

審議結果報告書

平成 20 年 3 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] 原体：ファムシクロビル
製剤：ファムビル錠 250mg

[一 般 名] ファムシクロビル

[申 請 者] 旭化成株式会社（現、旭化成ファーマ株式会社）

[申請年月日] 平成 15 年 4 月 22 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 2 月 28 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

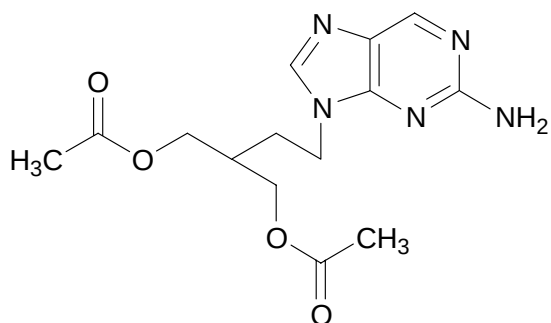
平成 20 年 2 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	原体：ファムシクロビル 製剤：ファムビル錠 250mg
[一 般 名]	ファムシクロビル
[申 請 者 名]	旭化成ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 4 月 22 日
[剤型・含量]	1 錠中にファムシクロビル 250mg を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]	



分子式：C₁₄H₁₉N₅O₄

分子量：321.23

化学名：

（日本名）

9-(4-アセトキシ-3-アセトキシメチルブチル)-2-アミノプリン

（英 名）

9-(4-acetoxy-3-acetoxymethylbutyl)-2-aminopurine

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 20 年 2 月 12 日作成

[販 売 名]	原体：ファムシクロビル 製剤：ファムビル錠 250mg
[一 般 名]	ファムシクロビル
[申 請 者]	旭化成ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 4 月 22 日
[審 査 結 果]	・ 提出された資料より、帯状疱疹に対する本剤の安全性・有効性は確認できたと判断した。 ・ 精神神経系障害や腎機能障害患者における安全性に関する情報については、現状において得られているデータが限られていることから、製造販売後において引き続き情報収集する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]	帯状疱疹
[用法・用量]	通常、成人にはファムシクロビルとして 1 回 500mg を 1 日 3 回経口投与する。

審査報告（１）

平成 20 年 1 月 21 日

1. 申請品目

〔販 売 名〕	原体：ファムシクロビル 製剤：ファンビル錠 250mg
〔一 般 名〕	ファムシクロビル
〔申 請 者〕	旭化成株式会社（現、旭化成ファーマ株式会社）
〔申請年月日〕	平成 15 年 4 月 22 日（医薬品輸入承認申請）
〔剤型・含量〕	1 錠中にファムシクロビル 250mg を含有する錠剤
〔申請時効能・効果〕	単純疱疹、帯状疱疹
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはファムシクロビルとして 1 回 250mg を 1 日 3 回経口投与する。

2. 提出された資料の概略及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ファムシクロビル（以下、本薬）は、スミスクライン・ビーチャム社（現、グラクソ・スミスクライン社）で開発されたプリン骨格を有する新規化合物であり、penciclovir（PCV）に代謝されて抗ウイルス活性を示す。PCV は、単純ヘルペスウイルス（HSV）及び水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV）の増殖抑制作用を有するものの、吸収率が低いことから、吸収率の改善を目的として diacetyl-6-deoxy 誘導体である本薬が合成され、経口抗ウイルス薬として開発された。

海外では、1992 年 1 月より第Ⅰ相試験が開始され、1993 年 6 月に英国及び米国において「帯状疱疹」の適応症として申請がなされ、英国では 1993 年 12 月に 1 回 250mg、1 日 3 回の用法・用量にて、米国では申請中に追加提出された臨床試験における帯状疱疹後神経痛（Post Herpetic Neuralgia、以下、PHN）に対する効果が考慮され、1994 年 6 月に 1 回 500mg、1 日 3 回の用法・用量にて承認されている。また、「単純疱疹」の適応症については、1994 年 8 月に英国、同年 9 月に米国で申請がなされ、1995 年 4 月に英国、同年 12 月に米国で承認されており、2008 年 1 月現在、米国及び英国を含めて約 70 カ国において、「帯状疱疹」、「単純疱疹」の適応症で承認されている。

