

(新聞発表用)

1	販 売 名	ベセルナクリーム5%
2	一 般 名	イミキモド
3	申 請 者 名	持田製薬株式会社
4	成分・含量	1包(250mg)中 イミキモド 12.5mg含有
5	用法・用量	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。
6	効能・効果	尖圭コンジローマ(外性器又は肛門周囲に限る)
7	備 考	取扱い区分：新有効成分含有医薬品 本剤は、尖圭コンジローマの外用治療薬である。 添付文書(案)を別紙として添付

2007年6月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

87629

尖圭コンジローマ治療薬  
 指定医薬品、処方せん医薬品<sup>※</sup>

# ベセルナクリーム5%

## BESELNA CREAM 5%

（イミキモド・クリーム剤）

貯 法：凍結を避け、25℃以下で保存

使用期限：直接容器及び外箱に表示

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	
薬価収載	
販売開始	

### 【禁忌（次の患者及び部位には使用しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 尿道、腔内、子宮頸部、直腸及び肛門内（「用法・用量」に関連する使用上の注意」の項参照）

### 【組成・性状】

販売名	ベセルナクリーム5%
成分・含量	1包（250mg）中 イミキモド 12.5mg
添加物	イソステアリン酸、ベンジルアルコール、セタノール、ステアリルアルコール、白色ワセリン、ポリソルベート60、モノステアリン酸ソルビタン、濃グリセリン、キサンタンガム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸フロピル
色調・剤形	白色～微黄色・クリーム剤
識別コード	MO651

### 【効能・効果】

尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）

### 【用法・用量】

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。

#### （用法・用量に関連する使用上の注意）

本剤の使用にあたっては、重度の炎症反応が局所にあられることがあるので次の点に十分注意すること。

1. 本剤は外性器又は肛門周囲の疣贅にのみ使用し、それ以外の部位の疣贅には使用しないこと。
2. 本剤塗布後6～10時間を目安に洗い流すこと。（塗布時間の延長により、重度の皮膚障害があらわれやすくなる。）
3. 本剤の連日塗布を避け、例えば月・水・金、あるいは火・木・土の週3回塗布とすること。
4. 本剤を疣贅に薄く塗り、クリームが見えなくなるまですり込むこと。

なお、本剤の使用期間は原則として16週間までとすること。

### 【使用上の注意】

#### 1. 重要な基本的注意

- (1) 塗布部位に重度の紅斑、びらん、潰瘍、表皮剥離等があらわれることがあるので、本剤を過量に塗布しないこと。また、塗布部位を絆創膏やテープ等で密封しないこと。
- (2) 局所における重度の炎症反応に先行あるいは並行し、悪寒、発熱、筋肉痛を呈するインフルエンザ様症状があらわれることがある。このようなインフルエンザ様症状があらわれた場合には、使用の中止を考慮すること。
- (3) 慢性移植片対宿主病（慢性GVHD）あるいは自己免疫疾患患者等の皮膚の炎症を悪化させることがある。症状の悪化が認められた場合には中止を考慮すること。
- (4) 本剤以外の薬剤治療後あるいは外科的治療後等、炎症所見がある際は、完全に回復するまで本剤は使用しないこと。（炎症を悪化させるおそれがある。）
- (5) 本剤の使用にあたっては、事前に患者に対して次の点を指導すること。
  - 1) 塗布部位及びその周辺に重度の紅斑、びらん、潰瘍、表皮剥離等があらわれやすくなるため、定められた「用法・用量」を守ること。
  - 2) 治療の過程で塗布部位及びその周辺に紅斑、びらん、表皮剥離及び浮腫等が高頻度にあられる。重度の紅斑、びらん、潰瘍、表皮剥離等があらわれた場合には石鹸を用い、水又は温水で洗い流して本剤を除去し、直ちに医師等に相談すること。
  - 3) 局所における重度の炎症反応に先行あるいは並行し、悪寒、発熱、筋肉痛等を呈するインフルエンザ様症状があらわれることがある。このようなインフルエンザ様症状があらわれた場合には、医師等に相談すること。
  - 4) 塗布部位及びその周辺に色素沈着、あるいは色素脱失があらわれることがあり、これらの変化が持続することがある。
  - 5) 女性患者において、本剤を腔口及び尿道口付近に塗布した場合、尿道口及びその周辺に痛みや腫れを生じ、排尿困難となることがあるため、腔口及び尿道口付近に塗布する際は、疣贅部位にのみ塗布するように注意すること。
  - 6) 仮性包茎等の男性患者の包皮内の疣贅を治療する場合、紅斑、びらん、表皮剥離及び浮腫等があらわれやすくなるため、毎日、包皮を反転させた上で包皮内を清潔に保つこと。
  - 7) セックスパートナーへの本剤の付着により、皮膚障害等が生じる可能性があるため、本剤を塗布した状態での性行為は避けること。

- 8) 本剤塗布(付着)部位が光線に曝露されると光線過敏性反応が生じることがある。本剤の使用後に、手指に残った薬剤又は誤って顔面等の患部以外に付着した薬剤は石鹼を用い、水又は温水で洗い流すこと。
- (6) 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。

