

アメナリーフ錠200 mg

第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
ASP2151	一般名：アメナメビル 非核酸類似体のヘルペスウイルスヘリカーゼ・プライマーゼ複合体阻害薬
R5	ASP2151の代謝物
ACV	Aciclovir：アシクロビル
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATPase	Adenosine triphosphatase、アデノシン三リン酸分解酵素
AUC	Area under the time-concentration curve：血中濃度曲線下面積
AUC ₂₄	投与開始0時間後から24時間までの時間—濃度曲線下面積
AUC _{inf}	投与開始0時間後から定量された時間までの時間—濃度曲線下面積
AUC _{last}	投与開始0時間後から無限大時間までの時間—濃度曲線下面積
AUC _{tau}	投与開始0時間後から投与間隔時間までの時間—濃度曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク質
BSEP	Bile salt export pump：胆汁酸排泄トランスポーター
BUN	Blood urea nitrogen：血中尿素窒素
C ₂₄	Concentration at 24 hour after dosing：投与24時間後の血漿中濃度
Cap	Capsule：カプセル剤
Ccr	Creatinine clearance：クレアチニン・クリアランス
CL/F	Total body clearance from plasma after extravascular administration：見かけの全身クリアランス
CL _R	Renal Clearance：腎クリアランス
C _{max}	Maximal drug concentration：最高血漿（血液）中濃度
Cr	Creatinine：クレアチニン
DNA	deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
FCV	Famciclovir：ファミシクロビル
GCP	Good clinical practice：医薬品の臨床試験の実施基準
GLDH	glutamate dehydrogenase：グルタミン酸脱水素酵素
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
HSV	herpes simplex virus：単純ヘルペスウイルス
IC ₅₀	50% inhibitory concentration、50% 阻害濃度
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use：医薬品規制調和国際会議
JHIF	Japan Herpesvirus Infections Forum：ヘルペス感染研究会
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein：多剤、毒物排出たん白質
MRP	Multidrug resistance associated protein：多剤耐性関連たん白質
NAG	N-acetyl-β-D-glucosaminidase：N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ
NRS	Numerical rating scale：数値的評価スケール

略号	省略していない表現
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug : 非ステロイド性抗炎症薬
OAT	Organic anion transporter : 有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide : 有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter : 有機カチオントランスポーター
PCV	Penciclovir : ペンシクロビル
Pgp	P-glycoprotein : P-糖タンパク質
PHN	post-herpetic neuralgia : 帯状疱疹後神経痛
PK	Pharmacokinetics : 薬物動態 (学)
PK/PD	Pharmacokinetics/Pharmacodynamics : 薬物動態的-薬力学的
PMDA	医薬品医療機器総合機構
PPK	population pharmacokinetics 母集団薬物動態
QRS	心電図におけるQRS波の初めから終わりまでの間隔
QT	心電図におけるQRS波の初めからT波の終わりまでの間隔
QTc	QT interval corrected for heart rate : 心拍数で補正したQT間隔
QTcF	Corrected QT interval by Fridericia formula : Fridericia法で補正したQT間隔
RNA	ribonucleic acid : リボ核酸
ST	心電図におけるQRS波の終わりからT波の始めまでの直線又は緩やかな曲線
$t_{1/2}$	Elimination half-life : 消失半減期
Tab	Tablet : 錠剤
t_{max}	Time to reach C_{max} : 最高濃度到達時間
TQT	Thorough QT
VACV	Valaciclovir : バラシクロビル
VZV	varicella zoster virus : 水痘・帯状疱疹ウイルス

目次

2.5 臨床に関する概括評価	5
2.5.1 製品開発の根拠	5
2.5.1.1 帯状疱疹の臨床的・病態生理学的側面	5
2.5.1.2 帯状疱疹に関する疫学的情報	9
2.5.1.3 本剤の薬理学的分類	9
2.5.1.4 本剤の試験を行うことを支持する科学的根拠	10
2.5.1.5 臨床開発計画	11
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	22
2.5.2.1 市販予定製剤	22
2.5.2.2 バイオアベイラビリティに与える食事の影響	22
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	22
2.5.3.1 薬物動態	22
2.5.4 有効性の概括評価	29
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略	29
2.5.4.2 対象となった患者集団	29
2.5.4.3 有効性の評価項目	30
2.5.4.4 有効性の概要	31
2.5.4.5 部分集団解析	32
2.5.4.6 観察された効果の臨床的意義	32
2.5.5 安全性の概括評価	33
2.5.5.1 本剤が属する薬理学的分類に特徴的な有害事象	33
2.5.5.2 非臨床での毒性学的情報	33
2.5.5.3 特定の有害事象をモニターするための特別な方法	33
2.5.5.4 患者集団の特徴及び暴露の程度	34
2.5.5.5 比較的良好とみられる重篤でない有害事象	34
2.5.5.6 重篤な有害事象	35
2.5.5.7 部分集団解析	36
2.5.5.8 投与量、投与期間と有害事象	37
2.5.5.9 長期投与時の安全性	37
2.5.5.10 有害事象の予防、軽減、管理方法	37
2.5.5.11 過剰投与、依存性、反跳現象及び乱用	37
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	38
2.5.6.1 治療の背景	38
2.5.6.2 ベネフィット	38
2.5.6.3 リスク	42
2.5.6.4 ベネフィット・リスクの評価	46
2.5.6.5 申請医薬品を安全・効果的に使用するための医師・患者の選択や管理	49
2.5.7 参考文献	49

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 带状疱疹の臨床的・病態生理学的側面

2.5.1.1.1 带状疱疹の病態^{1),2)}

带状疱疹は、神経節に潜伏感染している水痘・带状疱疹ウイルス（Varicella-zoster virus；以下、VZV）の再活性化により生じるウイルス感染症である。VZVは、気道粘膜又は眼結膜から侵入・増殖し、全身皮膚に達して水痘となる。水痘の症状は、約1週間で自然に治癒するが、皮膚の表皮細胞で増殖したVZVは、知覚神経を伝わって三叉神経節や脊髄後根神経節のサテライト細胞に感染し、数年から数十年にわたって不活性の状態で潜伏感染を続ける。

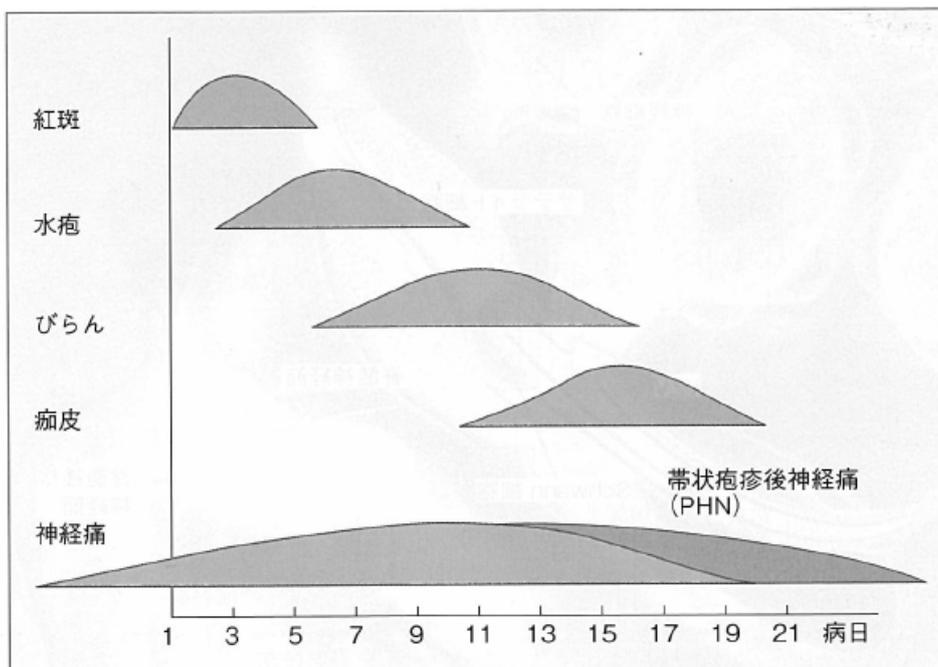
潜伏感染したVZVは、過労、老化、悪性腫瘍や自己免疫疾患等の疾患、免疫抑制薬や抗腫瘍薬による治療、放射線療法等が誘因となって再活性化され、サテライト細胞で増殖し、神経節内の隣接するサテライト細胞に感染する。そして神経節内の神経細胞又はSchwann細胞への感染を経て毛包細胞及び表皮細胞に感染し、带状疱疹が発症する。

带状疱疹に罹患すると生涯2度と発症しないとされていたが、2000年頃からは複数回罹患する患者が増加しており、およそ10年おきに発症を繰り返す患者もみられている。

(1) 皮膚症状

带状疱疹では、疱疹が神経支配領域に一致して带状に配列する。発疹が生じる数日前より、神経痛様の疼痛や知覚異常が続き、浮腫性の紅斑が発現する。その後、紅斑上に小丘疹が出現し、小丘疹は小水疱となり、疱疹が形成される。小水疱の大きさは、粟粒大から小豆大で、ウイルス性水疱の特徴である中心臍窩を有する。皮疹の新生は5日間ほど続き、水疱はやがて痂皮を形成し、乾燥化し、全経過2～3週間で自然治癒する。

図 2.5-1 带状疱疹の一般経過²⁾



(2) 疼痛（带状疱疹関連痛）

带状疱疹の特徴は痛みを伴うことである。痛みは発症時期に基づき前駆痛、急性痛及び慢性痛に分類され、前駆痛と急性痛は合わせて急性期带状疱疹痛、慢性痛は带状疱疹後神経痛（post-herpetic neuralgia；以下、PHN）と定義されている。

急性期带状疱疹痛は、ウイルス感染によって知覚神経が障害されることや浸潤した炎症性細胞が産生する発痛物質によって生じる侵害受容性疼痛であり、ウイルス感染とそれに伴う炎症が終息することで消失する。前駆痛は、皮疹に先行して生じる痛みで、数日前から認められることが多い。痛みの程度は軽度の場合が多く、前駆痛がない場合も多い。急性痛は、皮疹の出現から10日前後がピークとなり、皮疹の治癒とともに3～4週間で消失する。痛みの程度は軽いものから非常に強い痛みまで個人差が認められる。

PHNは、ウイルス感染による神経変性による痛みの伝達を抑制する有髄神経線維の減少等が原因の神経障害性疼痛であり、急性期带状疱疹痛のような自然治癒は難しく、治療への反応も乏しい。また、急性期带状疱疹痛が非常に強い場合又は継続する場合には、痛みが記憶された心因性疼痛もみられる。PHNの痛みは、間欠的で軽度のこともあるが、軽微な触刺激により痛みが誘発されるアロディニアをはじめ、持続的な灼熱痛であるカウザルギー等の痛みが多い。

2.5.1.1.2 带状疱疹の診断¹⁾

典型的な症状である、神経支配領域に一致した帯状の疱疹及び神経痛様の疼痛が現れれば、診断は容易である。しかしながら、早期治療の可否が予後を左右するため、典型的な症状が出る前に診断を行う場合は、水疱底塗抹標本をGiemsa染色し、ウイルス性巨細胞を確認する。単純ヘルペスとの鑑別が困難な場合は、蛍光抗体診断用キットを用いてウイルス抗原を検出し、確定診断する。

2.5.1.1.3 带状疱疹の治療

带状疱疹の治療目的は、急性期の疼痛緩和及び皮疹の再上皮化の促進並びにPHN等の後遺症の発生を抑制することとされている。国内では、带状疱疹の治療ガイドラインは策定されていないが、ヘルペス感染症研究会*（Japan Herpesvirus Infections Forum：JHIF）は、2009年6月にJHIF带状疱疹ワークショップを開催し、皮膚科、麻酔科、耳鼻科、眼科及び小児科の医師が带状疱疹の診断・治療・予防を検討し、コンセンサスが得られた治療法が示された³⁾。次項以降にその治療法、すなわち、急性期治療に用いられる抗ヘルペスウイルス薬及び疼痛治療並びに予防としての带状疱疹ワクチンについて概説する。

*：ヘルペスウイルス感染症の基礎的・臨床的研究の発展と抗ヘルペスウイルス化学療法の適正な普及・啓発を目的に発足した研究会

2.5.1.1.3.1 抗ヘルペスウイルス薬

带状疱疹の治療は、外来での抗ヘルペスウイルス薬の内服投与が中心となるが、表 2.5-1に示すような患者は入院治療を考慮する必要がある、抗ヘルペスウイルス薬の点滴静注等が行われる。

表 2.5-1 入院治療を考慮する带状疱疹患者

1. 免疫抑制患者
2. PHNの発症リスクが高い患者
3. 運動神経麻痺を伴う患者
4. 三叉神経第I枝領域の带状疱疹患者
5. 高度の疼痛を有する患者
6. 高度の頭痛、悪心・嘔吐等を有する患者

(1) 国内承認薬

現在、带状疱疹の適応が承認されている経口抗ヘルペスウイルス薬は、アシクロビル（以下、ACV）、ACVのプロドラッグであるバラシクロビル（以下、VACV）、ペンシクロビル（以下、PCV）のプロドラッグであるファムシクロビル（以下、FCV）であり、成人の用法・用量及び投与期間を表 2.5-2に示した。

ACV、VACV及びFCVは、いずれも核酸類似体であり、その活性体であるACV及PCVは、ウイルス由来のチミジンキナーゼ及び宿主由来の細胞性キナーゼによって三リン酸化体となり、正常基質であるデオキシグアノシン三リン酸と競合してウイルスDNAポリメラーゼによってウイルスDNAの3'末端に取り込まれることで、ウイルスDNAの複製を阻害する⁴⁾。VZVではHerpes simplex virus（以下、HSV）に比べて発現頻度は低いものの、ACV耐性を示す臨床分離株がみられている⁶⁾。

表 2.5-2 経口抗ヘルペスウイルス薬の用法・用量及び投与期間⁷⁾⁸⁾⁹⁾

薬剤	用法・用量（成人）	投与期間
アシクロビル	1回800 mgを1日5回	7日間
バラシクロビル	1回1000 mgを1日3回	7日間
ファムシクロビル	1回500 mgを1日3回	7日間

(2) 投与開始の時期

抗ヘルペスウイルス薬は、ウイルスDNA合成を阻害することで抗ウイルス作用を示すことから、ウイルス増殖が盛んな発症早期に最も効果を発揮する。そのため、皮疹発現後72時間（3日）以内に投与を開始するべきであるとの報告がある¹⁰⁾。しかしながら、実地医療の現場では皮疹発現後早期に受診した患者は、全体の半数にも満たないとの報告³⁾¹¹⁾がある。また、皮疹発現後72時間以内にACVの投与を開始した群と72時間以降10日目までに投与を開始した群では、痛みの推移及びPHN発症割合に有意な差はみられないとの報告もある¹²⁾。

ACV、VACV及びFCVでは、いずれも発疹出現後5日以内に投与を開始することが望ましいとされている⁷⁾⁸⁾⁹⁾。また、皮疹発現後72時間を過ぎた患者でも、新皮疹の形成がみられる患者、皮膚以外の合併症がある患者、PHNの発症リスクが高い患者（表 2.5-3）には、抗ヘルペスウイルス薬の投与を考慮する必要があるとされている³⁾⁵⁾。

表 2.5-3 PHNの発症リスクが高い患者¹⁾

- | | |
|----|----------------------------|
| 1. | 重症の皮疹（皮膚分節全域に多発、癒合・壊死性の水疱） |
| 2. | 重篤な疼痛（皮膚分節全域の痛み、程度の強い痛み） |
| 3. | 知覚異常を伴う（特にアロディニア） |
| 4. | 60歳以上の患者（50歳代はボーダーライン） |
| 5. | 糖尿病合併症患者 |

(3) 投与期間

既承認の経口抗ヘルペスウイルス薬の投与期間は、いずれも7日間となっている。しかしながら、免疫機能が低下している患者では、7日間の治療で皮疹は改善し、痛みも軽減しているにもかかわらず、ウイルスDNAが検出される例がある。また、重症患者では7日間の治療でも臨床症状が残る場合がある。そのため、免疫機能が低下した患者及び重症患者では、臨床症状をみながら投与期間の延長を考慮する必要がある。

(4) 投与量

既承認の経口抗ヘルペスウイルス薬の成人に対する用法・用量は、表 2.5-2に示すとおりである。しかしながら、ACV及びPCVは腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下している患者では血中薬物濃度が上昇する。そのため、ACV及びVACVでは、精神神経症状及び腎機能障害等の副作用を回避するために、クレアチニンクリアランスに基づく腎機能障害の程度に応じて投与量及び投与間隔を調節することが推奨されている。また、FCVも腎機能に応じた投与量及び投与間隔の調節を推奨している。

