

貯 法：凍結を避け、25℃以下で保存すること
有効期間：2年

尖圭コンジローマ治療薬、日光角化症治療薬

イミキモド

処方箋医薬品^注

ベセルナクリーム5%

BESELNA Cream 5%

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 次の部位には使用しないこと

尿道、膣内、子宮頸部、直腸及び肛門内〔7.、8.5.、11.1.2 参照〕

3. 組成・性状**3.1 組成**

有効成分	1包中 イミキモド 12.5mg
添加剤	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、キサントガム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル

3.2 製剤の性状

性状	白色～微黄色のクリーム剤
識別コード	MO651（分包に表示）

4. 効能又は効果

○尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）

○日光角化症（顔面又は禿頭（とくとう）部に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈日光角化症〉

5.1 顔面又は禿頭（とくとう）部以外の日光角化症に対する有効性及び安全性は確立していない。

5.2 真皮内浸潤性の有棘細胞癌でないことを確認すること。視診、触診による鑑別が困難な場合には、組織学的検査を実施すること。

6. 用法及び用量

〈尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）〉

疣贅（ゆうぜい）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。

〈日光角化症（顔面又は禿頭（とくとう）部に限る）〉

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週間休業し、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。

7. 用法及び用量に関連する注意

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以下の点に十分注意すること。〔2.2 参照〕

〈効能共通〉

・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。

〈尖圭コンジローマ〉

- ・本剤は外性器又は肛門周囲の疣贅（ゆうぜい）にのみ使用し、それ以外の部位の疣贅（ゆうぜい）には使用しないこと。
- ・本剤塗布後6～10時間を目安に必ず洗い流すこと。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。
- ・本剤を疣贅（ゆうぜい）に薄く塗り、クリームが見えなくなるまですり込むこと。
- ・本剤の使用期間は原則として16週間までとすること。

〈日光角化症〉

- ・本剤塗布後約8時間を目安に必ず洗い流すこと。
- ・本剤は、治療部位（25cm²までを目安）に最大1包塗り、クリームが見えなくなるまですり込むこと。
- ・4週間休業後に効果不十分のため4週間の追加塗布及び経過観察を行った後にも効果が認められない場合は、さらなる本剤の塗布は行わずに他の適切な治療に切り替えること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 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。〔8.4.、11.1.1.、13.1.1.、13.1.2 参照〕
- 8.2 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使用の中止を考慮すること。〔8.4 参照〕
- 8.3 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。
- 8.4 本剤の使用にあたっては、事前に患者に対して以下の点を指導すること。〔8.1.、8.2.、11.1.1 参照〕
 - ・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「用法及び用量」を守ること。
 - ・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。
 - ・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。
 - ・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、これらの変化が永続する場合があること。
 - ・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治療部位以外に付着した薬剤は石鹸を用い、水又は温水で洗い流すこと。

〈尖圭コンジローマ〉

8.5 本剤の使用にあたっては、事前に患者に対して以下の点を指導すること。[2.2、11.1.2 参照]

- 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疼痛や浮腫を生じ、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（ゆうぜい）部位にのみ塗布するよう注意すること。
- 仮性包茎等の男性患者の包皮内の疣贅（ゆうぜい）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。
- 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性行為は避けること。

〈日光角化症〉

8.6 本剤使用中に、塗布前に認められなかった潜在性の日光角化症病変が治療部位で顕在化することがある。

8.7 本剤の使用にあたっては、事前に患者に対して以下の点を指導すること。

- 本剤による治療期間中は、休薬期間及び経過観察期間を含め、日焼けに対する感受性が増加している可能性があるため、塗布部位の光線への曝露を避けること。
- 日焼けした場合には、日焼けに伴う炎症等が消失するまで本剤を使用しないこと。
- 日光角化症は再発あるいは真皮内浸潤性の有棘細胞癌へ進展する可能性がある疾患であるため、本剤による治療終了後も、医師の診察を受けること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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

