

① H20, 11.20 (木) アンデハヤン



『新しい尖圭コンジローマ治療薬の特徴』

～主要なSTD患者数の動向とHPV感染症の最近の話題を交えて～

広島 OB/GYNクリニックの会

持田製薬(株) マーケティング部

友光 将人

②

本日より紹介の内容

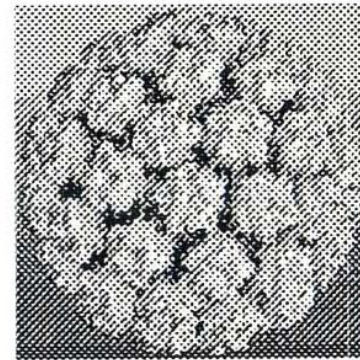
✿ 性感染症について

✿ 尖圭コンジローマについて
病因・病態・疫学・治療法

✿ ベセルナクリームについて

- ① 製品概要
- ② 作用機序
- ③ 臨床成績(有効性と安全性)

✿ HPV予防ワクチンの最近の話題



3

性感染症について



性感染症(STD)とは

「Sexually Transmitted Diseases」の略で、性交または類似行為の際に、皮膚や粘膜が接触し、病原微生物が感染することによってもたらされる疾患の総称である。

※STI (Sexually Transmitted Infections)

性感染症の種類

梅毒、淋菌感染症、性器クラミジア感染症、性器ヘルペス
尖圭コンジローマ、性器伝染性軟属腫、膣トリコモナス症
細菌性膣症、ケジラミ症、性器カンジダ症、
非クラミジア性非淋菌性尿道炎、軟性下疳、HIV感染症、
A,B,C型肝炎、赤痢アメーバ症

日本性感染症学会：性感染症 診断・治療 ガイドライン 2006

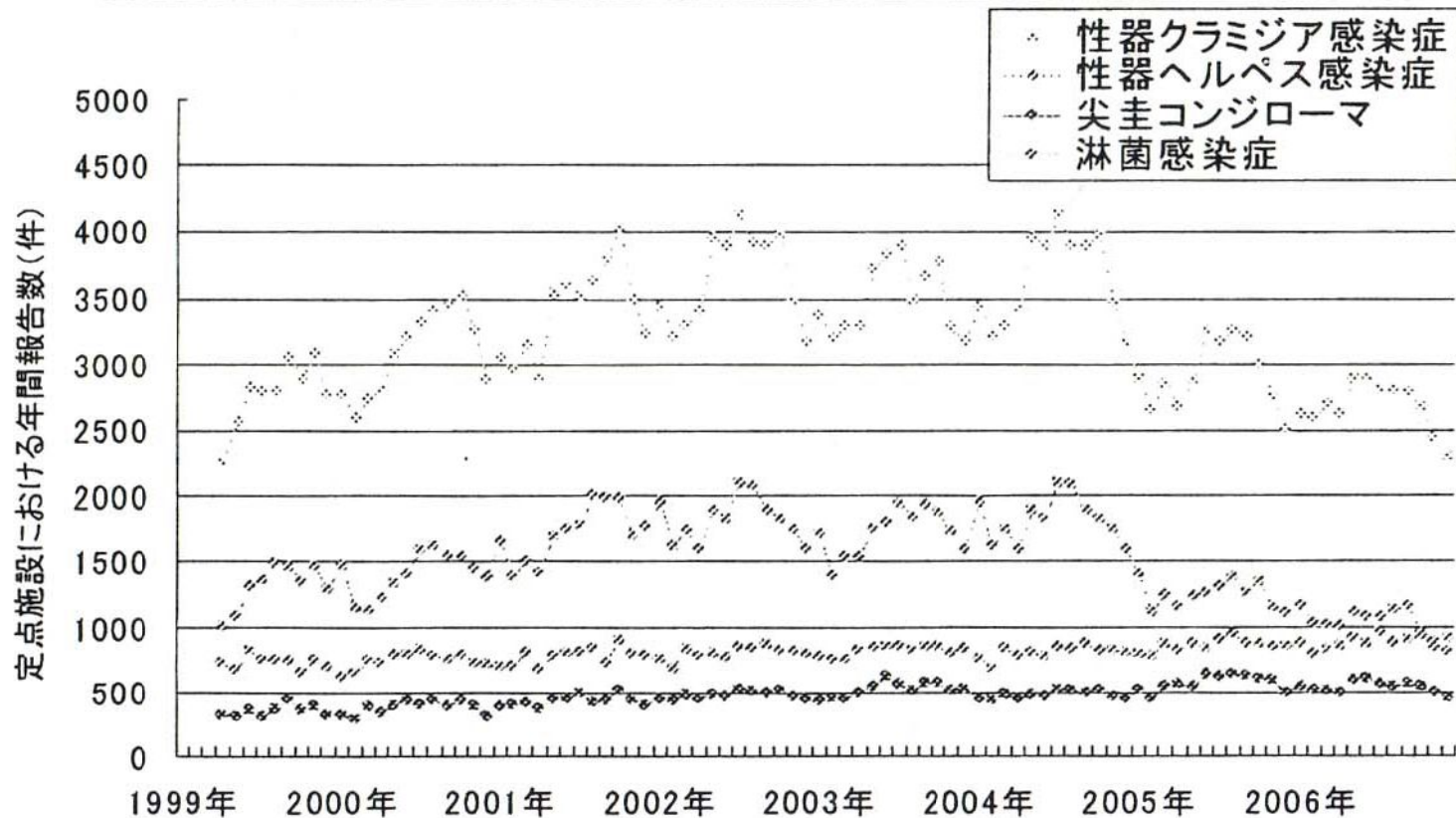
Mochida

④

STD患者数の年次変化：99年4月～06年12月



性器クラミジア、淋菌感染症は減少
性器ヘルペス、尖圭コンジローマは微増



⑤

主なSTD患者数と男女比



STDの種類	年間罹患症例数 (予測値)	男女比 (女/男)
クラミジア感染症	28.0万人	1.8
非淋菌性・非クラミジア性器炎	25.4万人	1.1
淋菌感染症	13.2万人	0.3
性器ヘルペス	7.2万人	1.9
尖圭コンジローマ	3.9万人	1.1
トリコモナス症	0.8万人	31.3
梅毒	0.5万人	0.9
全STD	79.1万人	1.14