2.5.1.1.3.2 疼痛治療

帯状疱疹関連痛は、急性期帯状疱疹痛（前駆痛及び急性痛）及びPHNに分類できる。

急性期帯状疱疹痛の主な痛みである侵害受容性疼痛に対しては、アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬が用いられるが、1週間以上の薬物治療で痛みが軽減しない場合や電撃痛、睡眠障害又は感覚異常がみられる場合は、神経ブロックの対象となる。痛みの信号が脊髄及び脳に入力され続けると、痛みの増強及び遷延化が起きることが確認されているため、急性期帯状疱疹痛が弱い患者であっても痛みに対する治療は積極的に行うことが推奨されている。

PHNは神経障害性疼痛であり、三環系抗うつ薬、抗痙攣薬及びオピオイド、ノイロトロピン錠の使用が推奨されている。

2.5.1.1.3.3 帯状疱疹ワクチン

国内では、帯状疱疹ワクチンは承認されていない。しかしながら、欧州医薬品庁は、2006年5月に50歳以上を対象に帯状疱疹ワクチンを認可しており、米国食品医薬品局も同年5月に60歳以上の高齢者を対象に認可し、2011年3月には対象を50歳以上に変更している。

約4万人を対象とした米国の大規模調査では、帯状疱疹ワクチンの接種により、帯状疱疹の発現割合だけでなく、PHNの発現割合も減少することが示された。また、国内高齢者に水痘ワクチンを接種するとVZVに対する細胞性免疫が増強したとの報告¹³⁾もあり、国内でも水痘ワクチンの帯状疱疹への適用の開発が進められ、承認された。

2.5.1.2 带状疱疹に関する疫学的情報

带状疱疹の発症割合は加齢に伴い増加し、50歳以降の発症割合は高い¹²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。

宮崎県で行われた带状疱疹の大規模疫学調査の結果¹⁶⁾、年代別発症率（/千人年）は50歳未満では2～3であったが、50歳以上になると5以上となり、加齢に伴う発症割合の増加がみられた（表2.5-4）。

小児带状疱疹患者の割合は低く、皮膚科を受診した带状疱疹患者を対象とした調査では、15歳以下の患者の割合は、3.6%（78/2,150例）¹⁷⁾及び1.6%（25/1,609例）¹⁸⁾であった。

性別の人口当たりの発症割合は、全年齢層では女性（4.82%）が男性（3.87%）に比べて高く、発症人数では50歳以上で女性が多く、皮膚科を受診した带状疱疹患者を対象としたアンケートも同様の結果であった¹¹⁾¹⁸⁾。

表 2.5-4 带状疱疹の発症数及び発症割合（宮崎スタディ：1997～2011年）

年代	総計			男性			女性		
	人口(人)	発症数(人)	発症率*	人口(人)	発症数(人)	発症率*	人口(人)	発症数(人)	発症率*
≤9	111,357	4,256	2.55	57,099	2,030	2.37	54,259	2,226	2.74
10-19	132,155	5,652	2.85	67,234	2,978	2.95	64,921	2,674	2.75
20-29	118,651	4,100	2.30	57,678	1,897	2.19	60,974	2,203	2.41
30-39	133,724	4,135	2.06	64,256	1,972	2.05	69,468	2,163	2.08
40-49	151,434	5,891	2.59	73,357	2,475	2.25	78,077	3,416	2.92
50-59	168,229	13,377	5.30	81,740	4,820	3.93	86,489	8,557	6.60
60-69	147,669	15,818	7.14	68,583	6,558	6.37	79,086	9,260	7.81
70-79	121,034	14,978	8.25	51,272	6,270	8.15	69,763	8,708	8.32
80-89	58,227	6,550	7.50	19,384	2,306	7.93	38,843	4,244	7.28
90≤	11,847	1,032	5.81	2,675	259	6.45	9,172	773	5.62
総計	1,154,327	75,789	4.38	543,277	31,565	3.87	611,050	44,224	4.82

*：発症率（/千人年）

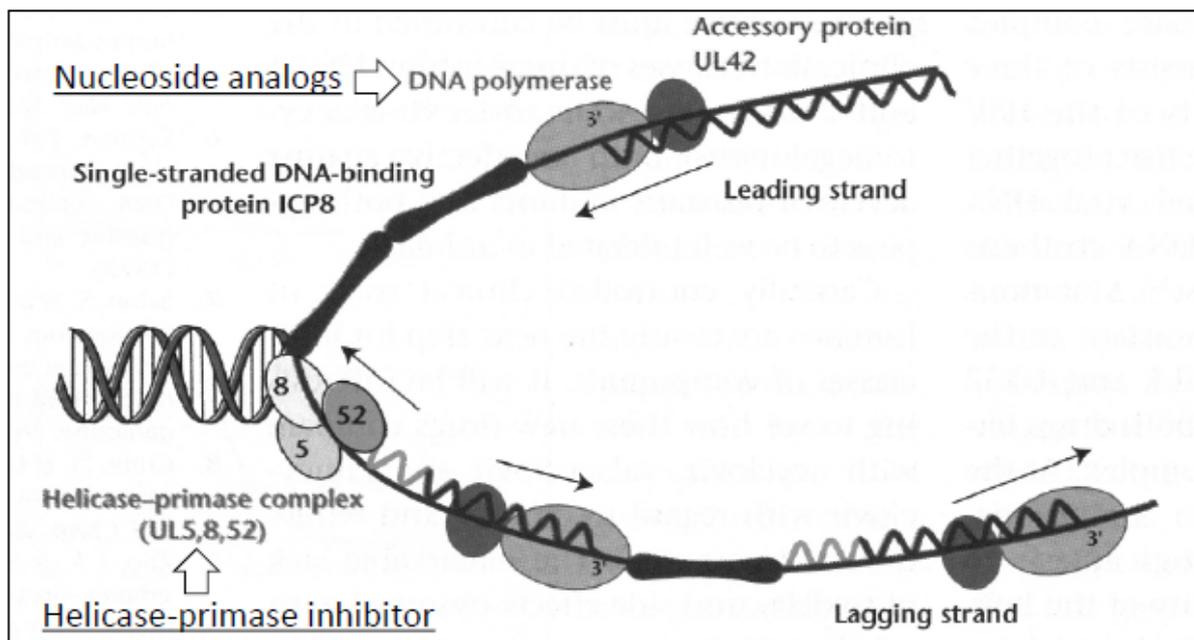
2.5.1.3 本剤の薬理学的分類

ASP2151は、ACV、VACV及びFCVと同様、ウイルスDNAの複製を阻害することで抗ウイルス作用を示す薬物であるが、その作用機序は異なる。

ASP2151は、ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体の酵素活性を阻害し、ウイルスDNAの複製を阻害する。

ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体は、DNAヘリカーゼ、DNAプライマーゼ（ポリメラーゼ）及びDNA依存的ATPaseの活性を有するウイルスのDNA複製に必須の酵素複合体である。ASP2151は、この酵素複合体の活性を阻害することで、二重鎖DNAの巻き戻し及びラギング鎖の生合成に必要なRNAプライマーの合成を抑制し、抗ウイルス作用を示す¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾。

図 2.5-2 DNA合成阻害の機序



文献21)のFig. 1を一部改変

2.5.1.4 本剤の試験を行うことを支持する科学的根拠

ACV及びVACVは、帯状疱疹及び単純疱疹に対して広く使用されており、単純疱疹患者からはACV耐性を示すHSVが分離されている。ACV耐性株は、チミジンキナーゼやDNAポリメラーゼに変異が認められ、同じ核酸類似体であるPCVとの交差耐性を示した²²⁾。また、HSVに比べて発現頻度は低いものの、VZVでもACV耐性を示す臨床分離株がみられている⁶⁾。そのため、作用機序の異なる抗ヘルペスウイルス薬が望まれ、ヘリカーゼ・プライマーゼ阻害薬が抗ヘルペスウイルス薬として開発された。

ASP2151は、oxadiazolyl-phenylを必須構造とするヘリカーゼ・プライマーゼの阻害薬であり、薬効薬理試験の結果から、ASP2151は、HSV及びVZV感染症に対する新たな抗ヘルペスウイルス薬になるものと考えた。

(1) *In vitro*試験の結果 (2.4.2.1.1～2.4.2.1.3)

- VZV、HSV-1及びHSV-2に対してASP2151は高い抗ウイルス活性を示し、その活性はいずれのウイルスに対してもACVのそれよりも高かった。
- ASP2151はACV低感受性VZV及びHSV-1に対しても高い抗ウイルス活性を示した。
ASP2151はHSV-1ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体のDNA依存的ATPase活性、ヘリカーゼ活性及びプライマーゼ活性を阻害した。また、ASP2151はVZV、HSV-1及びHSV-2のDNA複製を阻害した。これらの結果より、ASP2151はヘリカーゼ・プライマーゼ複合体の酵素活性を阻害することにより抗ウイルス活性を示すことが示唆された。
- HSV-1及びHSV-2のASP2151に対する低感受性ウイルスの出現頻度は、ACVに対するそれよりも明らかに低かった。また、HSV-1及びHSV-2のASP2151に対する低感受性ウイルスが出現するまでの時間もACVに対するそれよりも明らかに長かった。

(2) *In vivo*試験の結果 (2.4.2.1.4)

- マウスHSV-1皮膚感染モデル及びモルモットHSV-2膣感染モデルに対して、ASP2151はVACVよりも優れた予防効果を示し、プラセボよりも優れた治療効果を示した。

2.5.1.5 臨床開発計画

本剤は、各種非臨床試験の結果から高い治療効果と安全性を示す抗ヘルペスウイルス薬として期待されることから、帯状疱疹及び単純疱疹を対象に国内外での臨床試験を計画した。

帯状疱疹患者を対象とした臨床試験は国内で実施した。

単純疱疹は、再発型性器ヘルペスを対象とした第II相試験（15L-CL-101試験、以下101試験）を米国で実施し、単純疱疹を対象とした第III相試験（M522101-J11試験、以下J11試験）を国内で実施したが、第III相試験では期待する結果が得られなかった。

これらの結果を踏まえて、申請者は単純疱疹を対象とした開発は[]し、帯状疱疹の開発のみ進めることとした。

2.5.1.5.1 日本での開発経緯

健康成人男性を対象とした単回経口投与試験（15L-CL-001試験、以下001試験）を実施し、600 mg/日までの安全性及び忍容性を確認した。また、帯状疱疹患者は高齢者が多いことから、「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」に従って、健康非高齢者及び健康高齢者を対象とした第I相試験（15L-CL-003試験、以下003試験）を実施した。

上記2試験及び外国で実施した第I相試験の結果、本剤は安全で忍容性のあることが確認されたことから、国内帯状疱疹患者に対する本剤100 mg、200 mg又は400 mg経口投与したときの有効性及び安全性をVACV投与と比較し、臨床推奨用量を検討する第II相試験（15L-CL-221試験、以下221試験）を実施した。その結果、本剤200 mg及び400 mgを1日1回投与したときの有効性はVACVと同程度であることが示唆され、安全性上の問題も認められなかったことから、帯状疱疹患者に対するVACVを対照とした第III相試験（M522101-J01試験、以下J01試験）を実施した。

口唇・顔面ヘルペス及び再発型性器ヘルペスを対象とした本剤1日1回200 mg経口投与による第III相試験（J11試験）は、米国で実施した再発型性器ヘルペス患者を対象とした第II相試験（101試験）の結果に基づいて実施した。並行して再発型口唇・顔面ヘルペス、再発型性器ヘルペス及びカポジ水痘様発疹症を対象とした一般臨床試験（M522101-J12試験、以下J12試験）を実施した。

帯状疱疹を対象とした第III相試験（J01試験）並びに単純疱疹を対象とした第III相試験（J11試験）及び一般臨床試験（J12試験）の実施にあたっては、米国で実施した健康成人を対象とした28日間反復投与試験（15L-CL-019試験、以下019試験）でみられた重篤な有害事象を精査し、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）との対面助言を実施し、被験者の安全性に十分配慮した。

また、本剤の催不整脈作用を検討するために、Thorough QT 試験（M522101-J22試験、以下J22試験）を「非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」に従って実施した。また、米国で実施した再発型性器ヘルペスを対象とした第II相試験（101試験）の結果を踏まえ、TQT試験のsupra therapeutic doseを2400 mgと設定し、その忍容性を検討するための1200 mg及び2400 mg単回投与試験（M522101-J21試験、以下J21試験）をTQT試験に先立ち実施した。

帯状疱疹患者を対象とした第III相試験（J01試験）では、本剤400 mg1日1回投与は、VACV1000 mg1日3回投与に対する非劣性が検証され、安全性も確認できたことから、承認申請を行った。一方、

単純疱疹患者を対象とした第III相試験（J11試験）の結果、プラセボに対する優越性が確認できなかったことから、単純疱疹の開発を[]することとした。

2.5.1.5.2 外国での開発経緯

国内第I相試験と並行して、健康成人男性を対象とした単回経口投与試験（15L-CL-002試験、以下002試験）及び健康成人を対象とした反復経口投与試験（15L-CL-004試験、以下004試験）をフランスで実施した。単回経口投与では2400 mg/日まで、14日間反復投与では1200 mg/日までの安全性及び忍容性を確認した。国内外で実施した第I相試験（001試験～004試験）ではカプセル剤の治験薬を用いたが、以降の臨床試験では錠剤の治験薬を用いることから、カプセル剤及び錠剤のバイオアベイラビリティ、薬物動態学的プロファイル、安全性、忍容性及び食事の影響を確認するために健康成人を対象としたバイオアベイラビリティ試験（15L-CL-006試験、以下006試験）を米国で実施した。

上記第I相試験の結果、本剤は安全で忍容性のあることが確認されたことから、再発型性器ヘルペス患者を対象に、Patient initiated therapyを想定した第II相試験（101試験）を米国で実施し、再発治療時の本剤の有効性と安全性をプラセボ及びVACVを対照に検討した。

第II相試験（101試験）と並行して、マスバランス試験（15L-CL-007試験、以下007試験）をオランダで、肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験（15L-CL-013試験、以下013試験）及び腎機能障害者を対象とした臨床薬物動態試験（15L-CL-014試験、以下014試験）を米国で実施した。

更には、非臨床試験の結果、薬物代謝酵素への影響が懸念されたことから、ケトコナゾール（15L-CL-008試験、以下008試験）、リファンピシン（15L-CL-009試験、以下009試験）、ミダゾラム（15L-CL-010試験、以下010試験）、ワルファリン（15L-CL-018試験、以下018試験）との薬物相互作用を検討するために、フランスで臨床薬理試験を実施した。

第II相試験（101試験）の結果、本剤100 mg、200 mg及び400 mgを1日1回投与したときの有効性はVACVと同程度であり、安全性上の問題も認められなかったことから、再発抑制療法を想定した臨床試験に先立ち、健康成人を対象に本剤400 mgを1日1回、28日間反復投与したときの安全性を検討する目的で第I相試験（019試験）を米国で実施した。その結果、治験薬投与21日目に発現した血小板数減少が致命的な有害事象であると考え、治験中の全被験者の治験薬投与を中止し、治験を中断した。

その後、血小板数減少と本剤の関係性を検討したところ、本剤との因果関係は完全には否定できないものの、血小板減少に対して十分に注意しながら、治験を実施することは可能であると判断し、シクロスポリン（M522101-EU21試験、以下EU21試験）、リトナビル（M522101-EU22試験、以下EU22試験）、モンテルカスト（M522101-EU23試験、以下EU23試験）、ミダゾラム（M522101-EU24試験、以下EU24試験）及びブプロピオン（M522101-EU25試験、以下EU25試験）との薬物相互作用を検討するための臨床薬理試験を英国で実施した。

帯状疱疹及び再発型性器ヘルペス再発時の治療を目的とした臨床試験は、国内開発を優先することとしたため、外国では、上記第II相試験（101試験）の後、患者を対象とした臨床試験は実施していない。

2.5.1.5.3 臨床データパッケージ

本開発で実施した国内臨床試験の一覧を表 2.5-5に示した。すべての試験は、ヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）を遵守して実施した。

国内臨床試験の内、健康成人男性を対象とした単回投与試験（J21試験）及びTQT試験（J22試験）は、PMDAとの対面助言（2.5.1.5.5の(6)）を踏まえ、参考資料とした。また、帯状疱疹患者を対象とした第II相試験（221試験）は、治験データの根拠となる資料の一部又はすべてが保存されていない被験者の存在が判明したため、参考資料とした。なお、データの信頼性が確保できない被験者を解析対象から除外し、参考情報とした。単純疱疹の開発を ████████ したことに伴い、口唇・顔面ヘルペス患者又は再発型性器ヘルペス患者を対象とした第III相試験（J11試験）及び再発型単純ヘルペス患者又はカポジ水痘様発疹症患者を対象とした一般臨床試験（J12試験）は、本剤の安全性を評価する際の参考資料とした。