症状の悪化が認められた場合には使用の中止を考慮すること。皮膚の炎症を悪化させることがある。

9.1.2 免疫抑制患者

期待する効果が得られないおそれがある。有効性は確立していない。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な潰瘍、びらん、紅斑、浮腫、表皮剥離等の皮膚障害（いずれも頻度不明）

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。[8.1、8.4 参照]

11.1.2 排尿困難（頻度不明）

女性において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の疼痛及び浮腫等により排尿困難となることがある。[2.2、8.5 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症		湿疹	
皮膚（塗布部位）	紅斑、びらん	表皮剥離、落屑、乾燥、小水疱、亀裂、出血、硬結、丘疹、毛包炎、炎症、浮腫、湿潤、滲出、潰瘍、痂皮、異常感覚、不快感、疼痛、刺激感、そう痒感、感染、瘢痕、腫脹、色素沈着、色素脱失	灼熱感、圧痛、刺痛、過敏、発疹、ピリピリ感、ざ瘡、股部白癬、疣贅（ゆうぜい）の淡色化、擦過傷、つっぱり感、温感
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、リンパ節症、リンパ節炎、倦怠感、筋肉痛、悪心、下痢、発熱、めまい、食欲不振	関節痛、疲労、無力症、悪寒

注）発現頻度は、使用成績調査を含む。

13. 過量投与

13.1 症状

13.1.1 尖圭コンジローマ患者に対する海外の臨床試験において、塗布頻度の増加（連日塗布）により塗布部位の皮膚障害、塗布部位反応の頻度及び重症度が高くなり、また、塗布時間の延長（22～26時間塗布）により皮膚障害の重症度が高くなった。[8.1 参照]

13.1.2 手腕（国内未承認）の日光角化症患者に対する海外の臨床試験において、総曝露量の増加（1回2～6包で週5、週7回塗布）により、塗布部位の皮膚障害の頻度及び重症度が高くなった。[8.1 参照]

13.2 処置

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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.1.2 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るよう指導すること。

14.2 薬剤使用時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 眼、口唇及び鼻孔には付着させないこと。

14.2.3 創傷面には使用しないこと。

14.3 薬剤使用後の注意

本剤を治療部位に塗布した後、治療部位以外への付着を避けるため、石鹸を用い水又は温水でよく手指を洗うこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施された幼児及び小児（2～12歳）の広範囲（体表面積の10%以上）に及ぶ伝染性軟属腫（国内未承認）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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

(1) 健康成人

健康成人20名の背部に本剤（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^{注1)}したとき、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¹⁾。

(2) 尖圭コンジローマ患者

外性器又は肛門周囲に疣贅（ゆうぜい）を有する尖圭コンジローマ患者9名の疣贅（ゆうぜい）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された（77～344pg/mL）が、他の5名では定量下限未満（<50pg/mL）であった²⁾。

(3) 日光角化症患者

日光角化症患者の病変部位に本剤を、1日1回、約8時間、週3回、16週間塗布^{注2)}したとき、各塗布群における最終塗布時の血清中未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった³⁾（外国人データ）。

日光角化症患者における最終塗布時の
未変化体の血清中薬物動態パラメータ

	塗布量 (mg/回)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-t} (pg・hr/mL)
顔面群	12.5	120±63 (21例)	2,060±1,700 (19例)
禿頭（とくとう）部群	25	214±97 (7例)	4,890±4,410 (8例)
手/前腕群 ^{注3)}	75	3,530±6,520 (17例)	55,400±76,000 (17例)

平均値±標準偏差

16.5 排泄

日光角化症患者の病変部位（顔面、禿頭（とくとう）部及び手/前腕^{注3)}）に本剤を、1日1回それぞれ12.5mg、25mg及び75mg、約8時間、週3回、16週間塗布^{注2)}したとき、各塗布群における最終塗布時の尿中への未変化体及び代謝物の合計排泄率（平均値±標準偏差）は、それぞれ0.18±0.13%、0.24±0.17%及び0.12±0.11%であった³⁾（外国人データ）。