性感染症サーベイランス研究班（2002年度調査報告）

Machida

⑥

尖圭コンジローマ：病因



ヒト乳頭腫ウイルス(human papillomavirus: **HPV**)
6型あるいは11型の感染による良性の疣贅

タイプ	病変	代表的なHPV型
粘膜型	尖圭コンジローマ	6,11
	子宮頸癌、陰茎癌等	16,18
皮膚型	尋常性疣贅(通常のイボ)	1,2,4,7
	青年性扁平疣贅	3,10

性感染症/HIV感染 尖形コンジローマ(女性) P.211 (メジカルビュー社) 一部改変

Handwritten signature or mark.

⑦

尖圭コンジローマ：病態



■病態：カリフラワー状のイボが特徴

乳頭状あるいは鶏冠状の良性腫瘍

□発生部位：主に外性器または肛門周囲

□自然消失率：20～30%（再発を繰り返す）

□自覚症状：ほとんどない

□潜伏期間：3週間～8ヶ月（平均2.8ヶ月）

□好発年齢：20代前半の男女

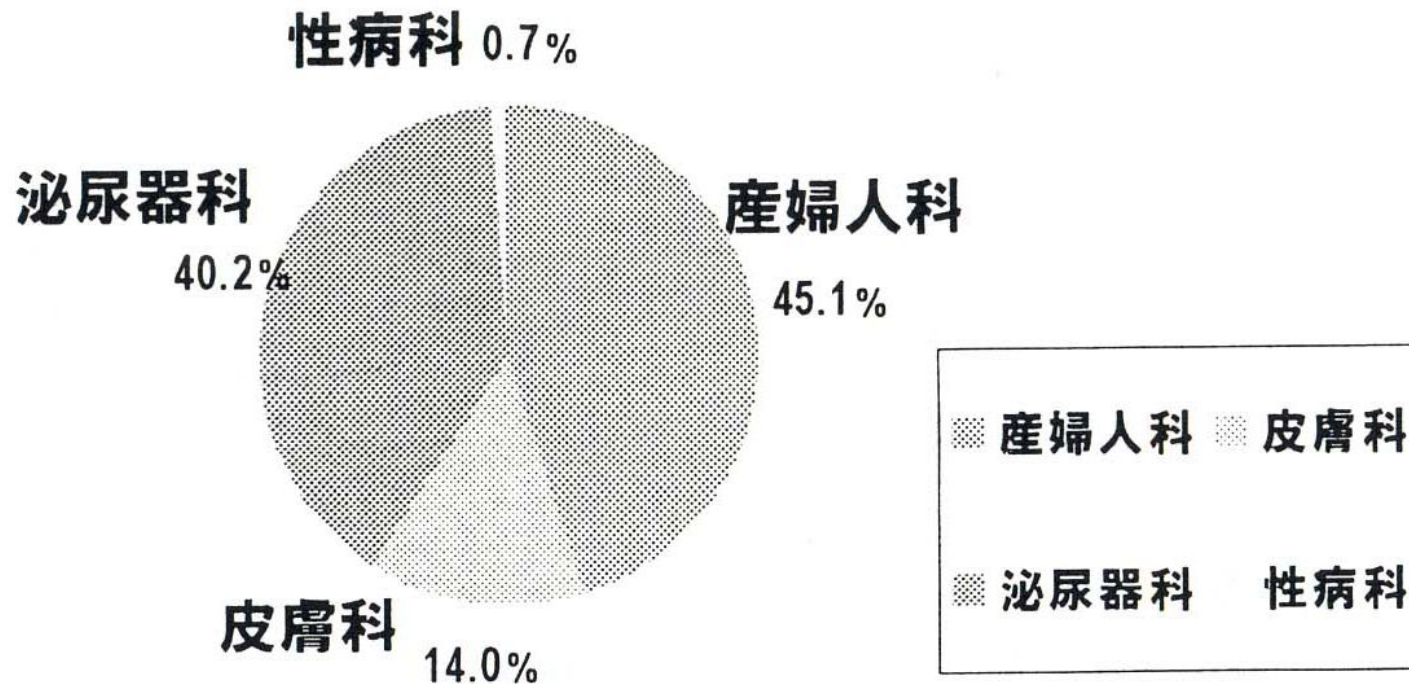
①

尖圭コンジローマ：推定患者数



年間推定患者数 = 3.9万人 (男女比は1:1)

《受診診療科》



性感染症サーベイランス研究班 (2002年度調査報告)