表 2.5-5 国内臨床試験の一覧

相	試験の種類	試験番号 (略称) 実施国	試験内容	報告書の 添付場所	資料 区分
I	薬物動態 安全性	15L-CL-001 (001試験) 日本	健康成人男性を対象に単回投与 (プラセボ対照、カプセル剤)	5.3.3.1-1 (2.7.6.3)	評価
		15L-CL-003 (003試験) 日本	健康非高齢男性及び健康高齢男性を対象に 7日間反復投与(プラセボ対照、カプセル剤)	5.3.3.3-1 (2.7.6.7)	評価
	TQT試験	M522101-J21 日本 (J21試験)	健康成人男性を対象に高用量単回投与 (錠剤)	5.3.3.1-2 (2.7.6.4)	参考
		M522101-J22 (J22試験) 日本	健康成人を対象にASP2151を単回投与した ときの心電図への影響(錠剤)	5.3.4.1-1 (2.7.6.20)	参考
II	有効性 安全性	15L-CL-221 (221試験) 日本	帯状疱疹患者を対象としたバラシクロビル 対照用量設定試験(7日間、錠剤)	5.3.5.1-1 (2.7.6.21)	参考
	有効性 安全性	M522101-J01 (J01試験) 日本	帯状疱疹患者を対象としたバラシクロビル 対照検証試験(7日間、錠剤)	5.3.5.1-2 (2.7.6.22)	評価
III	有効性 安全性	M522101-J11 (J11試験) 日本	口唇・顔面ヘルペス患者又は再発型性器ヘル ペス患者を対象としたプラセボ対照二重 盲検比較試験(5日間、錠剤)	5.3.5.4-2 (2.7.6.24)	参考
		M522101-J12 (J12試験) 日本	再発型単純ヘルペス患者又はカポジ水痘様 発疹症患者を対象とした非盲検一般臨床試 験(5日間、錠剤)	5.3.5.4-3 (2.7.6.25)	参考

また、国内第I相試験（001試験及び003試験）はカプセル剤で実施したが、それ以降の臨床試験は錠剤で実施した。そのため、錠剤を投与したときの薬物動態を推測するには、両製剤のバイオアベイラビリティを比較する必要があると考え、米国で実施した両製剤のバイオアベイラビリティ試験（006試験）を評価資料とした。

2.5.1.5.4 外国臨床データの利用計画

外国で実施した臨床試験は、カプセル剤と錠剤のバイオアベイラビリティを評価した試験（006試験）を除き、すべて参考資料とした。

フランス又は米国で実施した薬物動態試験及びオランダで実施したマスバランス試験（007試験）は、外国人の薬物動態であり、日本人（健康成人、腎機能障害患者及び肝機能障害患者）の薬物動態を評価する際の参考情報とした。同様に、フランス又は英国で実施した薬物相互作用試験も、外国人の薬物動態であり、日本人の薬物相互作用を評価する際の参考情報とした。米国で実施した再発型性器ヘルペスを対象とした臨床試験（101試験）は、国内試験（J11試験及びJ12試験）と同様、本剤の安全性を評価する際の参考情報とした。

外国で実施した臨床試験は、ヘルシンキ宣言、ICHの医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）ガイドライン及び治験実施国の適用規制を準拠して実施した。

表 2.5-6 外国臨床試験の一覧

相	試験の種類	試験番号 (略称) 実施国	試験内容	報告書の 添付場所	資料 区分
I	薬物動態 安全性	15L-CL-002 (002試験) フランス	健康成人男性を対象に単回投与、食事の影響（プラセボ対照、カプセル剤）	5.3.1.1-1 (2.7.6.1)	参考
		15L-CL-004 (004試験) フランス	健康成人男性を対象に反復投与試験（2週間、プラセボ対照、カプセル剤）	5.3.3.3-2 (2.7.6.8)	参考
		15C-CL-019 (019試験) 米国	健康成人男女を対象にASP2151 400 mgを28日間反復投与	5.3.3.1-4 (2.7.6.6)	参考
		15L-CL-013 (013試験) 米国	肝機能正常及び中等度肝機能障害の男女にASP2151を400 mg単回投与	5.3.3.3-3 (2.7.6.9)	参考
		15L-CL-014 (014試験) 米国	腎機能正常及び腎機能障害の男女にASP2151を400 mg単回投与	5.3.3.3-4 (2.7.6.10)	参考
	バイオアベイラ ビリティ	15L-CL-006 (006試験) 米国	健康成人男女を対象に、カプセル剤及び錠剤のバイオアベイラビリティの比較、食事の影響	5.3.1.2-1 (2.7.6.2)	評価
	マスバランス	15L-CL-007 (007試験) オランダ	健康成人男性を対象に ¹⁴ C-ASP2151を単回投与	5.3.3.1-3 (2.7.6.5)	参考
	薬物相互作用	15L-CL-008 (008試験) フランス	ASP2151 (400 mg) vs ケトコナゾール	5.3.3.4-1 (2.7.6.11)	参考
		15L-CL-009 (009試験) フランス	ASP2151 (400 mg) vs リファンピシン	5.3.3.4-2 (2.7.6.12)	参考
		15L-CL-010 (010試験) フランス	ASP2151 (200 mg 及び 400 mg) vs ミダゾラム	5.3.3.4-3 (2.7.6.13)	参考
		15L-CL-018 (018試験) フランス	ASP2151 (200 mg 及び 400 mg) vs ワルファリン	5.3.3.4-4 (2.7.6.14)	参考
		M522101-EU21 (EU21試験) 英国	ASP2151 (400 mg 及び 1200 mg) vs シクロスポリン	5.3.3.4-5 (2.7.6.15)	参考
		M522101-EU22 (EU22試験) 英国	ASP2151 (400 mg 及び 1200 mg) vs リトナビル	5.3.3.4-6 (2.7.6.16)	参考
		M522101-EU23 (EU23試験) 英国	ASP2151 (400 mg) vs モンテルカスト	5.3.3.4-7 (2.7.6.17)	参考
		M522101-EU24 (EU24試験) 英国	ASP2151 (400 mg) vs ミダゾラム	5.3.3.4-8 (2.7.6.18)	参考
		M522101-EU25 (EU25試験) 英国	ASP2151 (400 mg) vs プロピオン	5.3.3.4-9 (2.7.6.19)	参考
		有効性 安全性	15L-CL-101 (101試験) 米国	再発型性器ヘルペス患者を対象としたバラシクロビル対照用量設定試験（3日間、錠剤）	5.3.5.4-1 (2.7.6.23)

2.5.1.5.5 規制当局によるガイダンスや助言

PMDAとの対面助言を6回実施した（1.13.2）。

本申請に関する主な助言と対応を以下に示す。

(1) 医薬品 ██████████ 相談（平成██年██月██日・#███）

項目	助言	対応
██████████ ██████████ ██████████	<p>██████████</p> <p>と考える。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ██████████ ・ ██████████ <p>以下の理由から ██████████</p> <p>██████████</p> <p>すべきと考える</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ██████████ であること ・ ██████████ ・ ██████████ ・ ██████████ こと ・ ██████████ ・ ██████████ ・ ██████████ こと 	<p>助言に従って、██████████ した。</p> <p>助言を踏まえ、██████████ した。</p> <p>██████████</p> <p>██████████</p> <p>██████████</p> <p>██████████</p> <p>██████████</p>
██████████ ██████████	<p>██████████ と考えられ、██████████</p> <p>██████████ としている。しかしながら、██████████</p> <p>██████████。</p> <p>██████████ こと。</p>	<p>██████████</p> <p>██████████ と考えられた。██████████</p> <p>██████████</p> <p>██████████ した。</p>
██████████	<p>██████████ と考える。</p> <p>本試験は、██████████</p> <p>██████████ と考える。したがって、██████████</p> <p>██████████</p> <p>██████████ と考える。</p>	<p>助言に従って、██████████ とした。</p> <p>██████████</p> <p>██████████</p> <p>██████████ した。</p>

項目	助言	対応
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]と考えられるため、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]と考える。	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]した。
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]と考えられるため、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]すべきと考える。	[REDACTED] [REDACTED]。 また、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]したがって、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]こととし た。

(2) 医薬品 [REDACTED] 相談 (平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日・# [REDACTED])

本申請に関する相談事項はなかった。

(3) 医薬品 [REDACTED] 相談 (平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日・# [REDACTED])

項目	助言	対応
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]と考える。しかし、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]と考える。	助言に従って、[REDACTED] [REDACTED]した。
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]ことを勧め る。	助言に従って、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED])とし た。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 市販予定製剤

国内及び外国で実施した第II相試験及び第III相試験では錠剤を用いており、これら臨床試験に用いた錠剤と市販予定製剤は同一処方製剤であった。しかしながら、開発初期の国内外で実施した薬物動態試験（15L-CL-001試験～004試験）では、カプセル製剤を用いたことから、カプセル剤と錠剤のバイオアベイラビリティを確認した。その結果、本剤の薬物動態を評価する上で、製剤間のバイオアベイラビリティの差は、特に考慮する必要はないと考える。

(1) カプセル剤及び錠剤のバイオアベイラビリティ

外国第I相試験では、空腹時にASP2151 800 mgをカプセル剤（200 mg×4）又は錠剤（200 mg×4）として投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} の相対的バイオアベイラビリティ（幾何平均比（錠剤/カプセル剤））は、88.47%及び85.65%であり、錠剤はカプセル剤に比べてわずかに低かった（006試験、詳細は2.7.1.2.1）。

2.5.2.2 バイオアベイラビリティに与える食事の影響

ASP2151のバイオアベイラビリティは食事によって上昇すると判断した。

外国健康成人に本剤800 mgを空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、 AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均比（食後/空腹時）は、それぞれ192.38%及び155.44%となり、食事によって吸収量は増加した。 t_{max} の中央値は、空腹時投与が2時間、食後投与が4時間と食事によって延長した（006試験、詳細は2.7.1.2.1）。

また、外国健康成人に300 mg（カプセル剤）を空腹時及び高脂肪食摂取後に投与したときの AUC_{inf} 及び C_{max} の最小二乗平均比（食後/空腹時）は、1.90及び1.82であり、 t_{max} の中央値は、食後が5時間、空腹時が2時間であった（002試験、詳細は2.7.1.2.2）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 健康成人被験者を対象とした単回投与時及び反復投与時の薬物動態

国内で、健康成人男性にASP2151を5 mg、25 mg、100 mg、300 mg及び600 mg単回投与（001試験：カプセル剤、空腹）したとき並びに1200 mg及び2400 mgを単回投与（J21試験：錠剤、食後）したときのASP2151未変化体の薬物動態パラメータを表 2.5-7に示した。ASP2151は投与後速やかに吸収され、各用量の t_{max} の平均は1.9～3.8時間であった。 C_{max} 及び AUC_{inf} は用量の増加に伴って増大したが、その割合は用量増加の割合に対して低く、薬物濃度に線形性は認められなかった。 $t_{1/2}$ の平均は、6.6～7.8時間であった（2.7.2.2.1.1 (1)及び(2)）。

健康成人男性にASP2151を300 mg及び600 mg反復投与（003試験：カプセル剤、食後）したときの薬物動態パラメータを表 2.5-8に示した。第1日目及び第7日目の C_{max} 及び AUC_{24} は同様の値を示し、反復投与による蓄積性はみられなかった（2.7.2.2.1.1 (3)）。

表 2.5-7 ASP2151の薬物動態パラメータ（国内健康成人男性、単回投与）

投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
Cap. (空腹時)					
5	43(4.0)	1.9(0.92)	474(113.1)	7.8(1.58)	11.1(2.88)
25	177(21.9)	2.7(1.21)	1984(303.5)	7.4(0.59)	12.9(2.04)
100	526(76.9)	2.2(0.75)	5872(1668.6)	7.1(1.40)	18.4(5.71)
300	1041(263.9)	3.2(0.75)	11724(1923.2)	6.9(0.56)	26.2(4.49)
600	1678(217.6)	3.0(1.10)	18710(2959.0)	6.9(0.62)	32.7(4.78)
Tab. (食後)					
1200	3573(1004)	3.8(0.41)	48772(14827)	7.1(0.29)	26.9(9.46)
2400	5270(1389)	3.3(1.21)	62893(12905)	6.6(0.52)	39.5(7.88)
表2.7.2-4及び表2.7.2-5から改変				平均 (標準偏差)	
Cap. : カプセル剤、 Tab. : 錠剤					

表 2.5-8 ASP2151の薬物動態パラメータ（健康非高齢男性、食後反復投与）

投与量 (mg)	投与日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC ₂₄ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
300	1日目	1261(359.7)	3.9(1.43)	13726(3645.9)	7.7(0.66)	20.0(5.02)
	7日目	1324(376.2)	3.7(0.82)	14053(3736.4)	6.6(0.55)	22.4(4.72)
600	1日目	1981(457.0)	4.7(1.04)	22321(7081.6)	7.6(0.65)	25.0(7.31)
	7日目	1928(366.5)	3.8(0.41)	20505(5477.6)	6.4(0.32)	31.0(7.76)
表2.7.2-6から改変				平均 (標準偏差)		

2.5.3.1.2 吸収、分布、代謝、排泄

(1) 吸収

TQT試験 (J22試験) で健康成人男女に本剤400 mgを食後単回経口投与したとき、t_{max}及びC_{max}の中央値は、5.0時間及び1480 ng/mLであった。投与量が1200 mg及び2400 mgに増加したとき、t_{max}に違いはほとんどみられず、AUC_{inf}及びC_{max}は用量比以下の割合で増加していた。(2.7.2.2.2.1)。

(2) 分布

ヒト血漿にASP2151を添加したときのたん白結合率は、約75%であり、主にアルブミンと結合した (2.4.3.3)。

ASP2151は、Pgpの基質であることが示されたが、200 µmol/LまではPgpに対する阻害作用を示さなかった。

ASP2151はBCRP、MRP2、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3、BSEP、MATE-1及びMATE-2Kの基質でないことが示された。

ASP2151は、BCRP、MATE-1及びMATE-2Kに対する阻害作用を示した。それぞれのIC₅₀は、94.6、39.1及び47.0 µmol/Lであり、ASP2151を400 mg投与したときの平均C_{max}よりも高濃度であった (2.4.3.6)。

(3) 代謝

*In vitro*試験の結果、主代謝酵素はCYP3A4と考えられ、主代謝物は、未変化体のジメチルベンゼン基が水酸化されたR5であった。また、ASP2151はCYP2B6、CYP2C9及びCYP3A4に対する誘導能があり、CYP2C8を阻害することが示された (2.4.3.4、2.4.5.2)。

国内健康成人に本剤400 mgを食後単回経口投与したときの血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{inf} は1480 ng/mL及び19930 ng·h/mLであった。代謝物 (R5) の C_{max} 及び AUC_{inf} は228.2 ng/mL及び3630 ng·h/mLであり、血漿中では主に未変化体として存在した (J22試験：2.7.2.2.2.1)。

(4) 排泄

外国の健康成人男性に ^{14}C -ASP2151溶液200 mL (200 mg、1.8 mBq) を空腹時に単回経口投与した。ASP2151の主要な排泄経路は糞中であり、投与168時間後までの累積放射能排泄率の平均は、糞便中が74.6%、尿中が20.6%であった。呼気中の ^{14}C 放射能は検出されなかった (007試験：2.7.2.3.1.4)。

国内健康成人に本剤1200 mg及び2400 mgを単回経口投与したときの未変化体の48時間累積尿中排泄率は4.57%及び5.77%であり、代謝物 (R5) の48時間累積尿中代謝物は4.77%及び6.52%であった (J21試験：2.7.2.3.1.4)。

2.5.3.1.3 内因性要因を考慮した薬物動態

(1) 高齢者 (国内)

健康高齢者及び健康非高齢者にASP2151 300 mg又は600 mgを反復投与 (カプセル剤、食後) したときの薬物動態パラメータの幾何平均比 (高齢者男性/非高齢者男性) を表 2.5-9 に示した。300 mg投与時の C_{max} 、 AUC_{24} 及び C_{24} の幾何平均比は0.894~1.274、 CL_R は0.857~0.982であり、非高齢男性及び高齢男性の薬物動態はほぼ同様であった。600 mg投与時の C_{max} 、 AUC_{24} 及び C_{24} の幾何平均比は1.102~1.367と、300 mg投与時に比べて高く、 CL_R は0.789~0.795と低い値を示したが、1日目の600 mg群の CL_R を除き、95%信頼区間にはいずれも1が含まれた。ASP2151の尿中排泄率は投与量の10%程度であり、 CL_R の低下がASP2151の薬物動態に及ぼす影響は大きくはないと考えられることから、加齢による影響は小さいものとする (003試験：2.7.6.7)。

表 2.5-9 非高齢男性と高齢男性の薬物動態パラメータの比較

パラメータ	投与群	1日目	7日目
C_{max} (ng/mL)	300 mg群	1.045(0.761 - 1.435)	0.894(0.630 - 1.270)
	600 mg群	1.178(0.878 - 1.580)	1.102(0.855 - 1.421)
AUC_{24} (ng·h/mL)	300 mg群	1.086(0.808 - 1.460)	0.962(0.703 - 1.318)
	600 mg群	1.279(0.858 - 1.906)	1.162(0.854 - 1.581)
C_{24} (ng/mL)	300 mg群	1.274(0.842 - 1.929)	1.224(0.781 - 1.918)
	600 mg群	1.367(0.737 - 2.536)	1.201(0.783 - 1.841)
CL_R (L/h)	300 mg群	0.857(0.633 - 1.159)	0.982(0.696 - 1.386)
	600 mg群	0.789(0.638 - 0.975)	0.795(0.528 - 1.199)