申請者は、本剤の開発の経緯について、以下の通り説明している。

本邦では、2 つの第Ⅰ相試験、4 つの第Ⅱ相試験（単純疱疹：2 試験、帯状疱疹：2 試験）、3 つの第Ⅲ相試験（単純疱疹：2 試験、帯状疱疹：1 試験）が実施され、これらの成績に基づき、1992 年 1 月に A* 社により医薬品輸入承認申請（以下、承認申請）がなされた。しかしながら、新医薬品第四調査会による審議を経た後、2000 年 1 月に国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターにより「帯状疱疹」及び「単純疱疹」のいずれの適応についても、対照薬（アシクロビル、以下 ACV）に対する非劣性が検証されなかったことから、両適応症に対する本薬の有効性を評価することは困難であると判断され、新たな臨床試験の実施が求められた。その後、

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

(2) 製剤

本剤は1錠中にファムシクロビル 250mg を含有するフィルムコート錠である。

規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（紫外可視吸光度測定法）、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

(3) 標準品

本薬標準品の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（IR 法、¹H-NMR 法）、融点、純度試験（類縁物質、残留溶媒）、水分、強熱残分及び定量法（電位差滴定法）が設定されている。なお、必要に応じ、本薬を [REDACTED] を用いて再結晶化することで精製する。

ハ. 安定性に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

安定性については、下記の試験が実施された。

【現行法によって製造された原薬の安定性試験】

- ・ 長期保存試験（25±2°C/褐色ガラス瓶（密栓）/36 カ月）
- ・ 加速試験（40±1°C/75±5%RH/褐色ガラス瓶（開栓）/6 カ月）
- ・ 苛酷試験①（60°C/褐色ガラス瓶（密栓）/3 カ月）
- ・ 苛酷試験②（25°C/90%RH/褐色ガラス瓶（開栓）/3 カ月）
- ・ 苛酷試験③（白色蛍光灯/ガラス製シャーレ/180 万 lux・hr）

長期保存試験及び加速試験の結果、経時的変化は認められず安定であった。

苛酷試験①及び③の結果、いずれの試験項目においても変化は認められず安定であった。

苛酷試験②の結果、水分の増加（試験開始時に比べ平均で最大 [REDACTED] %）が認められたものの、その他の試験項目においては、変化は認められず安定であった。

【C* 法によって製造された原薬の安定性試験】

- ・ 長期保存試験（25°C/60%RH/ポリエチレン袋（2重）＋金属製ドラム缶/36 カ月）

長期保存試験の結果、経時的変化は認められず安定であった。

以上より、本薬を気密容器で室温保存するとき、リテスト期間は3年とされた。

(2) 製剤

安定性については、下記の試験が実施された。

【現行法によって製造された原薬が用いられている製剤の安定性試験】

- ・ 長期保存試験（25±2°C/ピロー包装（PTP 包装品をアルミニウムラミネートにより二重包装したもの）/36 カ月）
- ・ 加速試験（40±1°C/75±5%RH/ピロー包装/6 カ月）
- ・ 苛酷試験①（60°C/無包装/3 カ月）
- ・ 苛酷試験②（25°C/90%RH/無包装及びピロー包装/3 カ月）

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

- ・ 苛酷試験③（白色蛍光灯/無包装/180 万 lux・hr）

長期保存試験及び加速試験の結果、経時的変化は認められず安定であった。

苛酷試験①及び③の結果、いずれの試験項目においても変化は認められず安定であった。

苛酷試験②の結果、無包装品では水分の増加（試験開始時に比べ約 1.5%）、硬度の低下（試験開始時に比べ約 1.5KP）及び類縁物質 I の増加（試験開始時に比べ約 1.5%）が認められた。一方、ピロー包装品ではいずれの試験項目においても変化は認められず安定であった。

【C* 法によって製造された原薬が用いられている製剤の安定性試験】

- ・ 長期保存試験（25°C/60%RH/PTP 包装/12 カ月）

長期保存試験の結果、経時的な変化は認められず安定であった。なお、36 カ月まで長期保存試験は継続中である。

以上より、本剤を気密容器で室温保存するとき、有効期間は 3 年とされた。

＜機構における審査の概略＞

(1) 原薬の製造法に関して

機構は原薬の製造法について、B* 法と C* 法の両製法を申請書上記載していた点を踏まえ、2 種類の製法の原薬を並行して用いなければならない理由について申請者に尋ねた。