## 2. 副作用

国内臨床試験において本剤を使用した64例中、53例(82.8%)に副作用が認められている。その主なものは紅斑(54.7%)、びらん(34.4%)、表皮剥離(32.8%)、浮腫(17.2%)等の塗布部位の皮膚障害及び疼痛(28.1%)等の塗布部位反応であった。(承認時)

海外臨床試験(273例)における主な副作用は、紅斑(60.7%)、びらん(30.4%)、表皮剥離(22.6%)、浮腫(14.4%)等の塗布部位の皮膚障害及び疼痛、痒痒感等の塗布部位反応(43.6%)等であった。

### (1) 重大な副作用

- 1) 重篤な潰瘍、びらん、紅斑、浮腫、表皮剥離等の皮膚障害(頻度不明<sup>注)</sup>)：塗布部位及びその周辺に重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 排尿困難(頻度不明<sup>注)</sup>)：女性において膣口及び尿道口付近に塗布した場合、尿道口及びその周辺の疼痛及び浮腫等により排尿困難となることがあるので、このような症状があらわれた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。

注) 海外の市販後における自発報告による副作用である。

### (2) その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
過敏症		湿疹	
皮膚	紅斑、浮腫、表皮剥離、びらん、潰瘍、痂皮、疼痛、刺激感、痒痒感	小水疱、亀裂、出血、硬結、不快感	灼熱感、圧痛、刺痛、過敏、色素沈着、色素脱失、発疹、乾燥、炎症、湿潤、ピリピリ感、痙攣、漿液性滲出液、股部白癬、滲出液、陰囊の乾燥滲出物、疣贅の淡色化
その他		単純ヘルペス、頭痛、痔核の悪化、排便痛、アトピー性皮膚炎の悪化	めまい、発熱、筋肉痛、疲労、インフルエンザ様症状、嘔気、下痢

注) 海外臨床試験でのみ発現した副作用は頻度不明として記載した。

## 3. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ使用すること。

[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)において20mg/kg/dayの経口投与により、母獣の摂餌量減少及び体重増加抑制による二次的な変化と考えられる胎児体重減少傾向及び骨化遅延が認められている。なお、動物実験(ラット、ウサギ)において催奇形作用は認められていない。]

## 4. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

## 5. 過量投与

(参考：経口投与)

海外の経口投与での臨床試験において、イミキモド200mg(本剤16包に相当)投与後に発熱と嘔吐を伴う低血圧が認められたが、静脈輸液による水分補給によって回復した。

## 6. 適用上の注意

### (1) 使用部位

- 1) 外性器又は肛門周囲以外に使用しないこと。
- 2) 創傷面には使用しないこと。

### (2) 使用時

使用直前に本剤を開封すること。なお、開封後の残薬は再使用せず廃棄すること。

### (3) 使用後

本剤を患部に塗布した後、患部以外への付着を避けるため、石鹼を用い水又は温水でよく手指を洗うこと。

### (4) 薬剤交付時

誤用(内服等)防止のため、薬剤の保管に十分注意させること。特に、小児の手の届かないところに保管させること。

### (5) その他

本剤の基剤として使用されている油脂性成分は、コンドーム等の避妊用ラテックスゴム製品の品質を劣化・破損する可能性があるため、これらとの接触を避けさせること。

## 7. その他の注意

- (1) 海外で実施された小児(2~12歳)の広範囲(体表面積の10%以上)に及ぶ伝染性軟属腫を対象とした臨床試験において、白血球数減少及び好中球数減少が報告されている。
- (2) 経皮投与によるマウス24ヵ月がん原性試験において、雄マウスに高用量を投与したとき、いずれも自然発生頻度の範囲内ではあったものの、肝細胞腺腫の増加及び肝細胞腺癌の増加傾向が認められた。

## 【薬物動態】

### 吸収

#### 1. 健康成人

健康成人の背部に本剤(イミキモドとして約12mg)を1日1回20時間、7日間反復塗布した。20名中5名で血清中に未変化体が検出された(52~99pg/mL)が、他の15名では定量下限未満(<50pg/mL)であった<sup>1)</sup>。

#### 2. 尖圭コンジローマ患者

外性器又は肛門周囲に疣贅を有する尖圭コンジローマ患者9名の疣贅部位に、本剤の適量を1日1回6~10時間、週3回、最大16週間塗布したとき、4名で血清中に未変化体が検出(77~344pg/mL)されたが、他の5名では定量下限未満(<50pg/mL)であった<sup>2)</sup>。

## 【臨床成績】

外性器又は肛門周囲に疣贅を有する尖圭コンジローマ患者を対象とした基剤塗布群を含む二重盲検用量反応試験において、有意な用量反応性が認められた(p=0.0050)。そのときの5%クリーム群(本剤)の疣贅完全消失率は63.6%(35/55)であり、基剤群の34.0%(18/53)に比し有意に高かった(p=0.0022)<sup>3)</sup>。

## 【薬効薬理】

イミキモドは主として IFN- $\alpha$  の産生促進を介したウイルス増殖の抑制及び細胞性免疫応答の賦活化によるウイルス感染細胞の障害により、ウイルス感染に伴う疾患に対して効果を発揮すると考えられている。