表2.7.6-66から改変

幾何平均比 (95%信頼区分)

幾何平均比=高齢者男性/非高齢者男性

(2) 性差 (外国)

米国及びフランスで実施した性差の検討の結果を表2.7.2-38及び表2.7.2-39に示した。

米国の健康成人男性及び健康成人女性に本剤 800 mgを空腹時及び食後にそれぞれ単回投与した。 C_{max} の幾何平均は、女性が男性に比べて高く、統計的に有意な差がみられたが、 AUC_{inf} の幾何平均は、女性が男性に比べて高いものの、統計的に有意な差はみられなかった (006試験：2.7.6.2)。

フランスの健康成人男性及び健康成人女性にASP2151 200 mg、400 mg、800 mg及び1200 mg (カプセル剤、食後)を反復投与したときの性差を検討した。説明変数に性別を加えたモデルを用いて男女それぞれの回帰直線を求め、切片及び傾きの有意性を同時に検定した。 C_{max} (1、9及び16日目)、 AUC_{inf} (1日目) 及び ACU_{tau} (9及び16日目) は、いずれも男女間で統計的に有意な差はみられなかった (004試験：2.7.6.8)。

米国及びフランスで実施した試験の結果から、性差による影響はないものとする。

(3) 腎機能障害 (外国)

腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者に本剤400 mgを単回投与 (空腹) した。

腎機能の障害の程度は、Cockcroft-Gault式により推算したクリアチニンクリアランスに基づき、50 mL/min以上80 mL/min以下を軽度、30 mL/min以上50 mL/min未満を中等度、30 mL/min未満を高度と定義した。

腎機能正常被験者及び腎機能障害被験者の C_{max} の最小二乗平均比は、軽度腎機能障害被験者が92%、中等度腎機能障害被験者が98%、高度腎機能障害被験者が117%であり、腎機能障害による影響はほとんどみられなかった。一方、 AUC_{inf} の最小二乗平均比は、軽度腎機能障害被験者が120%、中等度腎機能障害被験者が135%、高度腎機能障害被験者が178%と、腎機能障害の程度に応じて増加した (表2.7.2-40)。

CL/Fの平均 (標準偏差) は、腎機能正常被験者が26.1 L/h (8.3 L/h)、軽度腎機能障害被験者が21.3 L/h (5.2 L/h)、中等度腎機能障害被験者が21.1 L/h (13.4 L/h)、高度腎機能障害被験者が14.9 L/h (5.5 L/h) であり、腎機能障害に伴う AUC_{inf} の増加は、ASP2151の血漿からの消失が遅れたことによるものとする (014試験、詳細は2.7.6.10)。

(4) 肝機能障害 (外国)

肝機能正常被験者及び中等度肝機能障害被験者 (Child-Pugh分類に基づく) に本剤400 mgを単回投与 (空腹) した。肝機能正常被験者及び中等度肝機能障害被験者の C_{max} の最小二乗平均は1325 ng/mL及び1206 ng/mL、 ACU_{inf} の最小二乗平均はそれぞれ15165 ng·h/mL及び14507 ng·h/mLであった。最小二乗平均比 (90%信頼区間)は、 C_{max} が91.0% (60.8 - 136.1%)、 ACU_{inf} が95.7% (70.5 - 129.8%) であり、中等度肝機能障害によるASP2151の血漿中濃度への影響は、ほとんどないものとする (013試験、詳細は2.7.6.9)。

(5) 人種

国内健康成人男性及びフランスの健康成人男性にASP2151を5 mgから600 mg単回投与 (カプセル剤、空腹) したときの薬物動態パラメータを表 2.5-10に示した。 C_{max} 及び AUC_{inf} は、いずれも同様の値を示し、人種による違いはみられなかった (001試験及び002試験)。

表 2.5-10 ASP2151の薬物動態パラメータ（国内・及びフランス健康成人男性、空腹時単回投与）

投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F(L/h)
5	43 (4.0)	1.9 (0.92)	474 (113.1)	7.8 (1.58)	11.1 (2.88)
	47 (10)	1.3 (0.52)	479 (100)	7.8 (1.06)	10.9 (2.6)
25	177 (21.9)	2.7 (1.21)	1984 (303.5)	7.4 (0.59)	12.9 (2.04)
	203 (36)	1.7 (0.82)	2076 (288)	7.9 (0.94)	12.3 (1.9)
100	526 (76.9)	2.2 (0.75)	5872 (1668.6)	7.1 (1.40)	18.4 (5.71)
	528 (206)	1.9 (1.07)	6077 (1865)	8.0 (1.50)	17.7 (5.0)
300	1041 (263.9)	3.2 (0.75)	11724 (1923.2)	6.9 (0.56)	26.2 (4.49)
	1093 (201)	2.5 (1.18)	12077 (2718)	7.9 (1.62)	25.9 (5.6)
600	1678 (217.6)	3.0 (1.10)	18710 (2959.0)	6.9 (0.62)	32.7 (4.78)
	1803 (407)	2.3 (0.98)	21773 (2723)	8.1 (1.20)	27.9 (3.7)

表2.7.6-5及び表2.7.6-25から改変

平均(標準偏差)

上段:国内健康成人男性(001試験)、下段:フランス健康成人男性(002試験)

2.5.3.1.4 帯状疱疹患者

帯状疱疹患者を対象とした国内第II相試験では、非線形混合効果モデルを用いて母集団薬物動態(PPK)解析を行い、薬物動態学的パラメータの母集団平均、固定効果及び変量効果を推定した(221試験、詳細は2.7.2.2.2.2)。

223例から621時点の血漿中濃度測定値が得られた。外れ値を除いた223例618時点の測定値を最終的なデータセットとして解析した。

最終モデルから推定した血漿中ASP2151未変化体のC_{max}及びAUCの母集団平均は、本剤400 mg群が1942.9 ng/mL及び22943 ng·h/mL、200 mg群が1257.3 ng/mL及び14606 ng·h/mL、100 mg群が759.1 ng/mL及び8743 ng·h/mLと、非線形の薬物動態を示した。

クリアランスは体重増加に伴って増加し、加齢に伴って減少した。また、分布容積は体重の増加に伴って増加した。

2.5.3.1.5 薬物相互作用

*In vitro*試験の結果から、表 2.5-11に示す薬剤との相互作用を確認した。

その結果(表 2.5-12)、本剤は、ミダゾラム又はブプロピオンの代謝を促進させ、モンテルカストの代謝を抑制することが示唆された。また、リファンピシンはASP2151の代謝を促進させ、ケトコナゾール及びリトナビルはASP2151の代謝を抑制することが示唆された。更に、シクロスポリンは、ASP2151の吸収を低下させることが示唆された(2.7.2.3.4 参照)。

本剤とこれらの薬剤との併用は、本剤又は併用薬剤の代謝に影響するため、本剤及び併用薬剤の有効性又は安全性に影響を及ぼす可能性を考慮する必要がある。

なお、ASP2151はワルファリンの代謝に影響しないことが示唆された。

表 2.5-11 薬物相互作用臨床試験の概要

併用薬剤	実施国	投与スケジュール
ミダゾラム (CYP3A4基質)	フランス 5.3.3.4-3	本剤：3～12日目（10日間反復投与） 併用薬剤：7.5 mgを1日目及び12日目に投与
	英国 5.3.3.4-8	本剤：3～12日目（10日間反復投与） 併用薬剤：7.5 mgを4回（1、12、19及び26日目）投与
ブプロピオン (CYP2B6基質)	英国 5.3.3.4-9	本剤：6～15日目（10日間反復投与） 併用薬剤：150 mgを4回（1、15、22及び29日目）投与
モンテルカスト (CYP2C8基質)	英国 5.3.3.4-7	本剤：第1期又は第2期の1日目 併用薬剤：10 mgを第1期及び第2期の1日目に投与 第1期と第2期の間隔は2週間
ワルファリン (ラセミ体) (CYP2C9基質)	フランス 5.3.3.4-4	本剤：第2期の1～17日目（17日間反復投与） 併用薬剤：25 mgを第1期1日目及び第2期10日目に投与 第1期と第2期の間隔は2週間
シクロスポリン (CYP3A4阻害)	英国 5.3.3.4-5	本剤：1日目及び7日目 併用薬剤：100 mg 1日2回を3～9日目及び10日目朝1回 （8日間反復投与）
ケトコナゾール (CYP3A4阻害)	フランス 5.3.3.4-1	本剤：1日目及び10日目 併用薬剤：400 mgを3～13日目（11日間反復投与）
リトナビル (CYP3A4阻害)	英国 5.3.3.4-6	本剤：第1期及び第2期の1日目 併用薬剤：600 mgを第1期又は第2期の1日目に投与 第1期と第2期の間隔は2週間
リファンピシン (CYP3A4誘導)	フランス 5.3.3.4-2	本剤：1日目及び10日目 併用薬剤：600 mgを3～11日目（9日間反復投与）

表 2.5-12 薬物相互作用臨床試験の結果の概略

併用薬剤	評価日 (日目)	例数	幾何平均比*1（90%信頼区間）		
			評価対象	C _{max} (ng/mL)	AUC(ng·l/mL)
ミダゾラム	12	22	併用薬剤*2	0.63(0.50 - 0.80) 1.16(0.92 - 1.47)	0.53(0.47 - 0.61) 1.02(0.94 - 1.12)
			併用薬剤	0.68(0.59 - 0.78)	0.51(0.47 - 0.56)
ブプロピオン	15	24	併用薬剤	0.84(0.78 - 0.91)	0.84(0.79 - 0.90)
モンテルカスト	1	24	併用薬剤*4	1.22(1.15 - 1.29) 1.21(1.06 - 1.38)	1.22(1.16 - 1.28) 1.26(1.11 - 1.42)
			併用薬剤*5	1.08(1.02 - 1.15) 1.07(1.01 - 1.13)	0.92(0.89 - 0.96) 0.91(0.88 - 0.95)
シクロスポリン	7	26	ASP2151	0.66(0.59 - 0.74)	0.82(0.73 - 0.91)
ケトコナゾール	10	22	ASP2151	1.30(1.17 - 1.45)	2.58(2.32 - 2.87)
リトナビル	1	24	ASP2151*3	1.36(1.24 - 1.51) 0.11(0.09 - 0.14)	2.60(2.34 - 2.89) 0.28(0.24 - 0.33)
			ASP2151	0.42(0.37 - 0.49)	0.17(0.15 - 0.19)

*1：幾何平均比の評価対象が本剤の場合は、ASP2151+併用薬剤/ASP2151単独、併用薬剤の場合はASP2151+併用薬剤/併用薬剤

*2：上段はミダゾラム、下段は1-ヒドロキシミダゾラムのC_{max}及びAUCを比較

*3：上段はASP2151未変化体、下段は代謝物（R5）

*4：上段はモンテルカスト、下段はメチルヒドロキシモンテルカスト

*5：上段はS-ワルファリン、下段はR-ワルファリンのC_{max}及びAUCを比較

2.5.3.1.6 心電図への影響

带状疱疹患者を対象とした第III相試験（J01試験）で心電図に関連した有害事象は、心電図QT延長が8例（400 mg群：4例、200 mg群：3例及びVACV群：1例）及び心電図ST部分上昇が1例（400 mg群）であった。また、単純疱疹患者を対象とした第III相試験（J11試験）では心電図QT延長が7例（200 mg群：3例、プラセボ群：4例）、一般臨床試験（J12試験）では心電図QT延長が3例、心電図QRS群延長が1例、心電図異常QRS群が1例（いずれも200 mg群）であった。これら心電図に関する有害事象がみられた被験者で不整脈はみられなかった（J01試験：2.7.6.22、J11試験：2.7.6.24、J12試験：2.7.6.25）。

健康成人男性及び健康成人女性に本剤400 mg、1200 mg及び2400 mgを単回投与（食後）したときのQTc間隔への影響を確認した。時間を一致させた投与前のベースラインで補正した本剤投与時とプラセボ投与時のQTcFの差の推定値は、-2.63 msecから+2.12 msecの範囲にあり、95%片側信頼区間の上限は10 msec以下であり、QTc間隔の延長は認められなかった。一方、陽性対照であるモキシフロキサシンは、98.33%片側信頼区間の下限が5 msecを超え、QTcFの延長が認められた（J22試験：2.7.6.20）。

带状疱疹患者又は単純疱疹患者を対象とした臨床試験では、本剤400 mg群及び200 mg群で心電図QT延長の有害事象がみられたが、その発現割合は単純疱疹患者を対象とした第III相試験のプラセボ群と同程度であった。また、健康成人を対象としたTQT試験では、QTc間隔の延長はみられなかった。したがって、本剤は、予定申請用量ではQTc間隔に影響を及ぼす作用はないと考える。

2.5.3.1.7 臨床分離株の薬剤感受性

带状疱疹患者を対象とした第II相試験（221試験）及び第III相試験（J01試験）の被験者から分離されたVZVのASP2151及びACVに対する感受性を測定した。分離されたVZVのASP2151又はACVに対する感受性はプラーク数が50%減少する濃度（IC₅₀）に基づき、評価した。

第II相試験で分離されたVZV株の内、31株を対象にIC₅₀を算出した。ASP2151及びACVのIC₅₀の平均は、それぞれ0.066 µM及び1.180 µMであり、IC₅₀比（ACV/ASP2151）の平均は18.0であった。

第III相試験では、ウイルス液をセルフリーから細胞懸濁液に変更し、薬剤感受性を測定した。46株（51検体）から算出したASP2151及びACVのIC₅₀の平均は、それぞれ0.278 µM及び1.612 µMであり、IC₅₀比の平均は6.8であった。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略

国内で実施した帯状疱疹患者を対象とした第III相試験（J01試験）を有効性評価の対象とし、第II相試験（221試験）は参考資料*とした。第II相試験（221試験）は、ASP2151 3用量（100 mg、200 mg 及び400 mg）の有効性及び安全性を確認するために、VACV対照、ランダム化、二重盲検、多施設共同で実施した。第III相試験（J01試験）は、ASP2151 200 mg及び400 mgの有効性及び安全性を検証するために、VACV対照、ランダム化、二重盲検、多施設共同で実施した。

帯状疱疹患者を対象とした試験では、被験者保護の観点からプラセボ群の設定は困難と考え、VACVを対照とした。第II相試験（221試験）及び第III相試験（J01試験）のデザインの詳細は、2.7.3.1.2に記載した。

*：データの信頼性が確保できない被験者を解析対象から除外しなかったときの有効性の結果は、除外したときと同様であり、除外による有効性の解析結果への影響は認められなかったことから、以降のデータは除外後の集団の結果を示した。

2.5.4.2 対象となった患者集団

(1) 試験対象集団

第II相試験（221試験）及び第III相試験（J01試験）の有効性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.5-13に示した。

第II相試験（221試験）では、いずれの投与群も女性の割合は59.1%から65.8%と高く、65歳以上の被験者が占める割合は、28.2%から40.9%の範囲であった。皮疹の発現から治験薬の投与を開始するまでの時間は、48時間超72時間以下が約50%と最も多く、24時間超48時間以下、24時間以下の順であった。

第III相試験（J01試験）では、いずれの投与群も女性の割合は54.3%から59.6%と高く、65歳以上の被験者が占める割合は、27.3%から28.4%の範囲であった。皮疹の発現から治験薬の投与を開始するまでの時間は、24時間超48時間以下が37.1%から40.3%、48時間超72時間以下が36.6%から44.5%と同程度であり、24時間以下は18.4%から23.0%と少なかった。

人口統計学的特性は、第II相試験（221試験）及び第III相試験（J01試験）とも投与群間で特記すべき差異はみられなかった。

(2) 市販後対象集団との差異

宮崎県で行なわれた大規模疫学調査¹⁶⁾では、女性の発症数（44,224名）は男性の発症数（31,565名）よりも多く、試験対象集団も同様であった。一方、多施設横断四季別全国調査¹⁸⁾では、21歳から65歳までの患者は736名、66歳から80歳までの患者は646名であり、試験対象集団（20歳から79歳）の65歳以上の割合は、市販後対象集団よりも低かった。

表 2.5-13 試験対象集団の人口統計学的特性（帯状疱疹）

項目	第II相試験（221試験）				第III相試験（J01試験）			
	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	VACV群	
被験者数	66	76	73	71	243	247	245	
性別	男性	27 (40.9)	30 (39.5)	25 (34.2)	26 (36.6)	99 (40.7)	113 (45.7)	99 (40.4)
	女性	39 (59.1)	46 (60.5)	48 (65.8)	45 (63.4)	144 (59.3)	134 (54.3)	146 (59.6)
年齢 (歳)	<65	39 (59.1)	52 (68.4)	49 (67.1)	51 (71.8)	174 (71.6)	178 (72.1)	178 (72.7)
	≥65	27 (40.9)	24 (31.6)	24 (32.9)	20 (28.2)	69 (28.4)	69 (27.9)	67 (27.3)
平均(標準偏差)	57.8 (15.35)	56.4 (14.02)	55.0 (15.20)	54.2 (15.42)	53.0 (16.2)	52.0 (16.3)	52.2 (15.8)	
投与開始 までの時間 (時間)	≤24	6 (9.1)	7 (9.2)	11 (15.1)	10 (14.1)	56 (23.0)	53 (21.5)	45 (18.4)
	24<	23 (34.8)	30 (39.5)	24 (32.9)	26 (36.6)	98 (40.3)	92 (37.2)	91 (37.1)
	≤48							
	48<	37 (56.1)	38 (50.0)	37 (50.7)	35 (49.3)	89 (36.6)	102 (41.3)	109 (44.5)
≤72								