申請者は以下の通り回答した。A* 社は、承認申請時点（1998 年 10 月）において、製造法として現行法と B* 法の 2 種類の製造法を申請し、将来は B* 法の原薬を用いるとしていた。その後、スミスクライン・ビーチャム社、さらに原薬製造を承継したノバルティスファーマ社は、収率の向上を目的として新法の C* 法を開発し、世界各国における製造方法の変更を実施してきた。今回の回答時点（2008 年 10 月）では、B* 法から C* 法への原薬製造法の変更の過渡期であり、承認取得時の製造方法が確定していなかったため、2 種類の製法を記載し、申請した。しかしながら、現時点（2008 年 10 月）に至り、原薬製造元であるノバルティスファーマ社において新法の C* 法への変更が完了している事を確認できたため、日本における市販製剤に使用する原薬は C* 法で製造した原薬を用いる予定である。

機構は上記の回答を踏まえ、B* 法の申請を取り下げ、C* 法のみ申請するよう指示し、申請者は B* 法を取り下げ、C* 法のみ申請とした。

(2) 500mg 錠の開発に関して

機構は臨床試験では 500mg 錠も用いられていることを踏まえ、今後、500mg 錠の開発及び申請する予定の有無について、申請者に尋ねた。

申請者は以下の通り回答した。海外においては 500mg 錠も市販されているが、長径 18.2mm、短径 8.7mm と比較的大きな錠剤であり、一般的に大型錠剤の服薬を嫌う傾向にある日本人の特性を考慮すると、一回あたりの服薬「250mg 錠×2 錠」を「500mg 錠×1 錠」としたとしても、服薬のコンプライアンスは必ずしも向上しないと判断したため、現在のところ、開発及び申請の予定はない。しかしながら、250mg 錠承認後、臨床現場での使用実態を踏まえ、又は帯状疱疹以外の適応症を考慮した場合、500mg 錠の開発の要望が強いようであれば、あ

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

らためて開発の必要性を検討したいと考えている。

機構は、医療現場のニーズに応じ対応したいとの申請者の回答を了承した。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 単回投与毒性

マウス経口（1250、2500、5000mg/kg 投与）及び静脈内投与（595、667、749、793、840mg/kg 投与）では、死亡、痙攣等が認められ、LD₅₀ は経口投与で 5000mg/kg 以上、静脈内投与で約 730 mg/kg と考えられた。ラット経口（1250、2500、5000mg/kg 投与）及び静脈内投与（360～1500mg/kg 投与）では、静脈内投与にのみ死亡、痙攣等が認められ、LD₅₀ は経口投与で 5000mg/kg 以上、静脈内投与で 492mg/kg 以上と考えられた。イヌでは、漸増法による最大耐量が検討された。経口投与（1000、1500、2000mg/kg 漸増投与）では、嘔吐等が認められた。死亡は認められなかった。最大耐量は 2000mg/kg と考えられた。静脈内投与（30～480mg/kg 漸増投与）では、心室性期外収縮等心電図の異常が認められた。死亡は認められなかった。最大耐量は 480mg/kg と考えられた。

(2) 反復投与毒性

ラット 7 日間経口投与では、40、400、4000mg/kg/日 が投与された。4000mg/kg 日投与群でも精巣重量に有意な変化は認められなかった。また、同群で有意な胸腺重量の減少が認められたが、これらの変化は病理組織学的変化を伴っていないことから毒性学的意義は低いと考えられた。よって、無毒性量は、4000mg/kg/日 と考えられた。

ラット 28 日間経口投与では、40、400、4000mg/kg/日 が投与された。4000mg/kg/日 投与群については 14 日間の休薬期間後の回復性が検討された。400mg/kg/日 以上の投与群において胸腺縮小、精巣上体で間質への限局性細胞浸潤、両精巣での精祖細胞・精母細胞の消失が認められ、4000mg/kg/日 では更に胸腺及び精巣重量の低値、胸腺皮質リンパ細胞の低値が認められた。400mg/kg/日の剖検時にみられた胸腺の所見は病理組織学的変化を伴っておらず、40mg/kg/日での精巣上体の病理所見は対照群と同程度の頻度であったことから、毒性学的に意義は低いと考えられた。14 日間の休薬後には胸腺の所見は回復していたが、精巣への影響は完全には回復しなかった。雄では 400mg/kg/日 以上で精巣への影響がみられ、雌では 4000mg/kg/日 で胸腺への影響がみられていることから、本試験での無毒性量は雄で 40mg/kg/日、雌で 400mg/kg/日 と考えられた。

