740 例から計 591 例〔登録期間（初回処方日から 14 日以内）外の登録 30 例、本剤未使用 3 例、登録前に本剤を使用 99 例、初回以降来院せず 478 例（除外理由の重複含む）〕を除く 3,149 例が安全性解析対象症例とされた。副作用の発現割合は 22.4%（706/3,149 例）であった。主な副作用（器官別大分類別）及びその発現割合は、一般・全身障害および

投与部位の状態 21.9% (691/3,149 例)、皮膚および皮下組織障害及び感染症および寄生虫症各 0.3% (9/3,149 例)、胃腸障害 0.1% (3/3,149 例) であった。主な副作用（基本語別）及びその発現件数は、適用部位紅斑 293 件、適用部位びらん 274 件、適用部位疼痛 61 件、適用部位刺激感 41 件、適用部位そう痒感 38 件、適用部位皮膚剥脱 20 件、適用部位潰瘍 17 件、適用部位浮腫 16 件であった。重篤な副作用は認められなかった。安全性解析対象除外症例において認められた副作用は、適用部位紅斑 6 件、適用部位びらん 10 件、適用部位疼痛 4 件、適用部位刺激感、適用部位皮膚剥脱、適用部位出血、接触性皮膚炎、頭痛、インフルエンザ様疾患各 1 件であり、いずれも添付文書の使用上の注意に既に記載のある（以下、「既知」）副作用であり、いずれも非重篤であった。

安全性に影響を及ぼす可能性のある背景因子について検討するため、性別、年齢別、妊娠の有無<sup>1)</sup> 別、性感染症合併の有無別、性感染症以外の合併症の有無別、初発・再発の別、今回の尖圭コンジローマの罹患期間（発症時期から初回処方日までの期間）別、アレルギー歴の有無別、本剤塗布前の前治療の有無別、有害事象処置薬を除く併用薬の有無別、併用療法の有無及び併用療法の種類別、医師の処方に対する患者の遵守状況別、発症部位別、塗布開始時の疣贅の大きさ及び数別に、副作用発現状況について部分集団解析が実施された。その結果、副作用発現割合について、異なる傾向が認められたのは、性別 [男性 : 25.0% (512/2,052 例)、女性 : 17.7% (194/1,097 例)]、年齢別 [15 歳未満 : 42.9% (3/7 例)、15 歳以上 25 歳未満 : 18.2% (129/710 例)、25 歳以上 35 歳未満 : 19.2% (210/1,095 例)、35 歳以上 45 歳未満 : 24.3% (188/774 例)、45 歳以上 55 歳未満 : 27.3% (95/348 例)、55 歳以上 65 歳未満 : 38.5% (55/143 例)、65 歳以上 : 36.1% (26/72 例)]、アレルギー歴の有無別 [アレルギー歴有 : 29.3% (43/147 例)、アレルギー歴無 : 22.1% (663/3,002 例)]、性感染症以外の合併症の有無別 [合併症有 : 31.6% (105/332 例)、合併症無 : 21.3% (601/2,817 例)]、塗布開始時の疣贅の大きさ別 [ゴマ粒大 : 20.1% (169/840 例)、米粒大 : 22.5% (344/1,528 例)、小豆大 : 22.9% (128/559 例)、小豆大以上 : 29.3% (65/222 例)] であった。

以上の結果を踏まえ、本剤の安全性について、申請者は以下のとおり説明している。

本調査における副作用の発現割合については、承認時までの国内臨床試験<sup>2)</sup> における副作用発現割合 82.8% (53/64 例) を上回ることとはなく、発現した副作用については、腸炎、背部痛、肝酵素上昇各 1 件が添付文書の使用上の注意の記載から予測できない（以下、「未知」）副作用でいずれも非重篤であった以外は既知の副作用であった。

本剤の安全性に影響を及ぼす可能性のある背景因子を検討した結果、性別、年齢別、アレルギー歴の有無別、性感染症以外の合併症の有無別、塗布開始時の疣贅の大きさ別の副作用