表2.7.3-16から改変

2.5.4.3 有効性の評価項目

主要評価項目は、治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止を認めた被験者の割合とし、副次評価項目は、新皮疹形成停止、完全痂皮化、治癒、ウイルス消失及び疼痛消失までの日数とした。

2.5.4.3.1 主要評価項目

治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止を認められた被験者の割合を主要評価項目とした。

帯状疱疹の主たる症状である皮膚症状とウイルス増殖の時期は相関すると考えられている²³⁾。ASP2151は、既承認の抗ヘルペスウイルス薬と同様、ウイルスDNAの複製を阻害することで抗ウイルス作用を示す（2.5.1.3）ことから、急性期のウイルス増殖を抑制することで早期に皮疹形成を抑制することが期待される。新皮疹形成停止までの時間は、帯状疱疹の皮膚病変に対する有効性評価項目として一般的に用いられており²⁴⁾、VACVの帯状疱疹患者を対象とした国内第III相臨床試験では、新皮疹形成停止日の中央値が治験薬投与4日目であった²⁵⁾。そこで、治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合を主要評価項目として、本剤の有効性をVACVと比較した。

第III相試験（J01試験）では、主要評価項目を用いてVACV群に対する本剤の非劣性を、Farrington-Manning法をMantel-Haenzel型の調整に拡張した検定を用いて検証した。検定では、層別因子は年齢及び皮疹発現から投与開始までの時間とし、非劣性マージンを10%とした。非劣性マージンは、VACVとACVが同等の効果を有すると仮定し、ACVのプラセボ対照試験の結果に基づき設定した（2.7.3.1.2）。

2.5.4.3.2 副次評価項目

新皮疹形成停止*¹、完全痂皮化、治癒、ウイルス消失及び疼痛消失までの日数並びにPHN発症率*²を副次評価項目とした。

帯状疱疹の治療では、急性期の疼痛を緩和し、皮疹の再上皮化を促進するとともに、PHN等の後遺症の発生を抑制することが目標とされている。そこで、疼痛緩和及びPHNへの移行の指標として疼痛消失までの日数、皮疹の再上皮化の指標として完全痂皮化及び治癒までの日数を副次評

価項目とした。また、第II相試験（221試験）では治験薬投与開始91日目（92日目の来院前日）に疼痛が残存している被験者を、第III相試験（J01試験）では92日目時点で疼痛が消失していない被験者をPHN発症例とし、その発生率を求めた。更に、ASP2151が抗ヘルペスウイルス薬であることから、ウイルス消失までの日数も副次評価項目とした。

*¹：第II相試験（221試験）では、主要評価項目の副次的解析としていたが、2.5臨床概括評価では第III相（J01試験）試験に合わせて副次評価項目として記載した。

*²：第III相試験（J01試験）では、その他の解析としていたが、2.5臨床概括評価では第II相試験（221試験）に合わせて副次評価項目として記載した。

2.5.4.4 有効性の概要

2.5.4.4.1 主要評価項目

(1) 第II相試験（221試験）の成績概要

治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止を認めた被験者の割合は、本剤400 mg群が90.9%（60/66例）、本剤200 mg群が85.5%（65/76例）、100 mg群が87.7%（64/73例）であった。VACV群（87.3%、62/71例）との差の95%信頼区間は、それぞれ-5.85%～14.51%、-13.16%～9.39%及び-10.86%～10.70%と、すべての用量群で信頼区間の下限は、本試験で定義した非劣性マージンの-20%を上回り、非劣性が確認された（2.7.3.2.1）。

(2) 第III相試験（J01試験）の成績概要

治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止を認めた被験者の割合は、本剤400 mg群が81.1%（197/243例）、本剤200 mg群が69.6%（172/247例）、VACV群が75.1%（184/245例）であった。VACV群に対する本剤400 mg群及び200 mg群の非劣性は、Farrington-Manning法（Method 3）をMantel-Haenszel型の調整に拡張した検定を用いて、閉手順で検定した。層別因子は年齢（65歳未満、65歳以上）及び皮疹発現から投与開始までの時間（24時間以内、24時間超48時間以内、48時間超72時間以内）、非劣性マージンは10%とした。

VACV群に対する本剤400 mg群の非劣性を検定した結果、片側P値は0.0001未満となり、非劣性は検証された。次いで、VACV群に対する本剤200 mg群の非劣性を検定した結果、片側P値は0.0688となり、非劣性は検証されなかった。また、本剤400 mg群及び200 mg群との差（95%信頼区間）は11.8%（4.4%～19.1%）であり、用量間で有意な差がみられた（2.7.3.2.2）。

2.5.4.4.2 副次評価項目

(1) 第II相試験（221試験）の成績概要

50%痂皮化、完全痂皮化、治癒、疼痛消失及びウイルス消失をイベントとし、各イベントの累積発現率をASP2151各用量群とVACV群との間で比較した結果、統計的に有意な差はみられなかった（ログランク検定）（2.7.3.2.1）。

PHN発症率は400 mg群が3.0%（2/66例）、200 mg群が0%（0/76例）、100 mg群が2.7%（2/73例）、VACV群が0%（0/71例）であった。本剤とVACV群との差の95%信頼区間には、いずれも0が含まれた（2.7.3.2.1）。

(2) 第III相試験（J01試験）の成績概要

各副次評価項目の本剤400 mgとVACV群とのハザード比の95%信頼区間には、いずれも1

が含まれた。また、PHNの発症割合は、本剤400 mg群が1.0% (2/193例)、本剤200 mg群が1.9% (4/209例)、VACV群が1.0% (2/206例) であった (2.7.3.2.2)。

2.5.4.5 部分集団解析

部分集団解析は、性別、年齢区分別及び皮疹発現から投与開始日までの時間別に、治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合を求めた。

本剤400 mg群の治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合は、性別による違いはみられなかった。

年齢区分の治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合は、いずれの試験も65歳以上の被験者で低い値を示したが、本剤400 mg群とVACV群は同様の値であった。

皮疹発現から投与開始日までの時間を24時間以内、24時間超48時間以内、48時間超の3区分としたとき、本剤400 mg群の治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合は、24時間以内が他の区分に比べて低い値を示した。

表 2.5-14 部分集団別治験薬投与開始4日目まで新皮疹形成停止が認められた被験者の割合

部分集団		第II相試験 (221試験)		第III相試験 (J01試験)	
		400 mg群	VACV群	400 mg群	VACV群
性別	男性	92.6% (25/27例)	84.6% (22/26例)	79.8% (79/99例)	80.8% (80/99例)
	女性	89.7% (35/39例)	88.9% (40/45例)	81.9% (118/144例)	71.2% (104/146例)
年齢区分	65歳未満	97.4% (38/39例)	88.2% (45/51例)	86.2% (150/174例)	75.8% (135/178例)
	65歳以上	81.5% (22/27例)	85.0% (17/20例)	68.1% (47/69例)	73.1% (49/67例)
皮疹発現から 治験薬投与ま での時間	24時間以内	83.3% (5/6例)	90.0% (9/10例)	75.0% (42/56例)	53.3% (24/45例)
	24時間超48時間以内	87.0% (20/23例)	80.8% (21/26例)	82.7% (81/98例)	75.8% (69/91例)
	48時間超	94.6% (35/37例)	91.4% (32/35例)	83.1% (74/89例)	83.5% (91/109例)

表2.7.3-10、表2.7.3-11及び表2.7.3-12から改変

2.5.4.6 観察された効果の臨床的意義

第III相試験 (J01試験) の主要評価項目は、治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止を認めた被験者の割合とした。本剤は、急性期のウイルス増殖を抑制することで早期に皮疹形成を抑制することが期待されることから、治験薬投与4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合を用いて、本剤の有効性をVACVと比較した。

第III相試験 (J01試験) の結果、本剤400 mg群の治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止を認めた被験者の割合は81.1%と高い値を示した。一方、本剤200 mg群の新皮疹形成停止を認めた被験者の割合は69.6%と低く、400 mg群と200 mg群との差 (95%信頼区間) は11.8% (4.4%~19.1%) であり、用量間で有意な差がみられ、用量反応性が確認された。また、第II相試験 (221試験) の本剤400 mg群及び200 mg群の治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止を認めた被験者の割合は、それぞれ90.9%及び85.5%と高用量で高い値を示した。第III相試験 (J01試験) と参考情報である第II相試験 (221試験) の結果は、同様の傾向を示しており、本剤の有効性評価には一貫性があると考えられる。

対照薬であるVACV群の新皮疹形成停止を認めた被験者の割合は75.1%であり、本剤400 mg群とVACV群の間で非劣性が検証された。VACVは帯状疱疹の治療薬として広く使用されており、本剤の効果は、VACVと同様な臨床的意義を有するもの考える。

2.5.5 安全性の概括評価

安全性評価では、帯状疱疹患者を対象とした第II相試験（221試験）を参考資料*、第III相試験（J01試験）を評価資料とした。有害事象の発現状況は、第II相試験（221試験）では未実施の臨床検査項目及び心電図測定に関連する有害事象を除き、2試験を併合した結果に基づいて評価した。臨床検査及びバイタルサインは個々の試験結果に基づいて評価し、心電図は第III相試験（J01試験）の結果に基づいて評価した。

単純疱疹患者を対象とした第III相試験（J11試験）及び一般臨床試験（J12試験）の用法・用量は、200 mgを1日1回、5日間投与であり、帯状疱疹の用法・用量と異なることから、安全性評価の参考資料とした。また、一般臨床試験（J12試験）の有害事象の発現状況は、再発時治療を含めた全期間を対象とした。

*：データの信頼性が確保できない被験者を解析対象から除外したときの各投与群の有害事象の発現割合は、治験薬との因果関係を問わず、除外しなかったときと類似していた。そのため、除外による安全性解析への影響はなかったものと考え、除外後の集団を併合対象とした。

2.5.5.1 本剤が属する薬理学的分類に特徴的な有害事象

本剤は、ヘリカーゼ・プライマーゼ複合体の酵素活性を阻害することで抗ウイルス作用を示すが、同様の作用機序を有する抗ヘルペスウイルス薬は承認されていない。VZVの増殖を抑制する抗ヘルペスウイルス薬は、ACV、VACV及びFCVが承認されており、いずれも核酸類似体である。これら薬剤の帯状疱疹及び単純疱疹を対象とした臨床試験又は使用成績調査でみられた主な副作用は、精神神経系（頭痛、傾眠、意識低下）、肝機能検査値の異常、消化器（嘔気、嘔吐、腹部不快感、下痢、腹痛）、腎臓・泌尿器（BUN上昇、血清クレアチニン値上昇）、血液（貧血、白血球減少）、高トリグリセライド血症、CK増加等である⁷⁸⁾⁹⁾。

2.5.5.2 非臨床での毒性学的情報

反復投与毒性試験の結果、ASP2151の毒性学的標的臓器は肝臓と考えた。イヌの反復経口投与毒性試験で認められた所見は、肝薬物代謝酵素誘導を介する生体の適応性変化（ALP増加、肝重量増加及び肝細胞肥大）とそれに続いて起こる器質的变化（AST、ALT及びGLDHの増加、肝細胞の変性及び肝細胞壊死）であった。これらの所見は、休薬により回復する可逆的な変化であった。肝薬物代謝酵素誘導を介した適応性変化は毒性学的意義が低いことを考慮すると、イヌ4週間反復投与毒性試験での無毒性量は60 mg/kgと判断した。

ヒトの肝臓に対するリスクアセスメントを行うため、イヌの無毒性量の暴露量とヒトの暴露量を用いて安全域を算出した結果、日本人健康成人に400 mgを単回投与した場合（J22試験）は、10倍以上、日本人健康高齢者に600 mgを反復投与した場合（003試験）は、8倍以上の安全域が確認できた（2.6.6.10）。

なお、腎に対する毒性徴候は、いずれの動物種を用いた毒性試験でもみられなかった。

2.5.5.3 特定の有害事象をモニターするための特別な方法

国内及び外国で実施した第I相試験（001試験及び002試験）では、ASP2151の尿中濃度が水に対する溶解度（約5 mg/mL）を超える尿検体のみられた。更には、尿検体中に薬物様結晶が認められたケースもあり、ASP2151が尿中で飽和状態になっている可能性が示唆された。

国内及び外国で実施した第I相試験では、薬物様結晶に起因する有害事象は認められておらず、非臨床試験でも腎及び尿路系にASP2151との関連性が疑われる所見はみられていないが、第II相試験以降は、尿中結晶に対する安全性を確認する目的で、通常の腎機能をモニターする検査項目（血清クレアチニン、BUN）に加えて、尿細管障害を反映するパラメータであるN-アセチル-β-D-グルコサミナーゼ（NAG）とα1-ミクログロブリンを測定することとした。

米国で実施した健康成人を対象とした28日間反復投与試験（019試験）では、重篤な有害事象として血小板減少がみられたことから、血栓性の血小板減少の可能性を考慮して、帯状疱疹患者又は単純疱疹患者を対象とした国内試験（J01試験、J11試験及びJ12試験）ではプロトンポンプ阻害薬、活性化部分トロンボプラスチン阻害薬及びフィブリン分解産物を測定することとした。

2.5.5.4 患者集団の特徴及び暴露の程度

(1) 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験

第II相試験（221試験）及び第III相試験（J01試験）では、投与期間を7日間（初回投与が午前11時以降の場合は、8日間）とした。

投与群間及び試験間で平均投与日数に差はみられなかった。

表 2.5-15 帯状疱疹患者の治験薬投与日数

投与群	第II相試験（221試験）		第III相試験（J01試験）		2試験併合	
	例数	平均(最小値、最大値)	例数	平均(最小値、最大値)	例数	平均(最小値、最大値)
400 mg群	68	7.6 (3, 8)	249	7.4 (1, 8)	317	7.5 (1, 8)
200 mg群	80	7.5 (1, 8)	252	7.4 (2, 8)	332	7.4 (1, 8)
100 mg群	75	7.6 (4, 8)	-	-	75	7.6 (4, 8)
VACV群	73	7.6 (1, 8)	249	7.6 (1, 8)	322	7.6 (1, 8)

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表2から改変

(2) 単純疱疹患者を対象とした臨床試験

第III相試験（J11試験）及び一般臨床試験（J12試験）では、投与期間を5日間とした。第III相試験（J11試験）の本剤200 mg群では、投与日数が5日間の被験者は95.8%（294/307例）、3日間又は4日間の被験者は3.3%（10/307例）、2日間以下の被験者は1.0%（3/307例）であった。プラセボ群では、投与日数が5日間の被験者は98.1%（151/154例）、3日間又は4日間の被験者は1.3%（2/154例）、2日間以下の被験者は0.6%（1/154例）であった。また、一般臨床試験の初回治療期では、投与日数が5日間の被験者は97.0%（257/265例）、3日間又は4日間の被験者は2.6%（7/265例）、2日間以下の被験者は0.4%（1/265例）であり、再発治療の2期（95例）、3期（42例）及び4期（16例）の投与日数は、全例5日間であった。

2.5.5.5 比較的好くみられる重篤でない有害事象

2%以上の発現割合の有害事象を比較的好くみられる有害事象とした。

(1) 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験

第II相試験（221試験）及び第III相試験（J01試験）を併合した結果、因果関係を問わない有害事象の発現割合は、本剤400 mg群が48.9%（155/317例）、本剤200 mg群が47.9%（159/332例）、100 mg群が60.0%（45/75例）及びVACV群が48.4%（156/322例）であった（表 2.7.4-13）。

本剤400 mg群で比較的好くみられた因果関係を問わない有害事象は、鼻咽頭炎（7.6%、

24/317例)、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加 (6.0%、19/317例)、 α 1ミクログロブリン増加 (4.7%、15/317例)、フィブリン分解産物増加 (3.6%、9/249例)、接触性皮膚炎 (3.2%、10/317例)、尿中蛋白陽性及び口内炎 (2.2%、7/317例) であった。この内、鼻咽頭炎、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、 α 1ミクログロブリン増加及びフィブリン分解産物増加は、他の投与群の発現割合も2%以上であり、接触性皮膚炎はVACV群でも2%以上であった。

因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、本剤400 mg群が14.5% (46/317例)、本剤200 mg群が14.2% (47/332例)、100 mg群が29.3% (22/75例) 及びVACV群が14.3% (46/322例) であった。