ラット 26 週間混餌投与では、50、150、500mg/kg/日 が投与された。500mg/kg/日 投与群については 6 又は 12 週間の休薬期間後の回復性が検討された。500mg/kg/日 では体重増加量の低値、精巣重量等の低値、下垂体前葉の細胞性腫大、精細管の萎縮、Leydig 細胞の過形成及び精子の形態学的変化を伴う精子濃度の低値が認められた。150mg/kg/日 では、胸腺相対重量の低値、下垂体前葉の細胞性腫大、精子濃度の低値が認められ、50mg/kg/日 では体重増加量の低値、精子濃度の低値等が認められた。雄の 50、500mg/kg/日 では体重増加が抑制されたが、150 mg/kg/日 では認められず、また、150mg/kg/日の下垂体前葉の細胞性腫大は対照群でみられた頻度と同程度であり、毒性学的に意義はないと考えられた。50mg/kg/日の雄 1 例で精細管萎縮、精巣上体の精子消失等の病理組織学的変化を伴う精子濃度の低値がみられたが、いずれの所見も停

留睾丸によるものであった。以上の結果から、無毒性量は、雄では 50mg/kg/日で精巣への影響が認められたことから 50mg/kg/日未満、雌では 500mg/kg/日まで本薬に起因すると考えられる影響がみられなかったことから、500mg/kg/日と考えられた。

また、12 週間の休薬により精巣毒性の回復傾向が確認され、精巣毒性は可逆的な変化と考えられた。また、本試験の対照群及び 500mg/kg/日群について、26 週間反復混餌投与に続き、休薬期間を取らなかった雄、5 週間又は 11 週間休薬した雄を未投与の雌と交配させ、交尾率及び授胎率が検討された。その結果、交尾率は影響を受けなかったが、0 及び 5 週間の休薬後の交配群では授胎率は顕著に低下し、着床前死亡率及び着床後死亡率は顕著に増加した。これらの徴候は 11 週間休薬後の交配ではほぼ回復していた。

ラット 52 週間混餌投与では、雄 50、150、300、雌 50、175、600mg/kg/日が投与された。また、8 週間の休薬期間後における雄の回復性が検討された。雄では 300mg/kg/日において精子濃度、正常精子率、精巣重量の低値、精細管上皮細胞数の減少が認められた。150mg/kg/日では正常精子率、精巣重量の低値が認められた。以上の結果から、本試験の無毒性量は雄では 150mg/kg/日で精巣重量及び精子の形態への影響が認められたことから 50mg/kg/日、雌では本薬に起因すると考えられる影響がみられなかったことから、無毒性量は 600mg/kg/日と考えられた。また、8 週間の休薬期間後も数例の動物では影響が認められたが、その発現頻度は投与終了時と比較して低下していた。

イヌ 28 日間経口投与では、25、75、250mg/kg/日が投与された。また、250mg/kg/日投与群については 14 日間の休薬期間後の回復性が検討された。本試験での無毒性量は雌雄とも本薬に起因すると考えられる影響がみられなかったことから、250mg/kg/日と考えられた。

イヌ 26 週間経口投与では、50、150、500mg/kg/日が投与された。500mg/kg/日投与群については 6 週間の休薬期間後の回復性が検討された。500mg/kg/日で嘔吐の頻度増加、ALT、AST 等の血液生化学的検査の変動、精巣の縮小・弛緩、精巣重量の低値、精細管上皮の初期変性像及び精子の消失又は精子数減少がみられた。150mg/kg/日でも精巣の弛緩・縮小、精巣重量の低値、精巣上皮の初期変性像及び精子の消失又は低値等が認められた。6 週間の休薬期間後も精子の消失又は精子数減少、精巣重量の低値がみられたが、その他の所見についてはすべて回復していた。以上の結果から、本試験での雄の無毒性量は 150mg/kg/日以上で精巣への影響がみられていることから、50mg/kg/日、雌の無毒性量は 500mg/kg/日で嘔吐の頻度増加及び ALT、AST の高値がみられていることから、150mg/kg/日と考えられた。