<sup>1)</sup> 女性を分母として構成比率を算出。

<sup>2)</sup> 尖圭コンジローマ患者を対象に、基剤クリームを対照としたランダム化二重盲検無作為化並行群間比較試験の併合解析結果 (MTD-39-32EGW21 及び MTD-39-32EGW22 試験)。発現した主な副作用は、局所皮膚反応 67.2% (43/64 例)、塗布部位反応 50.0% (32/64 例) 等であった。

発現割合について、異なる傾向が認められたが、重篤な副作用は認められておらず、いずれの患者集団においても主な副作用は適用部位紅斑、適用部位びらん等の既知の副作用であったことから、特定の背景因子を有する患者に対して、特別な対応が必要となるような問題は現時点で認められていないと考える。

以上より、本剤の安全性について使用上の注意の改訂等、追加の安全対策の必要は無いと考える。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、本調査に基づく本剤の安全性について追加の対応が必要となるような事象は認められていないと判断した。

## 2-2.有効性

有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例（3,149 例）から、適用部位以外<sup>3)</sup>に使用した症例 46 例を除いた 3,103 例が有効性解析対象症例とされた。本剤塗布により塗布終了又は中止時の治療対象疣贅が全て消失した症例の割合（完全消失率）は、55.0%（1,706/3,103 例）〔男性 51.2%（1,037/2,026 例）、女性 62.1%（669/1,077 例）〕であった。また、疣贅の完全消失が確認でき、本剤塗布終了 12 週後の経過観察期間を最後までフォローできた症例 801 例のうち疣贅の再発が認められた症例の割合（再発率）は 24.3%（195/801 例）〔男性 28.9%（141/488 例）、女性 17.3%（54/313 例）〕であった。

以上の結果を踏まえ、本剤の有効性について、申請者は以下のとおり説明している。本調査における完全消失率は、承認申請時の国内臨床試験（国内後期第Ⅱ相試験：MTD39-32EGW22 試験）における完全消失率 63.6%（35/55 例）を下回った。本調査における罹患期間別の完全消失率は、1 カ月未満 55.8%（654/1,171 例）、1 カ月以上 3 カ月未満 58.5%（665/1,136 例）、3 カ月以上 1 年未満 49.6%（280/565 例）、1 年以上 46.3%（107/231 例）であり、罹患期間が長期の症例では完全消失率が低下する傾向が認められたことから、罹患期間が有効性に影響を及ぼす可能性が示唆された。なお、承認時の臨床試験においても罹患期間の長期化が完全消失率に影響を与える要因として考えられており、本調査においては国内臨床試験<sup>4)</sup>と比較して罹患期間の長い患者が多かったことが完全消失率を低下させた要因ではないかと考えられた。

また、本調査における再発率については、承認申請時の国内臨床試験（国内第Ⅱ相前期試験：MTD39-32EGW21）における再発率 0%（0/7 例）及び海外臨床試験における再発率を上回った。承認時においては、再発を観察する期間において性的接触についての制限を設けていたが、本調査において制限はなく、再発を観察する期間において再感染症例も含まれてい

<sup>3)</sup> 膣壁 11 例、鼠径部 10 例、子宮腔部 4 例、恥骨部、下腹部、陰毛部各 3 例等（重複含む）。

<sup>4)</sup> 国内後期第Ⅱ相試験：MTD39-32EGW22 試験における罹患期間の中央値：2.2 カ月。

た可能性が考えられ、その結果、承認時に比べ再発率が高くなった可能性が考えられた。なお、国内における外科的療法の再発率は 13.8%<sup>5)</sup>、16.1%<sup>6)</sup> 及び 47.5%<sup>7)</sup>、海外においては、液体窒素凍結療法 21%<sup>8)</sup> 及び 37.5%<sup>9)</sup>、電気焼灼 22%<sup>8)</sup> 及び 24%<sup>10)</sup>、レーザー蒸散 17.4%<sup>11)</sup>、33%<sup>12)</sup> 及び 52.7%<sup>13)</sup>、外科的切除 18%<sup>14)</sup> 及び 27.1%<sup>15)</sup> と報告されており、性感染症 診断・治療ガイドライン 2011<sup>16)</sup> では、尖圭コンジローマは、視診上治癒しても、3 カ月以内に約 25%の症例で再発することが記載されており、本調査における再発率は国内外の文献等で報告されている再発率と大きく異なることから、特段の問題はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承し、本調査に基づく本剤の有効性について、有効性を否定する情報は現時点では認められていないと判断した。