### 1. サイトカインの産生促進

#### (1) *In vitro*

ヒト末梢血単核球を用いた実験で、イミキモドは IFN- $\alpha$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-12、IFN- $\gamma$  など種々のサイトカイン産生を促進した<sup>4, 5)</sup>。

#### (2) *In vivo*

イミキモドをマウスあるいはラットに塗布することにより、塗布部位の皮膚内 IFN- $\alpha$  及び TNF- $\alpha$  濃度が上昇した<sup>6)</sup>。

### 2. 細胞性免疫応答の賦活化

#### (1) *In vitro*

イミキモドはランゲルハンス細胞と混合培養した T 細胞からの IFN- $\gamma$  の産生を促進するとともに T 細胞の増殖を促進した<sup>7)</sup>。

#### (2) *In vivo*

イミキモドは単純ヘルペスウイルスを感染させたモルモットへの反復投与により、ウイルス蛋白刺激による末梢血単核球の増殖及び T 細胞活性化の指標である IL-2 産生を促進するとともに、ナチュラルキラー細胞及び細胞障害性 T 細胞によるウイルス感染細胞に対する障害性を増強した<sup>8)</sup>。

### 3. 抗ウイルス作用

#### (1) *In vitro*

DNA ウイルス 4 種及び RNA ウイルス 9 種を宿主細胞に接種した実験で、イミキモドは直接的にはウイルス増殖に影響を及ぼさず、宿主細胞からの IFN- $\alpha$  産生の促進を介してウイルス増殖を抑制した<sup>9, 10)</sup>。

#### (2) 動物感染モデル

DNA ウイルス 4 種及び RNA ウイルス 5 種を感染させた動物（モルモット、マウス、サル）にイミキモドを経皮投与あるいは経口投与することにより、ウイルス感染に伴う病変の発症を抑制した<sup>8, 9, 11~14)</sup>。

### 4. トール様受容体に対するアゴニスト活性

単球あるいは樹状細胞に存在し、種々の病原微生物の構成成分を特異的に認識し、免疫応答の誘導に関わる細胞膜受容体である トール様受容体 (TLR-7) 遺伝子を導入した細胞を用いた *in vitro* 実験で、イミキモドは同受容体に対するアゴニスト活性を示した<sup>15)</sup>。

### 5. 臨床薬理試験（参考：外国人でのデータ）

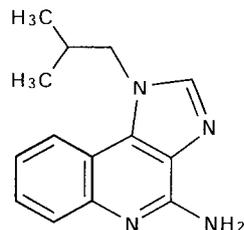
尖圭コンジローマ患者を対象とした臨床試験で、本剤を 1 日 1 回 6~10 時間、週 3 回、最大 16 週間塗布したとき、疣贅部位におけるヒトパピローマウイルスの DNA 量及び疣贅面積の減少が認められた。基剤塗布群と比較し、本剤塗布群において疣贅部位の IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  などの mRNA 量が増加した<sup>16)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イミキモド (Imiquimod)

化学名：4-amino-1-(2-methylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinoline

構造式：



分子式：C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>

分子量：240.30

性状：イミキモドは白色～微黄白色の結晶性の粉末で、2,2,2-トリフルオロエタノールにやや溶けやすく、メタノール及びエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

## 【包装】

〇〇包

## 【主要文献】

- 1) 持田製薬社内資料
- 2) 持田製薬社内資料
- 3) 持田製薬社内資料
- 4) Wagner TL, et al. : Cell Immunol. **191** (1), 10~19 (1999)
- 5) Weeks CE, et al. : J Interferon Res. **14** (2), 81~85 (1994)
- 6) Imbertson LM, et al. : J Invest Dermatol. **110** (5), 734~739 (1998)
- 7) Burns RP Jr, et al. : Clin Immunol. **94** (1), 13~23 (2000)
- 8) Harrison CJ, et al. : Antimicrob Agents Chemother. **38** (9), 2059~2064 (1994)
- 9) Harrison CJ, et al. : Antiviral Res. **10**(4 5), 209~223(1988)
- 10) Chen M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. **32** (5), 678~683 (1988)
- 11) Bernstein DI, et al. : Antimicrob Agents Chemother. **33** (9), 1511~1515 (1989)
- 12) Bernstein DI, et al. : Antiviral Res. **20** (1), 45~55 (1993)
- 13) Harrison CJ, et al. : Antiviral Res. **15** (4), 315~322 (1991)
- 14) Kende M, et al. : Adv Biosci. **68**, 51~63 (1988)
- 15) Gibson SJ, et al. : Cell Immunol. **218** (1-2), 74~86 (2002)
- 16) Tyring SK, et al. : J Infect Dis. **178** (2), 551~555 (1998)

## 【文献請求先】

持田製薬株式会社 学術  
東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515  
TEL (03)3358-7211 FAX (03)5229-3955

N 1 ①

製 造 販 売 元



**持田製薬株式会社**

東京都新宿区四谷1丁目7番地  
電話(03)3358-7211(代) 〒160-8515

提 携