注1) 本剤の承認された用法及び用量は「1日1回、週3回塗布」である。

注2) 日光角化症に対する本剤の承認された使用期間は「4週間塗布後、4週間休業し、効果不十分の場合はさらに4週間塗布」である。

注3) 日光角化症に対する本剤の承認された塗布部位は「顔面又は禿頭（とくとう）部」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(尖圭コンジローマ)

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験

外性器又は肛門周囲に疣贅（ゆうぜい）を有する尖圭コンジローマ患者165例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、1日1回6～10時間、週3回、最大16週間塗布したところ、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（ゆうぜい）完全消失率は63.6%（35/55例）であり、基剤群の34.0%（18/53例）に比し有意に高かった（ $p=0.0022$ ）。

副作用発現頻度は、5%クリーム群（本剤）で83.6%（46/55例）であった。主な副作用は、紅斑56.4%（31/55例）、びらん40.0%（22/55例）、表皮剥離34.5%（19/55例）、疼痛30.9%（17/55例）であった⁴⁾。

(日光角化症)

17.1.2 国内後期第Ⅱ相試験

日光角化症患者184例を対象とした二重盲検比較試験において、基剤群、週2回群^{注)}、週3回群に分け、1日1回約8時間、4週間塗布し（コース1）、経過観察4週時に日光角化症病変が未消失であった被験者に対しては、コース1と同様にさらに4週間塗布した（コース2）。主要評価項目であるコース1及びコース2の経過観察終了時（8週時）の塗布部位における日光角化症病変の完全消失率は以下のとおりであり、基剤群、週2回群、週3回群間に有意な用量反応性が認められた。また、週3回群及び週2回群の完全消失率は基剤群に比べて有意に高く、週3回群の完全消失率は週2回群に比べて有意に高かった。

日光角化症病変の完全消失率

	基剤群（59例）	週2回群（62例）	週3回群（63例）
完全消失例数	10	23	36
完全消失率	16.9%	37.1%	57.1%
傾向性の検定	$p<0.001$		
対比較	—	v.s.基剤群 $p=0.015$	v.s.基剤群 $p<0.001$ v.s.週2回群 $p=0.032$

副作用発現頻度は、週3回群で90.5%（57/63例）であった。週3回群の主な副作用は、紅斑68.3%（43/63例）、痂皮57.1%（36/63例）、浮腫46.0%（29/63例）、落屑/乾燥及びびらん/潰瘍各44.4%（28/63例）、湿潤/滲出39.7%（25/63例）であった⁵⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「1日1回、週3回塗布」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

イミキモドは主としてIFN- α 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。

18.2 サイトカインの産生促進

18.2.1 *In vitro* 試験

ヒト末梢血単核球を用いた実験で、イミキモドはIFN- α 、TNF- α 、IL-12、IFN- γ 等の種々のサイトカイン産生を促進した⁶⁻⁸⁾。

18.2.2 *In vivo* 試験

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- α 及びTNF- α 濃度が上昇した^{8,9)}。

18.3 細胞性免疫応答の賦活化

18.3.1 *In vitro* 試験

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- γ の産生を促進するとともにT細胞の増殖を促進した¹⁰⁾。

18.3.2 *In vivo* 試験

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^{11,12)}。

18.4 抗ウイルス作用

18.4.1 *In vitro* 試験

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- α 産生の促進を介してウイルス増殖を抑制した¹³⁻¹⁵⁾。

18.4.2 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^{12,13,15-19)}。

18.5 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²⁰⁾。

18.6 臨床薬理試験

18.6.1 尖圭コンジローマ患者

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（ゆうぜい）部位におけるヒトパピローマウイルスのDNA量及び疣贅（ゆうぜい）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（ゆうぜい）部位のIFN- α 、IFN- γ 等のmRNA量が増加した²¹⁾（外国人データ）。