本剤400 mg群で比較的良好にみられた因果関係が否定できない有害事象は、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加 (2.8%、9/317例) 及びフィブリン分解産物増加 (2.0%、5/249例) であった。 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加の発現割合は、本剤200 mg群が2.1% (7/332例) 及び100 mg群が1.3% (1/75例) と高用量でわずかに高値となった。フィブリン分解産物増加の発現割合は、本剤200 mg群 (1.6%、4/252例) 及びVACV群 (2.4%、6/249例) と同程度であった。これら有害事象の重症度はいずれも軽度であり、治験薬の投与は継続され、悪化することなく回復した。

(2) 単純疱疹患者を対象とした臨床試験

因果関係を問わない有害事象の発現割合は、第III相試験 (J11試験) の本剤200 mg群が41.4% (128/309例)、一般臨床試験 (J12試験) の本剤200 mg群が51.3% (139/271例) であった。

比較的良好にみられる因果関係を問わない有害事象は、第III相試験 (J11試験) では α 1ミクログロブリン増加 (7.4%)、鼻咽頭炎 (4.9%)、口腔ヘルペス (4.2%)、フィブリン分解産物増加 (4.2%)、陰部ヘルペス (3.6%) 及び β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加 (2.9%) であり、一般臨床試験 (J12試験) ではフィブリン分解産物増加 (11.8%)、鼻咽頭炎 (10.3%)、 α 1ミクログロブリン増加 (6.3%)、毛包炎 (3.7%)、口内炎 (3.0%)、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加 (3.0%)、湿疹 (3.0%)、白血球数増加 (2.6%) 及び尿中ブドウ糖陽性 (2.2%) であった。

比較的良好にみられる因果関係が否定できない有害事象は、第III相試験 (J11試験) では α 1ミクログロブリン増加 (6.1%)、一般臨床試験 (J12試験) ではフィブリン分解産物増加 (2.6%) 及び α 1ミクログロブリン増加 (3.3%) であり、帯状疱疹患者を対象とした臨床試験でも比較的良好にみられる有害事象であった。

2.5.5.6 重篤な有害事象

2.5.5.6.1 死亡

死亡に至った有害事象はみられなかった。

外国で実施した再発型性器ヘルペス患者を対象とした第II相試験 (101試験) では、交通事故による死亡例が1例みられた。当該被験者は、100 mg群に割り付けられていたが、再発の症状がみられず、治験薬は服用していなかった。

2.5.5.6.2 その他の重篤な有害事象

第II相試験 (221試験) 及び第III相試験 (J01試験) を併合した結果、帯状疱疹患者を対象とした臨床試験でその他の重篤な有害事象がみられた被験者は、本剤400 mg群では2例 (虫垂炎及び伝染

性単核症)、本剤200 mg群では2例(変形性脊椎炎及び狭心症)、100 mg群では3例(子宮癌、胃癌及び好中球数減少)、VACV群では3例(意識消失、塞栓性脳梗塞、肺の悪性新生物及び腱断裂)であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

単純疱疹患者を対象とした一般臨床試験(J12試験)でその他の重篤な有害事象がみられた被験者は、6例(男性外性器蜂巣炎、進行性顔面片側萎縮、子宮頸部上皮異形成、乳癌、足骨折、白内障手術)であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

再発型性器ヘルペス患者を対象とした臨床試験(101試験)では、本剤400 mg群で1例、VACV群で1例にその他の重篤な有害事象がみられた。本剤400 mg群の被験者でみられた有害事象は、頻脈、振戦及び発熱であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。VACV群の被験者でみられた有害事象は乳癌であり、治験薬との因果関係は否定された。

健康成人を対象に米国で実施した28日間反復投与試験(019試験)では、本剤400 mg群の被験者3例に、その他の重篤な有害事象がみられた。その内訳は、心膜炎、発疹及び血小板減少症であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

2.5.5.6.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

第II相試験(221試験)及び第III相試験(J01試験)を併合した結果、帯状疱疹患者を対象とした臨床試験で治験薬の投与中止に至った有害事象がみられた被験者は、本剤400 mg群では1例(接触性皮膚炎)、本剤200 mg群では1例(頭痛及び悪心)、100 mg群では1例(好中球数減少)、VACV群では2例(腹痛、肝機能異常及び脳症)であった。この内、200 mg群でみられた頭痛及び悪心、VACV群でみられた腹痛、肝機能異常及び脳症は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

単純疱疹患者を対象とした第III相試験(J11試験)では、本剤200 mg群で背部痛が1例みられ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

再発型性器ヘルペス患者を対象とした第II相試験(101試験)では、本剤400 mg群で1例(頻脈、振戦及び発熱、いずれもその他の重篤な有害事象)、本剤1200 mg群で1例(浮動性めまい、嗜眠及び腹痛)にみられた。これら有害事象は、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

健康成人を対象に米国で実施した28日間反復投与試験(019試験)では、本剤400 mg群で2例(脱毛症、血小板減少症)、VACV群で1例(発疹)、製剤間のバイオアベイラビリティ試験(006試験)では800 mg群で2例(咽頭炎、上気道感染)みられた。本剤400 mg群でみられた脱毛症及び血小板減少症、VACV群でみられた発疹は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

2.5.5.7 部分集団解析

第II相試験(221試験)及び第III相試験(J01試験)でみられた有害事象の発現割合を、内因性要因(年齢(表 2.7.4-64)、性別(表 2.7.4-65)、体重(表 2.7.4-66)、合併症の有無(表 2.7.4-67)、腎機能(表 2.7.4-68))及び外因性要因(併用薬剤・併用療法(表 2.7.4-69))に基づき集計した。

本剤400 mg群の有害事象の発現割合は、因果関係を問わず、各内因性要因による差は10%未満であった。外因性要因による差は、因果関係を問わない有害事象では10%以上であったが、因果関係が否定できない有害事象では、10%未満であった。なお、本剤400 mg群の併用薬剤・併用療法がなしの被験者は、317例中33例と少なく、被験者数の偏りによる影響が大きいものと考えられる。したがって、これら内因性因子及び外因性因子は、本剤の有害事象の発現割合に影響しないと考える。

2.5.5.8 投与量、投与期間と有害事象

2.5.5.8.1 投与量

带状疱疹患者を対象とした第II相試験（221試験）及び第III相試験（J01試験）の有害事象の発現割合は、本剤400 mg群が48.9%（155/317例）、本剤200 mg群が47.9%（159/332例）、100 mg群が60.0%（45/75例）であった。因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、それぞれ14.5%（46/317例）、14.2%（47/332例）及び29.3%（22/75例）であり、因果関係を問わず、本剤400 mg群及び200 mg群は同様の値を示した。

第II相試験（221試験）のみで設定した100 mg群の有害事象の発現割合は、2試験併合の本剤400 mg群及び200 mg群よりも高い値を示したが、第II相試験（221試験）での本剤400 mg及び200 mg群の有害事象発現の割合は、それぞれ57.4%（39/68例）及び55.0%（44/80例）と100 mg群と同程度であった。

本剤400 mg群及び200 mg群でみられた有害事象も類似しており、本剤の投与量と有害事象の発現状況に関する関係性はみられなかった。

2.5.5.8.2 投与期間

带状疱疹患者を対象とした臨床試験の投与期間は、7日間と短く、投与期間と有害事象の発現状況に関する検討は実施しなかった。

2.5.5.9 長期投与時の安全性

本剤の基本的な投与期間は7日間と考えている。そのため、「致命的でない疾患の治療のために長期間の投与（6カ月以上にわたり継続的に、又は繰り返し間歇的に）が想定される医薬品」には該当しないことから、ICH E1ガイドラインに規定された長期投与時の安全性を評価する試験は実施しなかった。

2.5.5.10 有害事象の予防、軽減、管理方法

ASP2151の主要代謝酵素はCYP3A4であり、ケトコナゾール、リトナビル等のCYP3A4活性を阻害する薬剤と併用すると、ASP2151の血漿中濃度が上昇することが確認されている。そのため、本剤を投与する際には、患者が併用する薬剤を確認し、CYP3A4活性阻害を有する薬剤を使用している患者に対して使用する場合には、副作用の発現に注意する必要がある。

2.5.5.11 過剰投与、依存性、反跳現象及び乱用

2.5.5.11.1 過剰投与

带状疱疹患者及び単純疱疹患者を対象とした臨床試験では、過剰投与の被験者はみられなかった。

带状疱疹に対する承認予定用量である400 mgを上回る用量を健康成人に単回投与又は反復投与したときにみられた有害事象は、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加及び頭痛（各5例）、腹痛及び接触性皮膚炎（各3例）、嘔吐、尿中血陽性及び鼻咽頭炎（各2例）、血中アルカリホスファターゼ増加、血中アミラーゼ増加、尿蛋白、下痢、悪心、軟便、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、挫傷、重感、不正子宮出血及び骨盤痛（各1例）であった。有害事象の重症度は、本剤800 mgを反復投与したときにみられた嘔吐（1例）及び本剤1200 mgを単回投与したときにみられた鼻咽頭炎（1例）が中等度であることを除き、すべて軽度であった。治験薬との因果関係が

否定できない有害事象は、頭痛及び腹痛（各3例）血中アミラーゼ増加、下痢、悪心、軟便、嘔吐、重感及び骨盤痛（各1例）であった。

2.5.5.11.1.2 依存性、反跳現象及び乱用

依存性、離脱症及び反跳現象、薬物乱用に関する検討は実施しなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 適応疾患又は症状

帯状疱疹は、神経節に潜伏感染しているVZVの再活性化によって生じるウイルス感染症であり、神経支配領域に一致した皮膚に疱疹が帯状に発症し、痛みを伴う疾患である。皮疹の新生は5日間ほど続くが、その後は、水疱、痂皮と進行し、2～3週間で自然治癒するが、皮膚症状が消失した後も継続した痛み（PHN）がみられることがある。PHNがみられた場合、患者のQuality of Lifeは著しく低下する（詳細は、2.5.1.1.1）。

2.5.6.1.2 現行の治療

帯状疱疹の治療は、外来での抗ヘルペスウイルス薬の内服投与が中心であり、現在、国内で承認されている薬剤は、VACV、ACV及びFCVである。これら薬剤は、表 2.5-2に示す用法・用量で、投与期間は原則7日間である。

これら抗ヘルペスウイルス薬の活性体であるACV及びPCVはいずれも腎排泄型であり、腎機能が低下すると血中濃度が上昇し、副作用の発現リスクが高くなる。そのため、腎機能に障害のある患者及び高齢者の患者に対しては慎重に投与する必要があるとあり、表 2.5-16に示すような腎機能に応じた減量投与が推奨されている（詳細は、2.5.1.1.3）。

表 2.5-16 腎機能障害を伴う帯状疱疹患者の抗ヘルペスウイルス薬の用量⁷⁾⁸⁾⁹⁾

Ccr (mL/min)	バラシクロビル錠	Ccr (mL/min)	アシクロビル錠	Ccr (mL/min)	ファミシクロビル錠
≥ 50	1000 mgを8時間ごと	> 25	1回800 mgを1日5回	≥ 60	1回500 mgを1日3回
30～49	1000 mgを12時間ごと	10～25	1回800 mgを1日3回	40～59	1回500 mgを1日2回
10～25	1000 mgを24時間ごと	< 10	1回800 mgを1日2回	20～39	1回500 mgを1日1回
< 10	500 mgを24時間ごと	-	-	< 20	1回250 mgを1日1回

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 主要なベネフィット

(1) 帯状疱疹の治療効果

帯状疱疹の治療目的は、急性期の皮膚症状の改善及び疼痛緩和並びにPHN等の後遺症の発生を抑制することである。

帯状疱疹患者を対象とした国内臨床試験の結果から、本剤400 mg投与は、急性期の皮膚症状及び疼痛を改善し、その効果はVACVと同等であることが示された。また、PHNの発生頻度は、VACVと同様に低い値であった。したがって、本剤400 mgを投与したときの帯状疱疹に対する治療効果は、VACVと同等と考える。

(2) 副作用の発現状況

本剤400 mgを投与したときの副作用の発現割合はVACVと同程度であり、特に注意を要す

る副作用もみられなかったことから、忍容性の高い薬剤と考える。

(3) 腎機能障害患者への適用

ASP2151の主な排出経路は糞便であり、腎機能障害による薬物動態への影響は腎排泄型である類薬に比べて小さかった。そのため、本剤では、クレアチニンクリアランスに基づいた腎機能障害の程度に応じた減量投与は設定する必要がないと考える。

(4) アドヒアランスの向上

本剤は、400 mgを1日1回服用することで、VACV 1000 mgを1日3回服用したときと同等の効果を得られることから、アドヒアランスの向上に貢献できると考える。

2.5.6.2.2 主要なベネフィットに関する根拠

(1) 帯状疱疹の治療効果

帯状疱疹患者を対象とした臨床試験では、急性期の皮膚症状の改善を評価する項目として治験薬投与開始4日目までに新たな皮疹の形成が停止した被験者の割合（投与4日目の新皮疹形成停止率）を主要評価項目に、急性期の疼痛緩和を評価する項目として疼痛消失までの日数を副次評価項目に、PHNの発生抑制を評価する項目としてPHNの発症割合を副次評価項目に設定し、本剤の帯状疱疹に対する有効性を評価した。

第III相試験（J01試験）の結果、本剤400 mg群の投与4日目の新皮疹形成停止率は81.1%（197/243例）と高い値を示した。VACV群（75.1%、184/245例）との差の95%信頼区間は-0.2%～14.4%となり、VACV群に対する本剤群の非劣性が検証された（ $P < 0.0001$ 、Mantel-Haenzel型に拡張したFarrington-Manning法）。

疼痛消失までの日数の中央値は、第III相試験（J01試験）は、本剤400 mg群及びVACV群とも10日であった。本剤400 mg群とVACV群のハザード比及びその95%信頼区間（Cox比例ハザード回帰分析）は1.07（0.87, 1.30）であり、投与群間で有意な差はみられなかった。急性期痛は、皮疹出現から10日前後でピークとなり、皮疹の治癒とともに3～4週間で消失すると言われており、本剤400 mgはVACVと同様、急性期痛に対する治療効果があるものと考ええる。

PHN発症割合は、第III相試験（J01試験）では本剤400 mg群及びVACV群とも1.0%であった。帯状疱疹患者の約10%はPHNを発症するとの報告¹²⁾²⁶⁾があることから、本剤400 mgはVACVと同様、PHNの発生を抑制する効果があるものと考ええる。

これら主要評価項目及び副次評価項目の結果から、本剤400 mg投与は、帯状疱疹治療で求められる急性期の皮膚症状の改善及び疼痛の緩和並びにPHNの発現を抑制する作用を有し、その効果は、対照薬のVACVと同等と考える。

(2) 副作用の発現状況

帯状疱疹患者に本剤400 mgを投与したときにみられた有害事象は、以下のとおり特に注意を要する副作用は認められず、本剤は忍容性の高い薬剤と考える。

- 本剤との因果関係を問わない有害事象の発現割合は、48.9%（155/317例）であり、因果関係が否定できない有害事象は、14.5%（46/317例）であった。
- 有害事象の重症度は、ほとんどが軽度であり、中等度の有害事象は、虫垂炎、蕁麻疹、

高血圧、嘔吐、椎間板突出、浮動性めまい、咳嗽及び上気道の炎症（各1例）であり、この内、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、高血圧のみであった（2.7.4.2.1.1）。

- 死亡に至った有害事象はみられなかった。
- 肝に関連する有害事象は、血中アルカリホスファターゼ増加（4例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能異常、肝機能検査異常及び肝酵素上昇（各1例）であり、この内、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、血中アルカリホスファターゼ増加（3例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、肝機能異常、肝機能検査異常及び肝酵素上昇（各1例）であり、いずれも重症度は軽度であった。

(3) 腎機能障害に伴う用法・用量の調節

腎機能正常（クレアチニンクリアランスが80 mL/min超）、軽度腎機能障害（50 mL/min以上80 mL/min以下）、中等度腎機能障害（30 mL/min以上50 mL/min未満）及び高度腎機能障害（30 mL/min未満）の被験者に本剤400 mgを単回投与したときの C_{max} は、腎機能障害に応じた変化はほとんどみられず、軽度腎機能障害では腎機能正常の92%、中等度腎機能障害では98%、高度腎機能障害では117%の値を示した。一方、 AUC_{inf} は、軽度腎機能障害では腎機能正常の120%、中等度腎機能障害では135%、高度腎機能障害では178%の値を示し、腎機能障害に応じたAUCの増加がみられた（014試験）。

腎機能障害の検討は、空腹投与で実施したため、TQT試験（J22試験）の結果を用いて、食後投与時の高度腎機能障害のAUCを推測した。すなわち、本剤400 mgを食後単回投与したときの AUC_{24} は17.17 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、高度腎機能障害では178%に増加したと仮定すると、30.56 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ となる。この値は、国内健康高齢男性に600 mgを単回投与したときのAUCの値に相当した。国内健康高齢者に本剤600 mgを7日間反復投与したときにみられた因果関係が否定できない有害事象は軽度であり（表 2.5-17）、AST、ALT及びALPに大きな変動はみられない（003試験）。更には、外国健康成人に1200 mg（004試験）に単回投与したときのAUCは、食後投与の高度腎機能障害の推定AUCよりも大きな値を示したが、14日間反復投与したときにみられた因果関係が否定できない有害事象は、いずれも軽度であった。したがって、高度腎機能障害者に本剤400 mgを7日間投与しても安全性に大きな問題はみられないものと推察する。