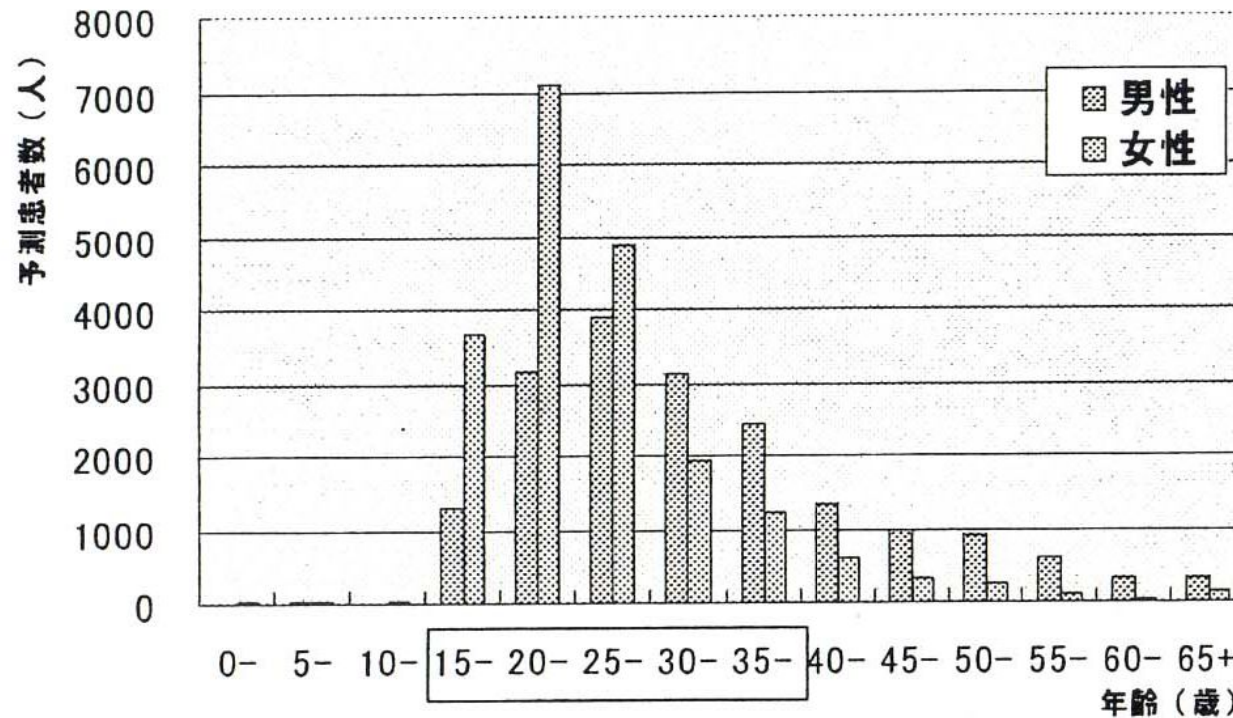
Mochida

⑨

尖圭コンジローマ：年齢分布



年齢層：男女とも若年層中心(20歳代が最も多い)
特 徴：男性は20～39歳、女性は15～29歳



性感染症サーベイランス研究班(2002年度調査報告)

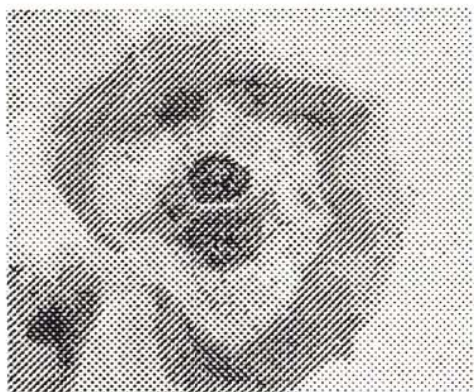
2003.10.10

10

尖圭コンジローマ：診断

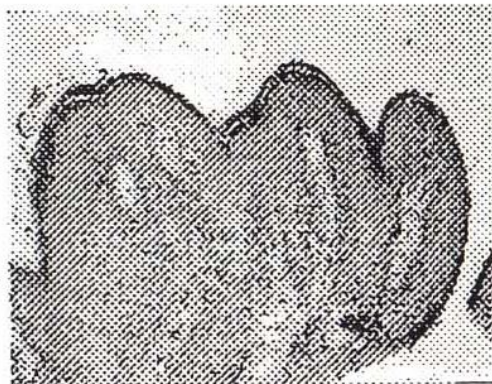


- ・男性例は視診が中心、女性例は視診と細胞診を実施
- ・確定診断を行う際は、病理組織学的検査(生検)を実施
- ・研究機関では、HPVのDNA型判定を行うこともある



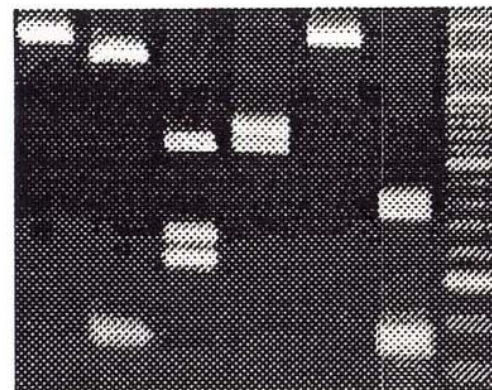
■細胞診

細胞質の空胞化
(コイロサイトーシス)



■組織診

表層の肥厚、過角化



■HPV6型DNA型判定 (PCR法)