18.6.2 日光角化症患者

日光角化症患者を対象とした臨床試験で、本剤を1日1回約8時間、週3回、16週間塗布^{注)}したとき、塗布開始前と比較して塗布期2週において、日光角化症病変でのCD4、CD8、CD86/CD11c及びTUNEL等の陽性細胞数が増加した²²⁾。また、本剤を1日1回約8時間、週3回、4週間塗布したとき、日光角化症病変において、TLR遺伝子など自然免疫系の賦活化、ナチュラルキラー細胞及びT細胞の活性化並びにアポトーシスに関連する遺伝子の発現が増加した^{23,24)}（外国人データ）。

注) 日光角化症に対する本剤の承認された投与期間は「4週間塗布後、4週間休業し、効果不十分の場合はさらに4週間塗布」である。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イミキモド (Imiquimod)

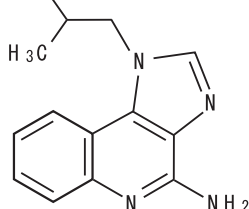
化学名：4-Amino-1-(2-methylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinoline

分子式：C₁₄H₁₆N₄

分子量：240.30

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。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。

化学構造式：H₃C



22. 包装

分包：250mg×12包

23. 主要文献

- 1) 川島 真 他：臨床医薬. 2007；23 (5)：363-369
- 2) 持田製薬社内資料：国内MTD-39パイロット試験 (2007年7月31日承認、CTD 2.7.6.4)
- 3) 持田製薬社内資料：海外第 I 相薬物動態検討試験 (2011年11月25日承認、CTD 2.7.6.1.1)
- 4) 中川秀己：日本性感染症学会誌. 2007；18 (1)：134-144
- 5) 持田製薬社内資料：国内後期第 II 相週2回または週3回、4週間または8週間塗布試験 (2011年11月25日承認、CTD 2.7.6.4.1)
- 6) Wagner, T. L. et al. : Cell. Immunol. 1999；191 (1)：10-19
- 7) Weeks, C. E. et al. : J. Interferon Res. 1994；14 (2)：81-85
- 8) 持田製薬社内資料：イミキモドの薬理試験—サイトカインの産生促進— (2007年7月31日承認、CTD 2.6.2.2.1)
- 9) Imbertson, L. M. et al. : J. Invest. Dermatol. 1998；110 (5)：734-739
- 10) Burns, R. P. Jr. et al. : Clin. Immunol. 2000；94 (1)：13-23
- 11) 持田製薬社内資料：イミキモドの薬理試験—細胞性免疫応答の賦活化— (2007年7月31日承認、CTD 2.6.2.2.2)
- 12) Harrison, C. J. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1994；38 (9)：2059-2064
- 13) Harrison, C. J. et al. : Antiviral Res. 1988；10 (4-5)：209-223
- 14) Chen, M. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1988；32 (5)：678-683
- 15) 持田製薬社内資料：イミキモドの薬理試験—抗ウイルス作用— (2007年7月31日承認、CTD 2.6.2.2.3)
- 16) Bernstein, D. I. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1989；33 (9)：1511-1515
- 17) Bernstein, D. I. et al. : Antiviral Res. 1993；20 (1) 45-55
- 18) Harrison, C. J. et al. : Antiviral Res. 1991；15 (4)：315-322
- 19) Kende, M. et al. : Adv. Biosci. 1988；68：51-63
- 20) Gibson, S. J. et al. : Cell. Immunol. 2002；218 (1-2)：74-86
- 21) Tyring, S. K. et al. : J. Infect. Dis. 1998；178 (2)：551-555
- 22) Ooi, T. et al. : Br. J. Dermatol. 2006；154 (1)：72-78
- 23) Torres, A. et al. : Br. J. Dermatol. 2007；157 (6)：1132-1147
- 24) Torres, A. et al. : J. Transl. Med. 2007；5：7

24. 文献請求先及び問い合わせ先

持田製薬株式会社 くすり相談窓口
東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515
TEL 03-5229-3906 0120-189-522
FAX 03-5229-3955

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



持田製薬株式会社

MOCHIDA

東京都新宿区四谷1丁目7番地

26.2 提携

inova
pharmaceuticals