### 3. 特別な背景を有する患者

本調査で収集された症例のうち、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期塗布の患者）及び他の治療を優先すべき<sup>17)</sup>と考えられた患者（糖尿病患者、HIV 感染症患者）における本剤の安全性及び有効性について評価された。

結果について申請者は以下のように説明している。

**小児：**安全性解析対象症例は年齢が 1 歳 11 カ月から 13 歳までの小児 7 例であった。副作用は 42.9%（3/7 例）に認められた。副作用は適用部位紅斑 3 件、適用部位そう痒感 1 件であり、いずれも非重篤であった。有効性解析対象症例は 7 例であり、完全消失率は 71.4%（5/7 例）であった。

**高齢者（65 歳以上）：**安全性解析対象症例は 72 例であり、副作用の発現割合は 36.1%（26/72 例）であった。高齢者以外（16 歳から 64 歳）の患者における副作用の発現割合は 22.1%（677/3,070 例）であった。主な副作用は、適用部位びらん 15 件、適用部位紅斑 8 件であり、いずれも非重篤であり、高齢者以外の患者の副作用発現状況と比較し留意すべき事項は認

<sup>5)</sup> Prog.Med.1994;14:1589-93.

<sup>6)</sup> 泌尿器科紀要 1989; 35: 993-6.

<sup>7)</sup> 日本大腸肛門病会誌 2006;59(5):259-64.

<sup>8)</sup> Genitourin Med. 1990; 66 (1): 16-9.

<sup>9)</sup> Genitourin Med. 1991; 67 (4): 297-302.

<sup>10)</sup> Int J STD & AIDS. 2002; 13 (11): 786-9.

<sup>11)</sup> Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2009; 25 (6): 293-7.

<sup>12)</sup> J Med Life. 2010; 3 (3): 286-8.

<sup>13)</sup> Dermatol Surg. 2009; 35 (5): 757-64.

<sup>14)</sup> Lancet. 1985; 2 (8465): 1146-8.

<sup>15)</sup> Colorectal Dis. 2010; 12 (8): 799-803.

<sup>16)</sup> 日本性感染症学会誌 2011; 22: 70-3.

<sup>17)</sup> 承認時、製造販売後の本剤無効例、中止例、重度の有害事象発生例の患者背景データ等を収集・分析し有効性及び安全性の観点から他の治療を優先すべき集団について検討することが計画された。

められなかった。有効性解析対象症例は 69 例であり、完全消失率は 53.6% (37/69 例) であり、高齢者以外の患者では 55.0% (1,669/3,034 例) であった。

**妊産婦：**安全性解析対象症例は 23 例であり、副作用の発現割合は 13.0% (3/23 例) であった。副作用は適用部位びらん 2 件、適用部位炎症 1 件であり、いずれも非重篤であった。有効性解析対象症例は 22 例であり、完全消失率は 63.6% (14/22 例) であった。

**腎機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例は 7 例であり、副作用の発現割合は 57.1% (4/7 例) であった。腎機能障害を有さない患者における副作用の発現割合は 22.3% (702/3,142 例) であった。副作用は、適用部位紅斑、適用部位びらん各 2 件であり、いずれも非重篤であり、腎機能障害を有さない患者の副作用発現状況と比較し留意すべき事項は認められなかった。有効性解析対象症例は 7 例であり、完全消失率は 28.6% (2/7 例)、腎機能障害を有さない患者では 55.0% (1,704/3,096 例) であった。

**肝機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例は 14 例であり、副作用の発現割合は 35.7% (5/14 例) であった。肝機能障害を有さない患者における副作用発現割合は 22.4% (701/3,135 例) であった。副作用は適用部位びらん 4 件、適用部位紅斑、適用部位刺激感、適用部位そう痒感各 1 件で、いずれも非重篤であり、肝機能障害を有さない患者の副作用発現状況と比較し留意すべき事項は認められなかった。有効性解析対象症例は 14 例であり、完全消失率は 42.9% (6/14 例)、肝機能障害を有さない患者では 55.0% (1,700/3,089 例) であった。