11

尖圭コンジローマ：治療法



● 外科的療法：保険適応あり

凍結療法（液体窒素）

電気焼灼（電気メス）

レーザー蒸散（CO₂レーザー）

外科的切除

● 薬物療法：ベセルナクリームを除き、すべて保険適応外

ベセルナクリーム 【免疫反応調整剤：IRM】

ポドフィリン 【有糸分裂阻害剤】

5-FU軟膏 【代謝拮抗剤】

トリクロロ酢酸 【腐食剤】

IFN- α 局注 【抗ウイルス剤】

12

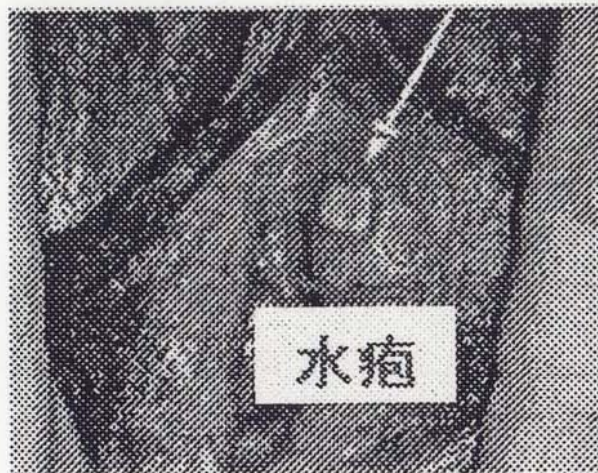
外科的療法(1)



■凍結療法（液体窒素）

- 麻酔は不要
- 瘢痕が残りにくい
- △ 治療期間が長い（約3ヶ月）
- △ 中程度～大きな病変には不可
- △ 侵襲を伴う（強い疼痛を伴う）

川島 眞:臨床医薬 2006;22 (4),353-358



凍結療法後の水泡形成



凍結療法後のかさぶた形成

米国3M社資料

Mochiba

13

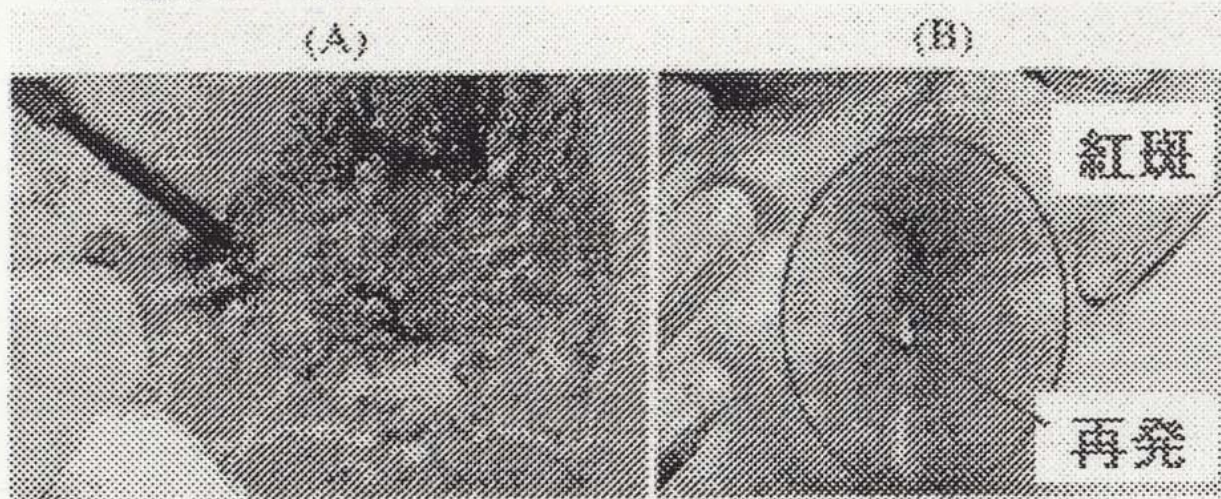
外科的療法(2)