腎機能障害に応じて用法・用量を調整することを推奨しているFCVは、腎機能障害の程度に応じて C_{max} 及び AUC_{inf} は増加し、その変化は本剤に比べて大きかった²⁷⁾（表 2.5-18）。VACVの腎機能障害の重症度別の薬物動態は確認できなかったが、高齢者（クレアチニンクリアランスが40～65 mL/min/1.73 m²）に投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ若年者（75 mL/min/1.73 m²超）の115～120%及び130～150%となる²⁸⁾ことから、VACVの腎機能障害による薬物動態への影響はFCVと同程度を考える。

ASP2151の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響は、既存薬であるVACV及びFCVに比べて小さく、高度腎機能障害者の暴露量と同程度と推定される健康成人に7日間反復投与した際の安全性に大きな問題はみられなかったことから、本剤は腎機能障害に応じた用法・用量の調節が不要な薬剤と考える。

表 2.5-17 国内外の健康成人に反復投与したときの薬物動態

	投与量	C _{max} (µg/mL)		AUC (µg·h/mL)		因果関係が否定できない有害事象
		1日目	7日目	1日目	7日目	
健康非高齢男性 ^a (n=6)	600 mg	1.98	1.93	22.32	20.51	頭痛 (2例)
健康高齢男性 ^a (n=6)	600 mg	2.34	2.13	28.49	23.57	血中アミラーゼ増加 (1例)
健康男女性 ^b (n=8)	1200 mg	4.45	2.89 (3.14) ^c	45.04	27.70 (28.27) ^c	腹痛、重感、骨盤痛 (各1例)

^a: 日本 (003試験)、^b: フランス (004試験)、^c: 14日目
表2.7.6-63、表2.7.6-69、表2.7.6-73及び表2.7.6-74から改変

表 2.5-18 腎機能障害被験者の薬物動態

腎機能	本剤				ファムシクロビル ²⁷⁾			
	n	Ccr ^a (mL/min)	C _{max} ^b (µg/mL)	AUC _{inf} ^b (µg·h/mL)	n	Ccr ^a (mL/min/1.73 m ²)	C _{max} ^c (µg/mL)	AUC _{inf} ^c (µg·h/mL)
正常	9	106.1 (81, 127.8)	1.52	16.08	9	92 (81, 108)	2.83	8.20
軽度障害	8	63.8 (51, 70.8)	1.40 (91.9%)	19.26 (119.8%)	6	70 (60, 77)	3.26 (115.2%)	8.76 (106.8%)
中等度障害	8	38.8 (33, 43.8)	1.50 (98.3%)	21.65 (134.7%)	6	43 (31, 49)	4.45 (157.2%)	26.08 (318.0%)
高度障害	8	21.1 (16.8, 28.8)	1.78 (117.3%)	28.63 (178.1%)	6	18 (9, 26)	5.31 (187.6%)	71.03 (866.2%)

^a: 平均 (最小値、最大値)、^b: 最小二乗平均 (腎機能正常に対する割合)

^c: 平均 (腎機能正常に対する割合)

表2.7.6-93、総括報告書 (5.3.3.3-4) Table 12.6.2.2及び文献27) より改変

(4) アドヒアランスの向上

第III相試験 (J01試験) では、本剤400 mgを1日1回服用したときの投与4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合は、VACV 1000 mgを1日3回服用したときに対する非劣性が検証された。したがって、本剤400 mgは、1日当たりの投与回数が少なくても、VACVと同等の効果が得られることから、アドヒアランスは向上されるものと考ええる。

2.5.6.2.3 主要なベネフィットの経時的な変化

本剤の帯状疱疹に対する投与期間は、7日間を予定している。また、帯状疱疹は再発を繰り返すことはほとんどなく、短期間で本剤を繰り返し投与することは想定されないことから、ベネフィットの経時的な変化に関する検討は不要と考える。

2.5.6.2.4 対象集団における主要なベネフィットの差異

(1) 年齢区分

本剤のベネフィットに対する年齢の影響は小さいものと考ええる。

年齢区分を65歳未満及び65歳以上に区分したときの第III相試験 (J01試験) の本剤400 mg群の治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合は、それぞれ86.2% (150/174例) 及び68.1% (47/69例) であり、VACV群はそれぞれ75.8% (135/178例) 及び73.1% (49/67例) であった (表 2.5-14)。

高年齢区分の新皮疹形成停止が認められた被験者の割合は、本剤400 mg群とVACV群で同

程度であった。

(2) 皮疹発現から投与開始までの時間

本剤のベネフィットは、皮疹発現から投与開始までの時間に影響されないと考える。

皮疹発現から投与開始までの時間は、24時間以内、24時間超48時間以内、48時間超の3つに区分した。第III相試験（J01試験）の本剤400 mg群の投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合は、それぞれ75.0%、82.7%及び83.1%であり、24時間以内の割合は、他の時間区分に比べて低値を示した。VACV群の各時間区分の割合は、それぞれ53.3%、75.8%及び83.5%であり、本剤と同様、24時間以内の割合は低い値を示した。

帯状疱疹では、皮疹の新生は5日間ほど続くとの報告²⁾もあり、投与開始が遅かった被験者、すなわち、皮疹発現から投与開始までの時間が24時間超48時間以内又は48時間超の被験者では、自然経過によって新皮疹形成が停止した被験者も含まれるため、24時間以内の割合が他の時間区分に比べて低値になったものと推測する。したがって、本剤400 mgを投与したときの効果（新皮疹形成停止）は、皮疹発現から72時間以内であれば、大きな違いはないものとする。

2.5.6.3 リスク

(1) 本剤を投与した被験者でみられた因果関係が否定できない重篤な有害事象

国内で実施した帯状疱疹患者、単純疱疹患者又は健康成人を対象とした臨床試験では、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象はみられなかった。

外国で実施した臨床試験では、再発型性器ヘルペス患者を対象とした第II相試験（101試験）で1例、健康成人を対象とした28日間反復投与試験（019試験）で3例、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象がみられた。

1) 頻脈、振戦、発熱

再発型性器ヘルペス患者を対象とした第II相試験（101試験）で、本剤400 mgを投与した白人女性（3■歳）で頻脈、振戦及び発熱がみられたが、無処置で速やかに回復していることから、これら事象は重要な潜在的リスクには該当しないと考える。

<有害事象の経緯>

本剤を服用後、1時間15分経過した時点で症状が発現し、被験者判断でイブプロフェンを服用し、やや軽快したが、2.5時間後に再燃したため救急治療室に入室した。救急治療室では、症状に対する処置は行われず、当日に症状は回復した。

2) 発疹

米国で実施した健康成人を対象とした28日間反復投与試験（019試験）で、3■歳の白人女性に全身性の発疹がみられた。有害事象が発現した時点では、本剤との因果関係は「多分（おそらく）関連あり」としていた。しかしながら、本症例は、既往歴として他剤によるアレルギー歴があり、本剤の最終投与（14日目）から3日目（半減期の5倍以上）に発疹していることから、時間的な関連性は低く、本剤との関連性は低いと考えた。

また、類似事例として、第III相試験（J01試験）で薬剤過敏症が1例、因果関係が否定できない非重篤な有害事象が発生しているが、発生頻度を考慮しても、本事象は重要な

潜在的リスクに該当しないと考える。

3) 血小板減少症

米国で実施した健康成人を対象とした28日間反復投与試験（019試験）では、5歳[■]の白人女性に血小板減少症が発現した。有害事象が発現した時点では、本剤との因果関係は「多分（おそらく）関連あり」としていたが、以下の考察に示すように、本剤との関連性は低いと考える。しかしながら、使用実態下で血小板減少が発現した場合、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼすと考え、「血小板減少」を重要な潜在的リスクに設定し、製造販売後の安全性監視事項とした。

- 血小板数の減少は、本剤投与21日目から認められ、時間的な関連性は否定できないが、血小板減少の副作用があるイブプロフェンが12日目、13日目、18日目及び19日目に服用されており、併用薬の影響も否定できない。
- 血小板数の減少がみられた前後に採取した血清を用いて、抗血小板抗体の存在をflow cytometry法で調べたが、起因となった薬剤は特定できなかった。したがって、薬物起因性の血小板減少症の可能性を支持するデータは得られていない（1.13.2.4別添資料）。
- 血小板数の減少は、治験薬投与の中止（23日目）後に自発的な回復はみられず、プレドニゾン治療により、117日目に回復したことから、デチャレンジによる反応は悪いと考える。
- 28日間反復投与試験（019試験）でみられた1例を除き、国内外で実施した臨床試験で本剤を投与した被験者に血小板数減少に関連した有害事象はみられなかった。
- 帯状疱疹患者を対象とした第III相試験（J01試験）で、治療開始日の血小板数が基準値内であったが治験薬投与後の測定日のいずれかで基準値を下回った被験者、又は治療開始日に測定値が基準値を下回り、その後の測定日のいずれかが悪化した被験者は、400 mg群が13例、200 mg群が10例及びVACV群が13例と投与群間で差はみられず、いずれの被験者も軽微な減少であった（2.7.4.3.2）。

4) 心膜炎

米国で実施した健康成人を対象とした28日間反復投与試験（019試験）では、4歳[■]の黒人男性に急性の心膜炎がみられた。有害事象が発現した時点では、治験責任医師は本剤との因果関係は否定できるとの見解であったが、治験依頼者は否定できないと判断した。その後に実施した国内臨床試験の結果を含めて検討した結果、本剤との関連性は低いと考える。しかしながら、QT/QTc試験（J22試験）ではQT間隔を延長させる作用はみられなかったものの、国内臨床試験では非重篤な心電図QT延長及び心電図ST部分上昇等がみられた。このような心血管系事象が使用実態下で発現した場合、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響すると考え、「心血管系事象」を重要な潜在的リスクに設定し、製造販売後の安全性監視事項とした。

- 本剤最終投与（20日目）の翌日に発現しており、時間的関連性はみられるが、処置の内容及び回復経過（表2.7.6-50）から、ウイルス感染や特発的に生じた可能性が考えられる。
- 本事象が発現する前に本剤の投与は終了し、別の薬剤により治療を行っていること

から、デチャレンジ陽性と結論づけることはできない

- 心膜炎が発症したときの心電図検査でみられた心電図ST部分上昇は、带状疱疹患者を対象とした第III相試験（J01試験）では、本剤400 mgを投与した被験者に1例みられたが、第II相試験（221試験）及び単純疱疹患者を対象とした臨床試験（J11試験及びJ12試験）ではみられなかった。第III相試験（J01試験）で心電図ST部分上昇がみられた被験者に胸部痛等の有事事象はみられなかった。

(2) 本剤を投与した被験者で比較的良好にみられた因果関係が否定できない有害事象

带状疱疹患者を対象とした臨床試験（221試験及びJ01試験）で、本剤400 mgを投与した被験者の2%以上でみられた因果関係が否定できない有害事象は、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加及びフィブリン分解産物増加であり、いずれも臨床検査値異常であった。

1) β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加

β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加の重症度はいずれも軽度であり、クレアチニン及び尿素窒素の異常変動はみられなかった。また、腎機能障害に関する症状もみられなかった。しかしながら、本剤400 mg群の発現割合（2.8%、9/317例）は、VACV群（1.2%、4/322例）に比べて高かった。また、 α 1ミクログロブリン増加では、本剤400 mg群（1.9%、6/317例）及びVACV群（1.9%、6/322例）とも同じ発現割合であった。更には、血中尿素増加、尿中蛋白陽性、血中クレアチニン増加もみられた。使用実態下では腎機能障害患者及び一般的に生理機能の低下が懸念される高齢者への使用並びに多剤併用が想定され、「腎障害」の発現は、本剤のベネフィット・リスクに影響すると考え、重要な潜在的リスクに設定し、製造販売後の安全性監視事項とした。

2) フィブリン分解産物増加

フィブリン分解産物増加は249例中5例(2.0%) でみられた。このうち4例では他の有害事象はみられず、残り1例も因果関係が否定された β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加以外の有害事象はみられなかった。重症度はいずれも軽度であり、関連症状も発現していないことから、重要な潜在的リスクには該当しないと考える。

(3) QT/QTc間隔延長に伴う不整脈

带状疱疹患者又は単純疱疹患者を対象とした臨床試験では、心電図QT延長等の心電図に関する有害事象がみられたが、それら被験者で不整脈等の有害事象はみられなかった。更に、健康成人を対象にQTcF間隔の変化を検討した（J22試験）結果、本剤400 mg、1200 mg及び2400 mg単回投与は、QTcF間隔の延長作用を有さないことが確認され、QT/QTc間隔延長に伴う不整脈が発現する可能性は低いと考える。しかしながら、国内臨床試験では心電図QT延長、心電図ST部分上昇等の心電図異常がみられたことから、これら心血管系事象が使用実態下で発現した場合、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響すると考え、「心血管系事象」を重要な潜在的リスクに設定し、製造販売後の安全性監視事項とした。

- 带状疱疹患者を対象とした第III相試験（J01試験）では、心電図QT延長が本剤400 mg投与で4例、200 mg投与で3例、対照薬であるVACV投与で1例、心電図ST部分上昇は本剤400 mg投与で1例みられたが、いずれの被験者も不整脈等の症状はみられなかった。

- 単純疱疹を対象とした臨床試験（J11試験及びJ12試験）では、本剤200 mgを投与した被験者で第一度房室ブロックが2例、心室性期外収縮が1例みられたが、投与開始時と有害事象発現時のQT間隔に変化はみられなかった。また、心電図QT延長が本剤200 mg投与で6例、プラセボ投与で4例、心電図異常QRS群及び心電図QRS群延長が本剤200 mg投与で各1例みられたが、これらの心電図異常がみられた被験者では不整脈等の症状はみられなかった。

(4) リスク評価に関連する不足情報

1) 肝機能障害患者に投与したときの安全性

Child-Pugh分類がBに該当する中等度肝機能障害の被験者に本剤400 mgを単回投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} は、肝機能正常被験者の91%及び96%であり、肝機能障害による影響はみられなかった。また、肝機能障害の被験者では有害事象はみられず、ALP、AST及びALTに大きな変動はみられなかった（5.3.3.3-3のTable 12.6.2.2）。したがって、中等度肝機能障害の患者に本剤400 mgを投与したときの安全性に問題が生じる可能性は低いと考える。

Child-Pugh分類がCに該当するような高度肝機能障害者の薬物動態は未検討である。

Child-Pugh分類のCは、肝臓機能障害の身体障害認定の基準に採用されており、平成25年度末時点の肝臓機能障害の認定者数は6,787人である²⁹⁾ことから、本剤が、Child-Pugh分類がCに該当するような高度肝機能障害を有する帯状疱疹患者に投与される機会は少ないものと推察される。更には、高度肝機能障害を有する患者に対して肝代謝型の薬剤を投与されるケースは少ないと想定されることから、肝機能障害患者に投与したときの安全性に関する情報は、重要な不足情報には該当しないと考える。

2) 腎機能障害患者に投与したときの安全性

高度腎機能障害を有する被験者に本剤400 mgを単回投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} は、腎機能正常の117%及び178%であり、既承認薬に比べて腎機能障害による影響は小さかった。高度腎機能障害では、8例中2例の被験者で有害事象がみられた。1例は中等度の下痢、残り1例は軽度の悪心、頭痛、浮動性めまい、味覚異常及び霧視がみられ、いずれも本剤との因果関係は否定された。また、非臨床試験の結果（2.5.5.2）から、ASP2151を反復投与したとき、ALP、AST及びALTの増加が懸念されるが、高度腎機能障害の被験者ではALP、AST及びALTに大きな変動はみられなかった（5.3.3.3-4のTable 12.6.2.2）。したがって、本試験の対象となった高度腎機能障害の患者（クレアチニンクリアランスが16.8～28.8 mL/min）では、本剤400 mgを投与した時の安全性に問題はないと考える。

なお、透析を必要とする腎障害患者の薬物動態は未検討である。日本透析医学会が調査した2013年末の慢性透析患者³⁰⁾及び厚生労働省の人口動態調査を基に、帯状疱疹の発症が多い50歳以上の慢性透析患者の割合を推計すると0.2%～0.6%となる。透析が必要な帯状疱疹患者に本剤が投与される機会は少ないものと推察されることから、透析を必要とする腎障害患者に投与したときの安全性に関する情報は、重要な不足情報には該当しないと考える。

3) 妊産婦に投与したときの安全性

帯状疱疹患者又は単純疱疹患者を対象とした臨床試験では、妊娠又は妊娠の可能性のある患者及び試験期間中に妊娠を希望する患者は除外しており、妊産婦に関する安全性データは十分に得られていない。しかしながら、非臨床生殖発生毒性試験で認められたASP2151に起因する所見は、250 mg/kg投与の母動物でみられた一般状態の悪化に起因すると考えられる早産及び流産のみであり、受胎能及び着床までの初期胚発生、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能への影響はみられていないことから、妊産婦に投与したときの安全性に関する情報は、重要な不足情報には該当しないと考えられる。