イヌ 52 週間経口投与では、雄 25、50、150mg/kg/日、雌 50、150、500mg/kg/日が投与された。また、12 週間の休薬期間での回復性が検討された。雌の 500mg/kg/日では嘔吐の頻度増加及び体重増加抑制が認められた。雄の 150mg/kg/日では精巣の縮小、精巣重量低値、精巣上体の精子数減少及び精細管上皮細胞の減少が認められた。25mg/kg/日に精巣の軽度縮小、重量低値、精子数軽微減少及び精細管上皮細胞の軽度減少がみられたが、50mg/kg/日では病理組織学的変化を伴う精巣の変化が認められず、用量依存性のない変化であること、1 例のみの軽微な変化であることから、当該所見は偶発性の変化であると考え、本薬の影響とは考えなかった。以上の結果から、雄の無毒性量は 50mg/kg/日と考えられ、雌の無毒性量は 500mg/kg/日で嘔吐の頻度増加及び体重増加量の低値がみられていることから、150mg/kg/日と考えられた。これらの所見は 12 週間の休薬により回復することが示された。

(3) 遺伝毒性試験

本薬の遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒトリンパ球培養細胞を用いる染色体異常試験、HeLa 細胞を用いる不定期 DNA 合成試験、マウスリンパ腫培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験、マウス小核試験、ラット優性致死試験が実施された。その結果、復帰突然変異試験、不定期 DNA 合成試験、遺伝子突然変異試験はいずれも陰性と考えられた。ヒトリンパ球の染色体異常試験では代謝活性化の有無にかかわらず、倍数体細胞の出現頻度を増加させたが、最高用量の 4800 μ g/ml でも構造異常は認められなかった。マウス小核試験及びラット優性致死試験では、いずれも結果は陰性であった。以上、本薬は *in vitro* での染色体異常試験において倍数体細胞の出現頻度を増加させたが、*in vivo* 試験では陰性であり、本薬がヒトに対して遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられた。

PCV の遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒトリンパ球培養細胞を用いる染色体異常試験、HeLa 細胞を用いる不定期 DNA 合成試験、マウスリンパ腫培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験、マウス小核試験が実施された。復帰突然変異及び不定期 DNA 合成試験は陰性であったが、染色体異常試験では、非代謝活性化群で染色体異常細胞数を有意に増加させた。これは ACV 等の他のヌクレオシド類似体においても認められている。遺伝子突然変異試験では、突然変異の増加を誘発したことから、陽性と判断された。小核試験では 500mg/kg 以上の静脈内投与により小核を有する多染色赤血球の出現頻度が増加した。また、ACV、ganciclovir、caffeine を用いて小核試験が実施され、染色体異常誘発能が PCV と比較された。その結果、すべての物質で陽性であり、その強度は ganciclovir > ACV > caffeine > PCV の順であった。以上の結果から、PCV は染色体異常誘発作用を有することが示唆されたが、細菌を用いる復帰突然変異試験及び不定期 DNA 合成試験が陰性であったことから、ヌクレオチドプールの不均衡等による間接的な作用によると考えられた。

(4) がん原性試験

マウス 2 年間混餌投与では、50、200、750→600（34 週目以降）mg/kg/日が投与された。腫瘍の出現率の増加は認められなかった。

ラット 2 年間混餌投与では、雄で 50、120、300→240（29 週目以降）、雌で 50、200、750→600（29 週目以降）mg/kg/日が投与された。雌で乳腺腺がんの出現率が 750→600mg/kg/日で増加した。ラットにおいて、内分泌物質の変動、特にエストロゲン及びプロラクチンの変動は、乳腺腫瘍の後天的な発症因子として知られていることから、ラットを用いた毒性試験でこれまでに得られたデータ及び組織標本を内分泌系に対する影響の有無の観点から評価した結果、本薬及び PCV がエストロゲン様作用を有することはなく、内分泌系の明らかな変化は認められず、また、PCV で染色体異常細胞数の増加がみられたが、当該用量（750→600mg/kg/日）における血漿中 PCV 濃度より高濃度でのみ、その出現頻度の増加がみられていることから、雌でみられた乳腺腺がんの頻度増加との関連はないと考えられたが、詳細な機序については不明であった。さらにラットにみられた乳腺腺がんの発現は投与 35 週以降であることから、以上の非臨床試験の成績と臨床での用法が比較的短期間（1 回 500mg、1 日 3 回 7 日間投与）であることを考慮すると、本薬による乳腺腺がんの発現について臨床使用上問題となる可能性は低いと考えられた。