■電気焼灼、レーザー蒸散、外科的切除

- 治療期間が短い
- どのような病変にも対応
- △ 侵襲を伴う(疼痛)
- △ 局所麻酔が必要
- △ 瘢痕が残りやすい

川島 眞:臨床医業.2006;22(4):353-358



CO₂レーザーによる蒸散直後

3ヵ月後の再発

米国3M社資料

Mochida

14

薬物療法



■ポドフィリン、5-FU軟膏

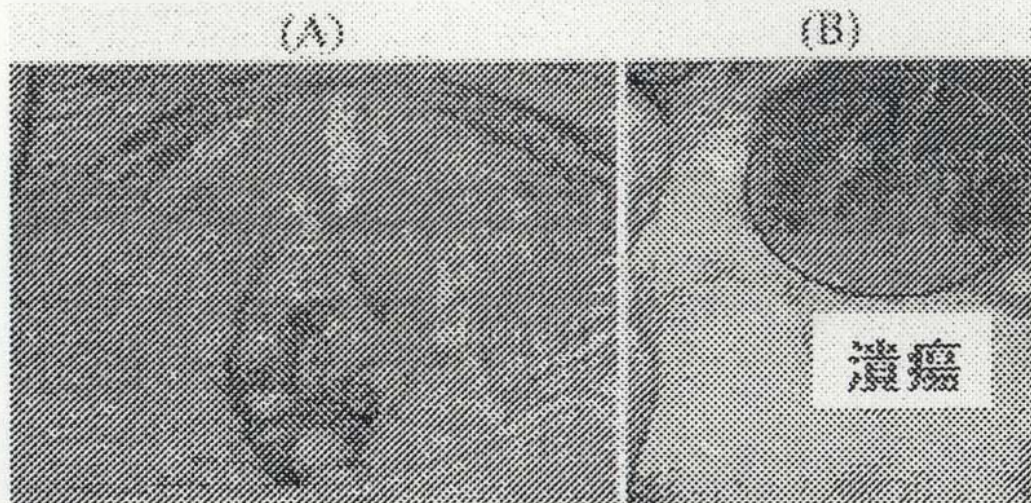
医師による投与が必要

塗布部位に、びらん・潰瘍等を生じることがある

■IFN- α 局注

治療費が高額

川島 眞:臨床医案.2006;22(4),353-358



多発した尖圭コンジローマ

5% 5-FUクリームを1週間
外用後の重度の潰瘍形成

米国3M社資料

Mochila

15

尖圭コンジローマ：治療法の比較

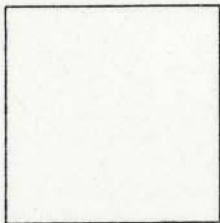


治療法		外科的療法				薬物療法
		凍結療法	電気焼灼	レーザー蒸散	外科的切除	イミキモドクリーム
治療	対象となる疣贅	大きさ：小 個数：少ない	大きさ：小～中 個数：多発例可	大きさ：小～中 個数：多発例可	大きさ：小～大 個数：多発例可	大きさ：小～大 個数：多発例可
	来院頻度	1～2週に1回	—	—	—	1～2週に1回
	治療期間	3ヶ月程度	1回程度	1回程度	1回程度	2ヶ月程度
	設備	不要	必要	必要	不要	不要
	特殊な医療技術	必要	必要	必要(高度)	必要	不要
	再発率	21～37.5% (3ヵ月後)	24～25% (3ヵ月後)	33% (2ヵ月後)	18% (3ヵ月後)	13% (3ヵ月後)
副作用	侵襲	伴う	伴う	伴う	伴う	伴う
	局所での皮膚障害	水疱、糜爛 潰瘍、疼痛	熱傷、糜爛 潰瘍、疼痛	糜爛、潰瘍 疼痛	出血、糜爛 潰瘍、疼痛	紅斑、糜爛 表皮剥離 灼熱感、そう痒感
	痕跡	通常 残らない	残る可能性 あり	残る可能性 あり	残る可能性 あり	残る可能性は 少ない

川島 眞:臨床医案.2006;22(4):353-358

Mochida

16



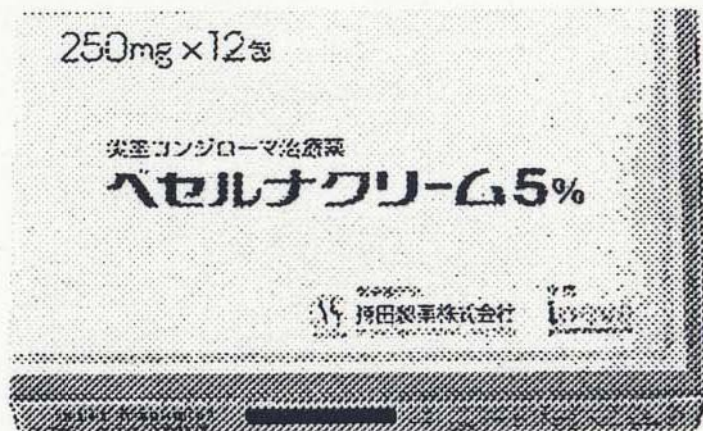
尖圭コンジローマ治療薬

指定医薬品、処方せん医薬品^{注)}

ベセルナクリーム5%

BESELNA CREAM 5% (イミキモド・クリーム剤)

薬価基準収載



Mochiba

117

ベセルナクリーム5% 製品概要



●製品名

ベセルナクリーム5%(BESELNA CREAM 5%)

●一般名

Imiquimod(INN)、イミキモド(JAN)

●適応症

尖圭コンジローマ(外性器又は肛門周囲に限る)

●剤型

5%クリーム製剤(250mg/包)

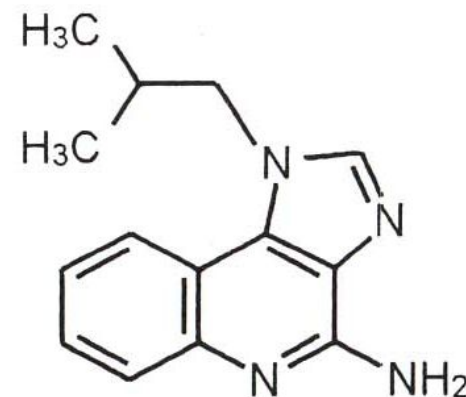
●用法・用量

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に保ち、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。

【塗布時間:6~10時間、使用期間:原則16週間まで】

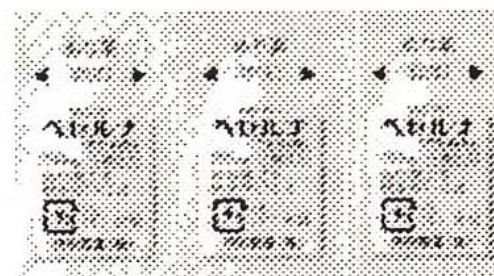
●貯法

凍結を避け、25℃以下で保存



イミキモド(Imiquimod)