**長期塗布の患者：**本剤の承認申請時に提出された国内臨床試験における塗布期間は最大 16 週間であり、16 週を超えて本剤が使用された症例を長期塗布例として安全性及び有効性が評価された。

本剤が 16 週間 (112 日間) 超で塗布された安全性解析対象症例は 435 例であり、最長塗布期間は 630 日であった。副作用の発現割合は 29.4% (128/435 例)、本剤塗布期間が 16 週間以下では 21.3% (578/2,714 例) であり、いずれも非重篤であった。16 週を超えて認められた主な副作用は適用部位びらん 7 件、適用部位紅斑 5 件であり、16 週間以下の患者の副作用発現状況と比較し留意すべき事項は認められなかった。また、副作用の発現時期について、塗布部位反応の多くは塗布開始 8 週目までに、適用部位紅斑、適用部位浮腫は塗布開始 12 週目までに、適用部位びらんは塗布開始 16 週目までに発現した。

有効性解析対象症例は 426 例であり、完全消失率は 54.5% (232/426 例)、塗布期間別の完全消失率は、16 週超 20 週以下 : 57.8% (126/218 例)、20 週超 24 週以下 : 54.3% (50/92 例)、24 週超 28 週以下 : 57.1% (24/42 例)、28 週超 32 週以下 : 43.3% (13/30 例)、32 週超 : 43.2% (19/44 例) であり、16 週間以下では 55.1% (1,474/2,677 例) であった。

**糖尿病を有する患者：**安全性解析対象症例は38例であり、副作用の発現割合は44.7%(17/38例)であった。副作用は、適用部位びらん8件、適用部位紅斑6件であり、いずれも非重篤であり、糖尿病を有さない患者における副作用の発現状況と比較し留意すべき事項は認められなかった。有効性解析対象症例は38例であり、糖尿病患者における完全消失率は44.7%(17/38例)、糖尿病を有さない患者における完全消失率は55.1%(1,689/3,065例)であった。

**HIV 感染症患者：**安全性解析対象症例は39例であり、副作用の発現割合は、10.3%(4/39例)であった。副作用は適用部位びらん2件、適用部位紅斑、適用部位疼痛各1件であり、いずれも非重篤であり、非 HIV 感染症患者における副作用の発現状況と比較し留意すべき事項は認められなかった。有効性解析対象症例は39例であり、HIV 感染症患者における完全消失率は28.2%(11/39例)で、非 HIV 感染症患者における完全消失率55.3%(1,695/3,064例)よりも低かったが、HIV 感染症患者を対象とした海外臨床試験の成績<sup>18)</sup>を下回らない成績であった。なお、HIV 感染症患者を含む免疫抑制患者における本剤の有効性については、添付文書の「重要な基本的注意」の項において、「免疫抑制患者に使用した場合の有効性は確立していないので、免疫抑制患者に使用した場合、期待する効果が得られないおそれがある。」と注意喚起しており、本調査結果から、新たな注意喚起の必要性はないと考える。

以上より、特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期塗布の患者等）について、特段問題となる事項は認められていないと考える。

機構は申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者等において特段問題となる事項は認められていないと判断した。なお、本調査結果において、本剤の投与期間が16週超の症例における副作用発現状況に大きな問題は認められておらず、塗布期間の延長により完全消失となった症例も認められているが、本剤使用時、局所皮膚反応等が認められており、薬剤の洗い流し忘れや連続塗布による副作用発現の報告もあることから、本剤の適正使用のためにも、漫然と塗布が継続されないよう「用法・用量に関連する使用上の注意」の項における「本剤の投与期間は原則として16週までとすること。」を引き続き注意喚起することが適切と考える。

#### 4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は17例24件であり、すべて自発報告であった。感染症の報告はなかった。未知の副作用は58例78件であり、このうち重篤な副作用は、4例4件〔蜂巣炎、带状疱疹、扁平上皮癌、スティーブンス・ジョンソン症候群（以下、SJS）各1件〕であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。扁平上皮癌については、

<sup>18)</sup> HIV 感染症患者を対象とした海外第Ⅰ相ランダム化二重盲検並行群間比較試験（1112-IMI試験）：完全消失率：本剤10.8%（7/65例）、基剤群5.7%（2/35例）。