(5) 生殖発生毒性

受胎能及び一般生殖能試験について、雄性ラットにおける受胎能及び一般生殖能試験では、本薬 50、150、500mg/kg/日が 10～26 週間混餌投与された。500mg/kg/日で授胎率が低下した。当該所見は、精巣における顕著な病理組織学的変化及び精子検査での異常所見と関連していると考えられた。これらの雄の授胎率低下は同時点で着床前死亡率の上昇としても確認された。投与期間の延長に伴い影響はさらに顕著となり、投与 26 週目の 500mg/kg/日ではすべての個体において授胎率の低下、精巣及び精巣上体の重量低値等の異常所見が認められた。150mg/kg/日では 26 週間投与に精子濃度が有意な低値を示したが、授胎率に影響はみられなかった。50mg/kg/日では本薬投与による影響は認められなかった。以上の結果から、雄親動物の一般毒性に対する無毒性量は 500mg/kg/日、生殖能（精子形成能を含む）に対する無毒性量は 50mg/kg/日と考えられた。なお、30 週間の休薬により精巣毒性の回復傾向が確認され、精巣毒性は可逆的な変化と考えられた。胎児に関しては、18 及び 26 週間投与により 500mg/kg/日で着床前死亡率の高値及び生存胎児数の低値が認められた。出生児に関しては、500mg/kg/日で成長の軽度な低下がみられたが、身体的発達、反射行動の発達及び生存率には影響はなかった。以上の結果より、本試験での次世代の发育、生存及び発達に対する無毒性量は 500mg/kg/日で着床前死亡率の高値及び生存胎児数の低値が認められたことから、150mg/kg/日と考えられた。

雌性ラットにおける受胎能及び一般生殖能試験では、本薬 60、250、1000mg/kg/日が経口投与された。F0 雌に 250 mg/kg/日以上で体重増加、1000mg/kg/日で体重及び摂水量増加がみられた。1000mg/kg/日では F1 出生児に体重増加の抑制を認めた。従って、本試験での F0 雌における一般毒性学的影響に対する無毒性量は 250mg/kg/日で体重に影響がみられたことから 60mg/kg/日と考えられ、生殖能に対する無毒性量は 1000mg/kg/日、次世代の発生及び生殖能に対する無毒性量は 1000mg/kg/日で F1 出生児の体重増加抑制がみられたことから 250mg/kg/日と考えられた。

ラット器官形成期投与試験では、本薬 60、250、1000mg/kg/日が経口投与された。母動物では一般毒性学的影響として、1000mg/kg/日で摂水量が軽度に増加した。胎児の発生に関しては、投与に関連した影響は認められなかった。従って、母動物の一般毒性学的影響に対する無毒性量は 1000mg/kg/日で摂水量に影響がみられたことから 250mg/kg/日、母動物の生殖能及び胎児に対する無毒性量は 1000mg/kg/日と考えられた。

ウサギ器官形成期投与試験では、本薬 60、250、1000mg/kg/日が経口投与された。本試験では、母動物に一般毒性学的影響及び生殖能（妊娠維持）への影響は認められなかった。従って、母動物の一般毒性学的影響及び生殖能並びに胎児の発生に対する無毒性量は 1000mg/kg/日と考えられた。

ラット周産期及び授乳期投与試験では、本薬 60、250、1000mg/kg/日が経口投与された。母動物では一般毒性学的影響として、250、1000mg/kg で妊娠期間中の摂水量増大、授乳期間中の体重増加率抑制が認められた。出生児では、1000mg/kg/日で分娩後 1 週目に低体温・虚弱・哺乳不良児の軽度の増加、体重増加抑制が認められた。以上の結果から、母動物の一般毒性学的無毒性量は 250 mg/kg/日以上で摂水量及び体重増加率に影響がみられたことから 60mg/kg/日と考えられ、母動物の生殖能に対する無毒性量は 1000mg/kg/日、出生児の発生に対する無毒性量は 1000mg/kg/日で低体温・虚弱・哺乳不良児の軽度増加及び体重増加抑制がみられたことから 250mg/kg/日と考えられた。