イミダゾキノリン骨格

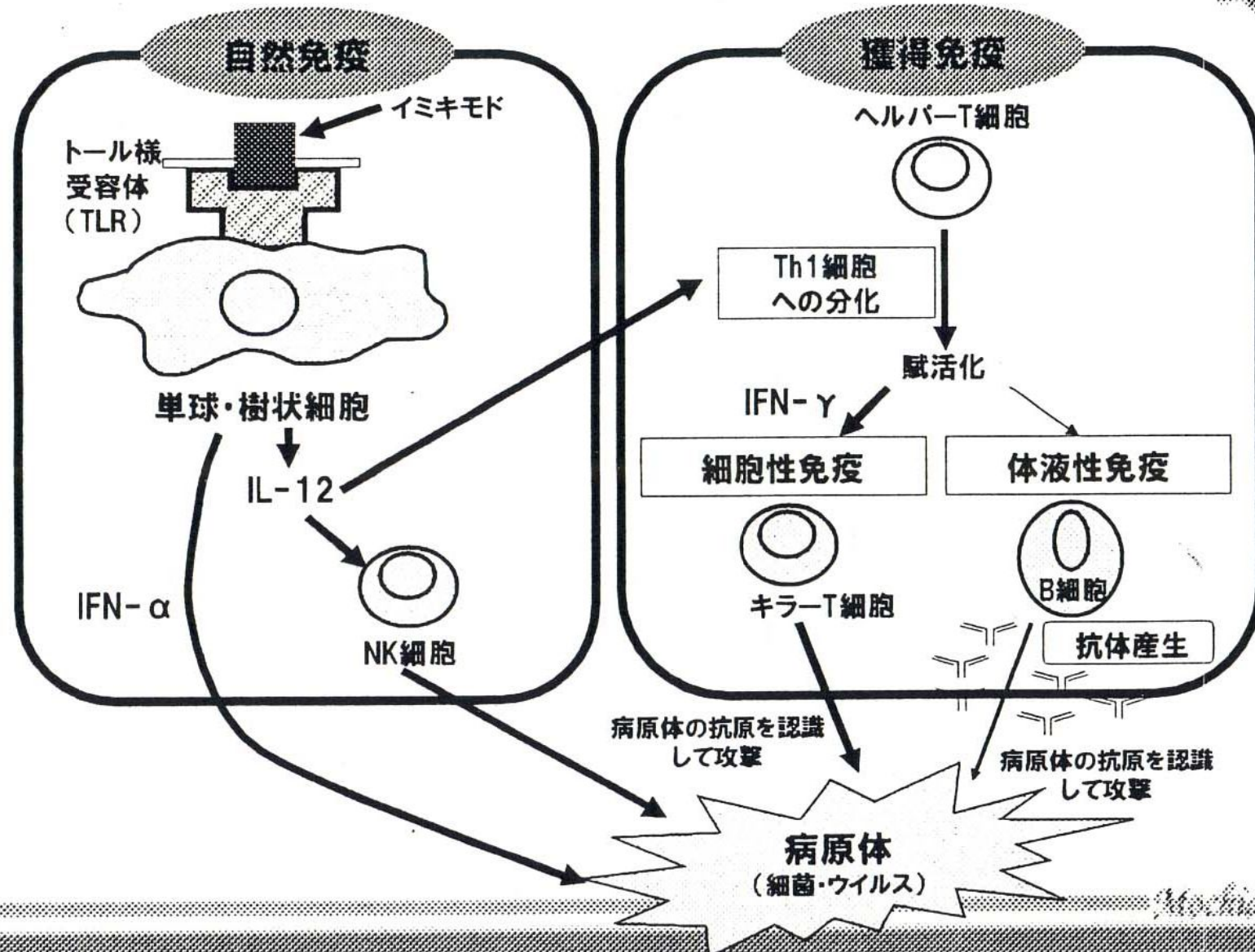


薬価:1136円/包

Mitsubishi

18

作用機序: 詳細



Mochida

有効性

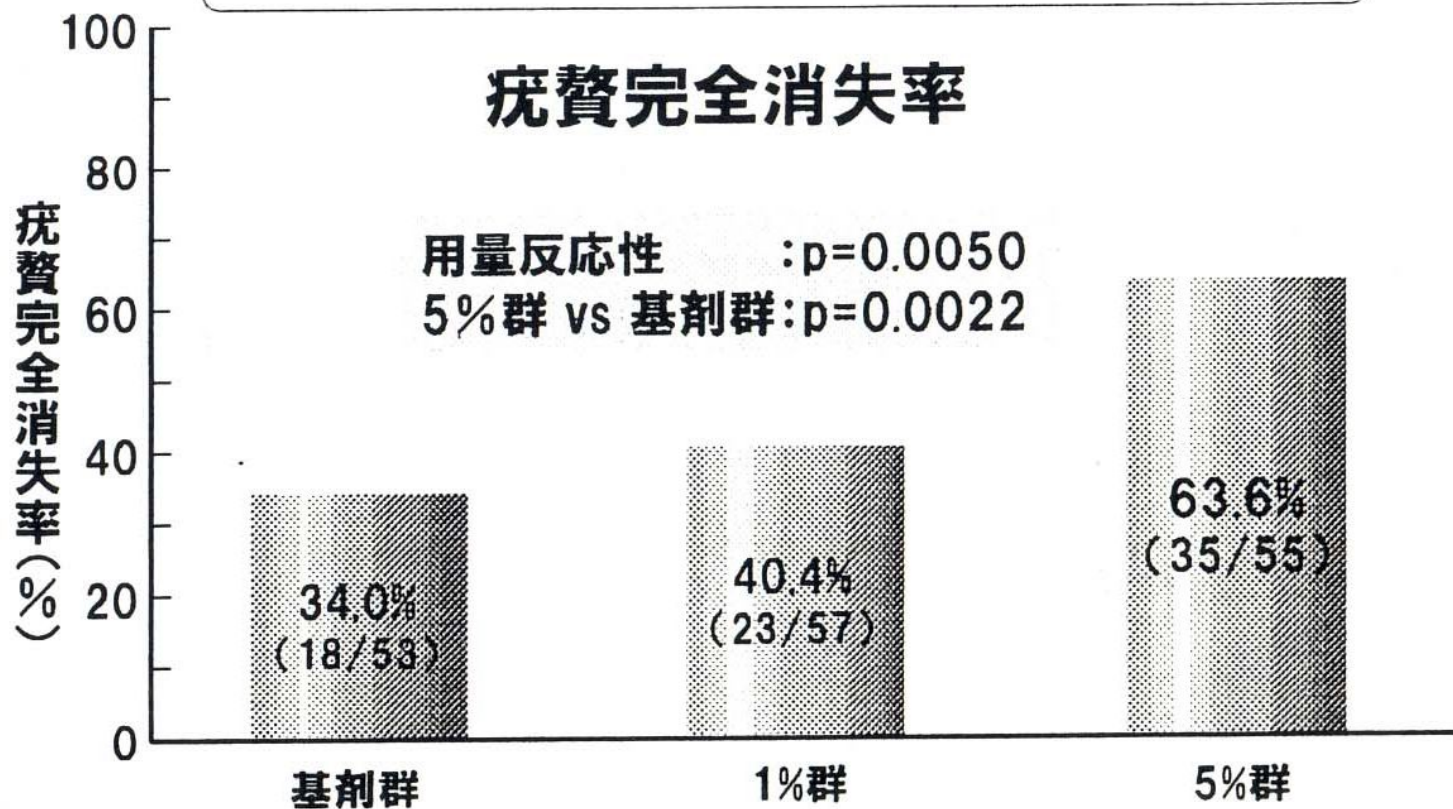
ベセルナクリーム5%は

用量に依存して尖圭コンジローマを消失させました



19

- 対象: 尖圭コンジローマ患者(外性器又は肛門周囲)165例
- デザイン: ランダム化、二重盲検、用量反応試験



中川秀己 日本性感染症学会誌 2007 18(1), 134-144

Medicine

20

海外臨床成績:再発率



外科的療法と比較した海外臨床試験 (ドイツ:オープン試験)