陰茎部の尖圭コンジローマと思われた病変部（典型的なコンジローマであったため、治療前に生検は行なわれず、本剤使用開始以前より癌が発現していたかどうかは不明であった）に対して本剤塗布開始の約 2 カ月後、塗布部位に扁平上皮癌が認められ、その後、外科手術により、治癒した。また、SJS は日光角化症患者における報告で、本剤塗布 1 クール目（29 日間）及び 2 クール目（19 日間）において、痂皮形成や適用部位潰瘍形成のため、途中塗布中止し回復後、3 クール目の本剤塗布 16 日目に SJS 様の全身的な皮疹を発現した。入院しステロイド治療等により回復した。患者は特筆すべき合併症及び既往症を有しておらず、報告医師は副作用の発現の時期から本剤との因果関係は疑わしいと判断している。蜂巣炎については、尖圭コンジローマ患者における報告で、本剤初回塗布から約 6 週間後に発現しており、びらん、疼痛のため、本剤を十分に洗浄しなかったことにより外性器の清潔を保つことができずに発現した可能性もあると判断されている。転帰は回復であった。帯状疱疹については、60 歳代の日光角化症患者における報告で、4 週間の本剤塗布終了 15 日後に発現したが、帯状疱疹軽快後、本剤再塗布後には副作用は認められなかったことから偶発的な発現であった可能性もあると判断されている。

再審査期間中に収集された副作用について、申請者は以下のとおり説明している。

扁平上皮癌については、コンジローマに対する確定診断が行われず視診のみの判断で本剤の使用が開始されており、本剤使用開始以前より発癌が認められていたかどうかは不明であったこと、また、SJS については、副作用の発現の時期から本剤との因果関係は疑わしいものの、病理所見では細胞浸潤が少なく、固定薬疹のような所見から SJS 様の皮疹と報告医により判断されており、入院・治療後、症状は回復していること、蜂巣炎、帯状疱疹に関する報告を踏まえても、現時点では本剤との因果関係が明確な事象は認められていない。なお、発癌関連については、本剤の添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項において、重篤な皮膚障害の発現については、「重大な副作用」の項においてそれぞれ注意喚起は行っている。また、その他の未知副作用についても原疾患、合併症及び併用薬の影響、情報不足等の理由から本剤との明確な関連を示す事象は認められず、現時点で特段の対応は不要と考え、今後も情報収集に努め、必要に応じて対応する。

機構は申請者の説明を了承した。

## 5. 薬物相互作用

再審査期間中に、薬物相互作用に関する報告はなかった。

## 6. 措置報告

本剤は平成 28 年 5 月時点において、海外では米国、オーストラリア、シンガポール等の 19 の国と地域で承認・販売されている。なお、再審査期間中に措置報告はなかった。

## 7. 研究報告

再審査期間中に、機構に報告された研究報告は安全性に関する報告が 1 件あり、TLR -7 作動薬であるイミキモド 1.25 mg (41.7 mg/kg) を野生型マウスの局所（耳介部）に週 3 回過量塗布したところ、TLR -7 活性化によりループス様全身性自己免疫疾患（以下、「SLE」）が発症した旨の報告であった。

本報告について、申請者は、以下のとおり説明している。

当該報告におけるイミキモド 41.7 mg/kg を野生型マウスの耳介部に塗布した時のイミキモドの血中濃度は不明であるが、本塗布量は、初回本剤承認申請時に提出したマウス 13 週間経皮塗布試験における腎に対する無毒性量 (4.5 mg/kg) よりも 9 倍高い塗布量であり、ヒト血中濃度に比して十分に高い曝露量であった可能性が考えられた。よって、承認用法・用量で使用した場合では、ヒトにおいて TLR-7 活性化により自己免疫に由来する SLE 発生の可能性は極めて低いと考える。なお、イミキモドによる SLE の国内副作用報告は再審査申請時点において収集されておらず、海外においては 2 件報告があるものの、1 件は合併症の移植片対宿主病との鑑別が困難な症例、もう 1 件は情報不足のため評価困難であり、国内外で本剤との関連が明確な SLE は報告されていないことから、現時点で特段の対応は不要と判断し、今後も情報収集に努め、必要に応じて対応する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない）と判断した。

以上