なお、単純疱疹患者を対象とした一般臨床試験（J12試験）では、4名の被験者が妊娠し、3名が出産、いずれも母子ともに問題はみられなかった。残り1名は、本人の意向で人工中絶を行った。

4) 小児に投与したときの安全性

帯状疱疹患者を対象とした臨床試験では、20歳未満の患者は除外しており、本剤を投与したときの安全性に関する情報は得られていない。医療機関を受診した帯状疱疹患者を対象とした調査では、20歳以下の患者の割合は2.4%¹⁸⁾又は8.1%¹¹⁾と少ないことから、小児に投与したときの安全性に関する情報は、重要な不足情報には該当しないと考えられる。

(5) 薬物相互作用

外国で実施した薬物相互作用試験の結果、本剤は、ミダゾラム又はブプロピオンの代謝を促進させ、モンテルカストの代謝を抑制することが示唆された。また、リファンピシンはASP2151の代謝を促進させ、ケトコナゾール及びリトナビルはASP2151の代謝を抑制することが示唆された。更には、シクロスポリンは、ASP2151の血中濃度を低下させることが示唆されたことから、これら薬剤と併用する場合には、本剤又は併用薬剤の有効性又は安全性に影響を及ぼす可能性を考慮する必要があると考える。

2.5.6.4 ベネフィット・リスクの評価

2.5.6.4.1 本剤のベネフィットとリスク

帯状疱疹の治療目的は、急性期の症状を速やかに緩和し、PHN等の後遺症の発現を抑制することであることから、帯状疱疹患者を対象とした第III相試験（J01試験）では、急性期の皮膚症状の改善を主要評価項目とし、急性期の疼痛の緩和及びPHN発現の抑制を副次評価項目とし、有効性を評価した。その結果、主要評価項目である治験薬投与4日目までに新皮疹形成停止を認めた被験者の割合は、VACVに対する非劣性が検証された。また、副次評価項目である疼痛消失までの日数の中央値は本剤とVACVで同日となり、PHNの発症割合も本剤とVACVは同じ値を示し、本剤の帯状疱疹に対する有効性はVACVと同等であることが示された。

帯状疱疹患者又は単純疱疹患者を対象とした国内臨床試験（221試験、J01試験、J11試験及びJ12試験）では、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象はみられなかった。一方、外国で実施した再発型性器ヘルペス患者を対象とした第II相試験（101試験）では1例、健康成人を対象とした28日間反復投与試験（019試験）では3例、本剤との因果関係が完全には否定できない重篤な有害事象がみられた。これら重篤な有害事象の内、血小板減少症は「血小板減少」として、心膜

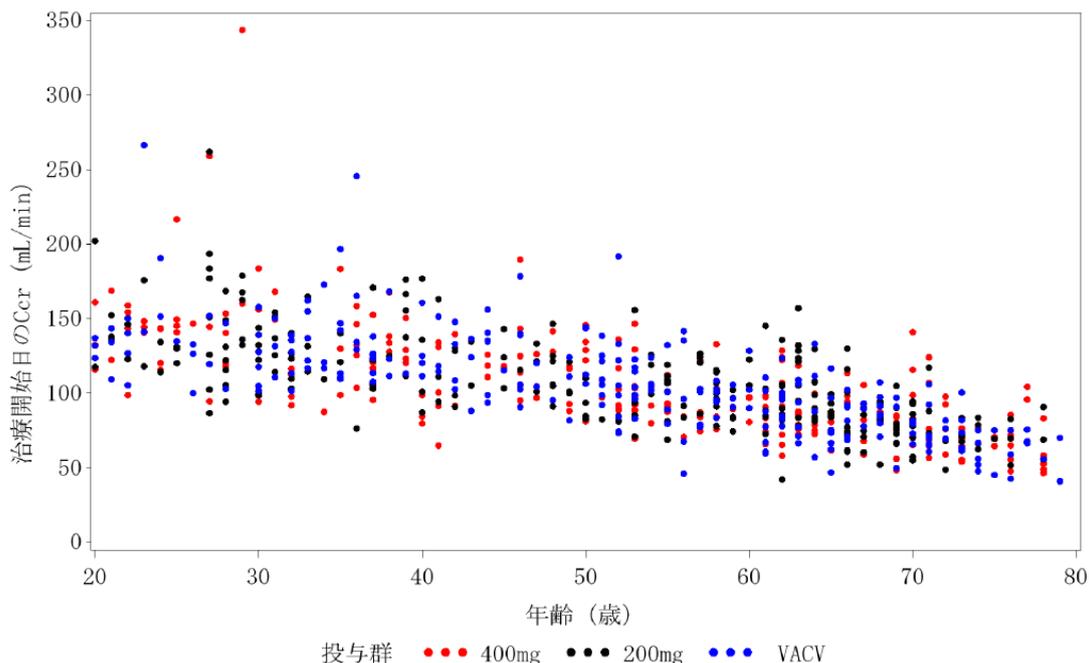
炎は、国内臨床で非重篤な心電図異常がみられたことを踏まえて「心血管系事象」として重要な潜在的リスクとした。また、腎機能に関連した臨床検査項目の一過性の異常（ β -NアセチルDグルコサミンダーゼ増加、 α 1ミクログロブリン増加、血中尿素増加、尿中蛋白陽性、血中クレアチニン増加）がみられたことから、「腎障害」を重要な潜在的リスクとした。しかしながら、重要な特定されたリスクに該当する事象はなく、重要な不足情報に該当するものはなかったことから、本剤のベネフィットはリスクを上回っているものとする。

2.5.6.4.2 申請適応症に対する当該薬品の予測される治療上の位置付け

本剤400 mgを1日1回、7日間投与したときの帯状疱疹に対する有効性は、VACV 1000 mgを1日3回、7日間投与したときと同等であり、薬剤投与の中止に至った有害事象は少なく、問題となる有害事象もみられていないことから、本剤は帯状疱疹治療薬の新たな選択肢になるものとする。また、既承認のACV、VACV及びFCVは、いずれも腎排泄型の薬剤であり、クレアチニンクリアランスに基づく腎機能障害の程度に応じた減量投与が設定されている。クレアチニンクリアランスは加齢に伴って低下し、帯状疱疹の発症が多い60歳以上では50 mL/min未満の者が増加する（図 2.5-3及び図 2.5-4）。そのため、既承認のACV、VACV及びFCVでは、高齢者の帯状疱疹患者等に対しては、腎機能障害の程度に応じた減量投与を考慮する必要がある。一方、帯状疱疹患者の70%は診療所を受診しているとの報告¹¹⁾もあり、投与開始時に腎機能の状態の把握は困難である。本剤は、腎機能障害に伴ってAUCが上昇する傾向はあるものの、用法・用量の調節までは不要と考えられることから（2.5.6.2.1）、速やかにクレアチニンクリアランスが測定できない医療機関でも、透析が必要な患者を除き、腎機能障害による影響を考慮せずに使用できる薬剤になるものとする。

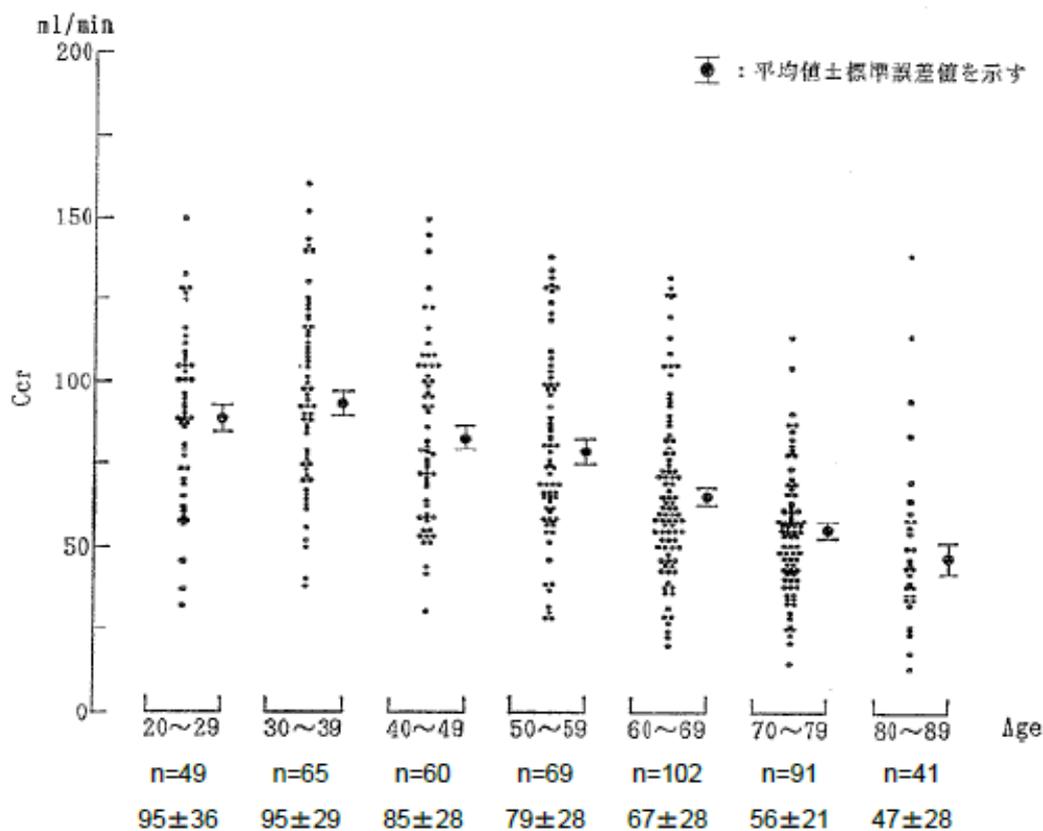
更に、発生頻度は低い既存の核酸類似体の抗ヘルペスウイルス薬に耐性を示すVZVも報告されており、作用機序が異なる本剤の医療ニーズはあるものとする。

図 2.5-3 第III相試験の被験者の年齢及びクレアチニンクリアランス（安全性解析対象集団）



併合解析報告書（5.3.5.3-4）図2-1から引用

図 2.5-4 各年齢層のクレアチニンクリアランス³¹⁾



2.5.6.5 申請医薬品を安全・効果的に使用するための医師・患者の選択や管理

ASP2151の主要排泄経路は糞中である。そのため、腎機能障害に伴う C_{max} 及びAUCの増加は、尿中排泄が主要代謝経路であるVACV及びFCVに比べて小さく、腎機能障害に伴う用量・用量の調節は不要と考えている。しかしながら、本剤を投与した高度腎機能障害者のクレアチニンクリアランスは、16.8 mL/min以上であり、よりクレアチニンクリアランスの低い高度腎機能障害者、特に透析を必要とする腎障害患者の薬物動態は検討しておらず、ASP2151の暴露量がどの程度増加するは不明なため、重大な安全性リスクが生じる可能性は否定できないと考える。したがって、透析を必要とする腎障害患者の帯状疱疹に対して本剤を投与する場合には、慎重に行う必要がある。

2.5.7 参考文献

- 1) 漆畑修. 11帯状疱疹. 皮膚科臨床アセット3 ウイルス性皮膚疾患ハンドブック.古江増隆. 東京. 株式会社中山出版. 2011; 67-76.
- 2) 漆畑修. 帯状疱疹. 最新皮膚科学大系15、第1版. 東京. 株式会社中山書店. 2003; 33-41.
- 3) 渡辺大輔, 浅野喜造, 伊東秀記, 川井康嗣, 川島眞, 他. ヘルペス感染症研究会 (JHIF) 帯状疱疹ワークショップ 帯状疱疹の診断・治療・予防のコンセンサス. 臨床医薬, 2012; 28: 161-173.
- 4) Donald MC, Douglas DR. 13 Antiviral Agents. FIELDS VIROLOGY. SIXTH EDITION. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, a WOLTERS KLUWER business Two Commerce Square. 2013; 338-373.
- 5) Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. Clin Infect Dis, 2007; 44: S1-26.
- 6) 金井 亨輔, 山田 壮一, 井上 直樹. 2.水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) .ウイルス, 2010; 60: 197-208.
- 7) アシクロビル錠 添付文書 第14版. グラクソ・スミスクライン株式会社. 2015.
- 8) バラシクロビル塩酸塩錠 添付文書 第13版. グラクソ・スミスクライン株式会社. 2014.
- 9) ファムシクロビル錠 添付文書 第8版. 旭化成ファーマ株式会社. 2015.
- 10) Peyramond D, Chidiac C, Lucht F, Perronne C, Saimot AG, Soussy JC, Stahl JP. Management of infections due to the varicella-zoster virus. 11th consensus conference on anti-infectious therapy of the French-speaking Society of Infectious Diseases (SPILF). Eur J Dermatol, 1998; 8: 397-402.
- 11) 川島 眞, 鈴木 和重, 本田 まりこ, 村川 和重, 安元 慎一郎, 他. 帯状疱疹患者の受診時期に影響を与える疾患認知と受診までの行動. 臨皮, 2011; 65: 721-728.
- 12) Kurokawa I, Kumano K. Clinical correlates of prolonged pain in Japanese patients with acute herpes zoster. J Int Med Res, 2002; 30: 56-65.
- 13) Takahashi M, Okada S, Miyagawa H, Amo K, Yoshikawa K, et al. Enhancement of immunity against VZV by giving live varicella vaccine to the elderly assessed by VZV skin test and IAHA, gpELISA antibody assay. Vaccine, 2003; 21: 3845-3853.
- 14) Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. Arch Intern Med, 1995; 155: 1605-1609.
- 15) Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. BMC Infect Dis, 2013;13: 170
- 16) 外山望. 地域皮膚科医コミュニティの連携が生んだ大規模帯状疱疹疫学調査報告 (宮崎スタディ) 75,789例 (1997年~2011年) . 日臨皮会誌, 2012; 29: 799-804.
- 17) 本田まりこ, 新村真人. こどもの帯状疱疹. 日小皮会誌, 1993; 12: 13-16

- 18) Furue M, Yamazaki S, Jimbow K, Tsuchida T, Amagai M, Tanaka T, et al. Prevalence of dermatological disorders in Japan: A nationwide, cross-sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study. *J Dermatol*, 2011; 38: 310-320
- 19) 柴鶴義人. 4.新規抗ヘルペスウイルス剤. *ウイルス*, 2005; 55: 95-104.
- 20) Crute JJ, Tsurumi T, Zhu L, Weller SK, Olivo PD, Challberg MD, et al. Herpes simplex virus 1 helicase-primase: a complex of three herpes-encoded gene products. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989; 86: 2186-2189.
- 21) Crumpacker CS, Schaffer PA. New anti-HSV therapeutics target the helicase-primase complex. *Nat Med*, 2002; 8: 327-328.
- 22) Schubert A, Gentner E, Bohn K, Schwarz M, Mertens T, et al. Single nucleotide polymorphisms of thymidine kinase and DNA polymerase genes in clinical herpes simplex virus type 1 isolates associated with different resistance phenotypes. *Antiviral Res*, 2014; 107: 16-22.
- 23) Huff JC, Bean B, Balfour HH Jr, Laskin OL, Connor JD, et al. Therapy for herpes zoster with oral acyclovir. *Am J Med*, 1988; 85:84-89.
- 24) Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob agents chemother*, 1995; 39: 1546-1553.
- 25) 新村真人, 西川武二, 川島眞, 本田まりこ, 漆畑修, 島田眞路, 他. 塩酸バラシクロビル錠の帯状疱疹に対する第III相試験-アシクロビル錠を対照とした二重盲検比較試験. *臨床医薬*, 1998; 14: 2867-2902.
- 26) Wood MJ, Kay R, Dworkin RH, Soong SJ, Whitley RJ. Oral acyclovir therapy accelerates pain resolution in patients with herpes zoster: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis*, 1996; 22: 341-347.
- 27) Boike SC, Pue MA, Freed MI, Audet PR, Fairless A, et al. Pharmacokinetics of famciclovir in subjects with varying degrees of renal impairment. *Clin Pharmacol Ther*, 1994; 55: 418-426.
- 28) Wang LH, Schultz M, Weller S, Smiley ML, Blum MR. Pharmacokinetics and safety of multiple-dose valaciclovir in geriatric volunteers with and without concomitant diuretic therapy. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996; 40: 80-85.
- 29) 肝臓機能機能障害の認定基準に関する検討会. 肝臓機能障害の認定基準に関する検討会報告書(案). 平成27年9月29日
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12201000-Shakaiengokyokushougaihokenfukushibu-Kikaku/0000100120.pdf>
- 30) 一般社団法人 日本透析医学会 統計調査委員会. 図説 我が国の慢性透析療法の現況
<http://docs.jsdt.or.jp/overview/pdf2015/2014all.pdf>
- 31) 土肥 和紘, 藤井 謙裕, 杉本 和夫, 石川 兵衛. 老化と臨床検査(2) 老化と腎機能. *臨床病理*, 1988; 36: 1128-1134.