経過観察期6ヵ月後の再発率(ITT解析)

A群(外科的療法)	B群(イミキモド)	C群(組み合わせ)
23.9% (22/92例)	6.0% (6/100例)	8.0% (6/75例)

持田製薬 社内資料

Schöfer, H. et al.: Eur. J. Dermatol. 16 (6), 642-648(2006)

Macchia

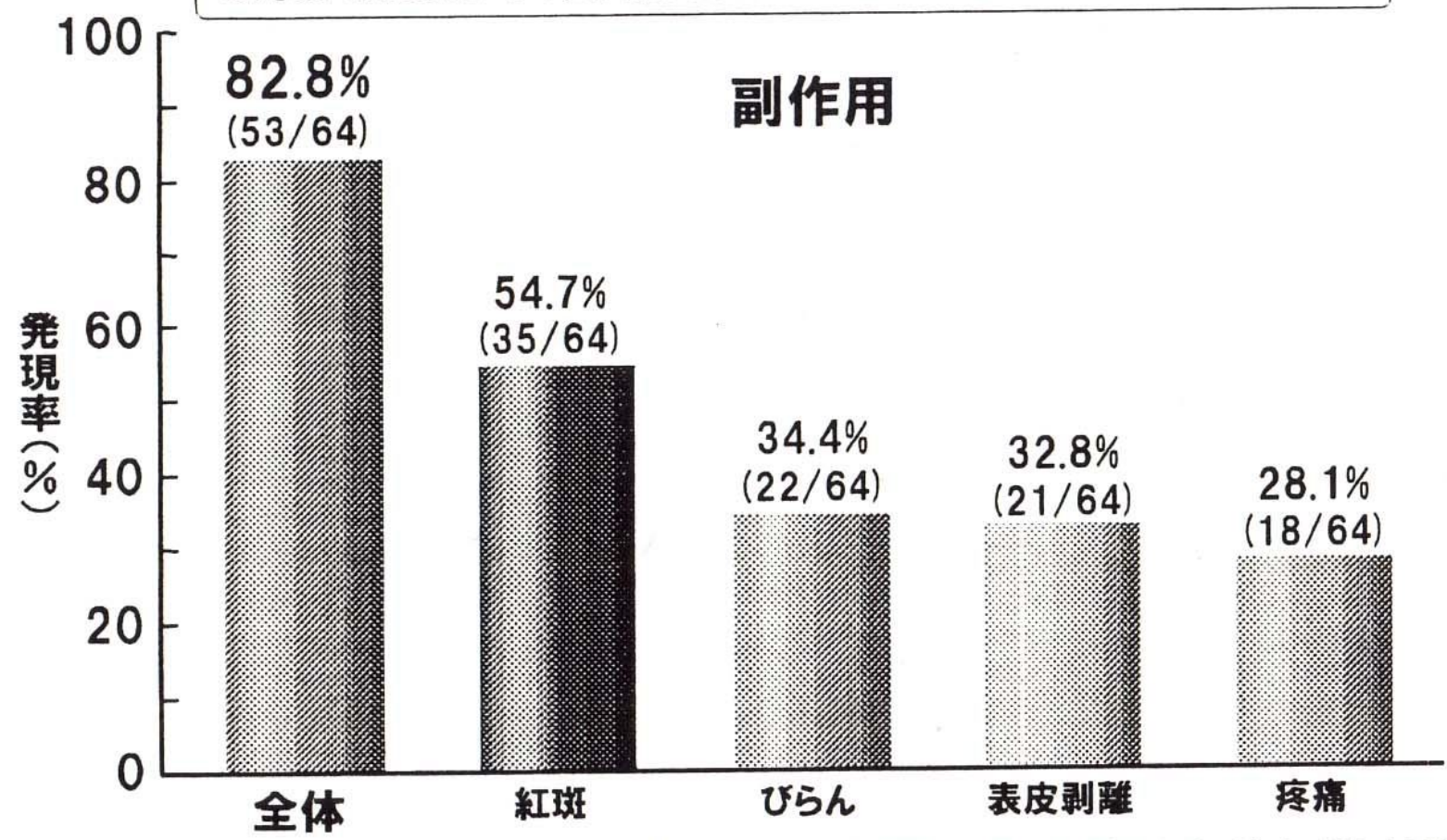
安全性

②

ベセルナクリーム5%の主な副作用は 紅斑、びらん、表皮剥離、疼痛でした



●対象：承認時までの国内臨床試験において本剤を使用した64例



持田製薬 社内資料 & 中川秀己:日本性感染症学会誌 18(1), 134-144 (2007)

Handwritten signature

22

子宮頸癌：基本情報



□年間発症患者数：約15,000人

□年間死亡者数：約2,500人

□起因ウイルス：HPV(主に15種のHigh-risk型)

16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68、73型

□日本人に多いHigh-risk型とその網羅率

16型：44.8%、16+18型：58.8%

16+18+52型：65.8%、16+18+52+58型：72.5%

□その他

1983年に子宮頸管よりHPV-16型を分離し、子宮頸癌との関連を唱えた
ツール・ハウゼン博士(ドイツ)に、08年のノーベル医学生理学賞が授与

23

子宮頸癌予防ワクチン:最近の話題(1)



■2008年10月16日: *asahi.com*

子宮頸がん予防に新ワクチン 感染研開発、臨床試験へ (1/2ページ)

2008年10月16日 3時6分

ソーシャルブックマーク 印刷

子宮頸(けい)がんを防ぐ新ワクチンを国立感染症研究所が開発した。臨床試験に向けて準備を進めている。子宮頸がんはウイルス感染で起きるが、欧米などで使われているワクチンは、特定の型のウイルスにしか効かず、日本人の子宮頸がんの半数程度しかカバーできない。新ワクチンは、幅広い型に対して効果がある可能性が高い。

子宮頸がんは、国内で年間約1万6千人が発症し、約2500人が死亡している。原因はヒトパピローマウイルス(HPV)感染で、これを解明した独の医学者に今年のノーベル医学生理学賞が贈られる。HPVは約100の型に分かれており、そのうち15種類の型が、がんの原因になる。

感染研の神田忠に(ただひと)・病原体ゲノム解析研究センター長は、15の型すべてに共通しているウイルス表面のたんぱく質に注目。この一部を切り取って、ワクチンとしてウサギに注射し、ウサギの血液中からウイルスの感染を防ぐ抗体を得た。

日本人の子宮頸がんの9割は、7種の型が原因で起こる。そのうちの6種の型に有効だった。残りの一つの型については試験中だが、同様の効果がある可能性が高いと研究チームはみている。

これまでのワクチンは、各ウイルスの型特有のたんぱく質を利用しているため、効果は2~4種類の型に限定されている。各国で認可されており、日本でも2社が承認申請済みで、現在審査中だ。

この研究は厚生労働省の第3次がん総合戦略研究事業の一つで、製剤化ができ次第、関東の複数の大学病院と共同で臨床試験を始める予定。(編集委員・中村通子)

Mochida

24

子宮頸癌予防ワクチン:最近の話題(2)

■2008年11月14日:Bio Today ニュースレター

Merck社 GARDASILは男性のHPV関連外性器病変も防ぐ

2008-11-14 - 2008年11月13日、Merck(メルク)社は、四価の子宮頸癌ワクチン・GARDASIL [Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18)] (ヒトパピローマウイルス(HPV)6、11、16、18型による男性外性器病変も防ぐことが16-28歳の男性を対象にした第3相試験で確認されたと発表しました。)

GARDASILによってHPV6、11、16、18型による外性器病変の90%が予防されました。

この試験の結果はEuropean Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conferenceで発表されました。

GARDASIL®, Merck's Cervical Cancer Vaccine, Demonstrated Efficacy in Preventing HPV-Related Disease in Males in Phase III Study

Pivotal Study Evaluating Efficacy of GARDASIL in Males in Preventing HPV 6, 11, 16 and 18-Related External Genital Lesions
WHITEHOUSE STATION, N.J. --(BUSINESS WIRE)--GARDASIL® [Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine, Recombinant], the cervical cancer vaccine from Merck & Co., Inc., prevented 90 percent of external genital lesions caused by human papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16 and 18 in a pivotal Phase III study in men aged 16 to 26. These are the only data evaluating efficacy of any HPV vaccine in preventing disease in males, and were presented for the first time this week at the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference.

The initial planned analysis of this study, an analysis of male study participants aged 16 to 26 who had not been infected with at least one of the four HPV types before the start of the study through one month after receiving their third dose of the vaccine or placebo, has been completed. This analysis was predetermined in the study protocol to be conducted after at least 32 cases of external genital lesions were observed. The study is ongoing, and additional data will be submitted to global regulatory agencies once available.

Merck remains on track to submit a supplemental Biologics License Application for GARDASIL to the U.S. Food and Drug Administration by the end of 2008 for the use of GARDASIL in boys and men ages 9 to 26 for the prevention of external genital lesions caused by HPV types 6, 11, 16 and 18. Other regulatory submissions around the world will occur as planned.

GARDASIL is not currently approved for males in the United States. GARDASIL is indicated for use in girls and young women 9 through 26 years of age for the prevention of cervical, vulvar and vaginal cancers caused by HPV types 16 and 18, genital warts caused by HPV types 6 and 11; and precancerous or dysplastic lesions caused by HPV types 6, 11, 16 and 18.