(6) その他の毒性試験

抗原性試験として、本薬及び PCV を用い、モルモット能動的全身性アナフィラキシー (ASA) 反応試験、受動的皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応試験が実施され、陽性反応は認められなかった。マウス-ラット PCA 反応試験では、本薬及び PCV での惹起によって PCA 反応は認められなかった。ヒト赤血球における直接クームス試験では、PCV は、最大可溶濃度においてもグロブリン (非特異的)、IgG、アルブミンのヒト赤血球に対する吸着促進効果を示さなかった。

代謝物の毒性について、PCV の単回静脈内投与による LD₅₀ は、マウスでは 1200mg/kg、ラットでは 700~1000mg/kg であった。また、マウス及びラットにて、振戦等の症状が認められた。マウスにおける中間代謝物 BRL42359 の単回静脈内投与による概略の致死量は 1500mg/kg 以上であり、BRL42359 の毒性は本薬より弱いと考えられた。

不純物の毒性について、類縁物質 I については、イヌ 28 日間経口投与試験、イヌ 28 日間経口投与用量設定試験、マウス小核試験、ラット優性致死試験に使用した原薬中の各類縁物質の含量 (各々 0.41%、0.12%、0.01%、0.09%) より、類縁物質 III については、イヌ 28 日間経口投与用量設定試験、ラット優性致死試験に使用した原薬中の各類縁物質の含量 (各々 0.08%、0.06%) より、各毒性試験での無毒性量における類縁物質の摂取量が算出された。これらの値と設定した規格値の上限に相当する類縁物質 (I、III、各々 0.3%、0.2%) が原薬に含まれていたと仮定した場合における最大臨床用量 (1500mg/日 = 30000µg/kg/日 : 体重 50kg 換算) をヒトに投与した場合の類縁物質の摂取量とを比較した結果、類縁物質 I、III の摂取量又は用量は、最大臨床用量での摂取量の各々約 5.3~50 倍、約 6.7~50 倍であった。

<機構における審査の概略>

機構は、ラット及びイヌの反復投与試験にて、精子濃度の低下、精子の消失等の精巣毒性がみられたことから、ヒトへの外挿性について申請者に考察を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。ヌクレオシド類似体については DNA 合成を阻害することが知られており、細胞分裂が盛んにおこなわれている精巣において、A1 から B 型精祖細胞への分裂時に DNA 合成を阻害することにより精巣毒性を発現していると考えられており、本薬も同様の機序であると考えられている。更に、本薬のラット反復投与試験にて、精祖細胞及び精母細胞の細胞数の減少が認められていることから、本薬はそれらに直接影響を及ぼし精巣毒性が発現する薬剤と考えられる。従って、精祖細胞形成に直接作用するメカニズムが推測されることから、ヒトにおいても精巣障害を示す可能性が示唆されたが、本薬 1 回 250mg を 1 日 2 回 18 週間及び 52 週間経口投与した長期投与臨床試験では精巣毒性は認められていない。

また、ラット 7 日間反復投与試験では 4000mg/kg の投与においても精巣重量の統計学的に有意な低下あるいは精巣の病理組織学的な変化は認められていないことから無毒性量と判断され、この時の PCV の暴露量は 198µg·hr/mL であった。ヒトでの臨床投与期間が 7 日間と短期間であることを考慮し、当該暴露量が 7 日間投与における最大安全暴露量と考えられた。一方、これまでに国内臨床試験で得られたヒトの PCV 暴露量は、500mg の 1 日 3 回投与として、日本人 (N=38) でのその平均値は 25.35µg·hr/mL、平均+3SD (対象被験者の 99%を含む集団) で 48.8µg·hr/mL、最大値で 57.45µg·hr/mL であった。よって、ラット 7 日間投与では 198µg·hr/mL の暴露においても精巣毒性が認められていないことから、ヒトにおける臨床使用用量における 7 日間投与で精巣毒性が発

現する可能性は低いと考えられた。

機構は、本薬の精巢毒性について、申請者の考察は概ね妥当であると判断するが、その作用機序よりヒトへの外挿性は否定できないと考えることから、臨床使用にあたっては、十分留意する必要があると考える。

機構は、イヌ静脈内投与急性毒性試験で認められた心室性期外収縮等心電図の異常と本薬との関連について、申請者に考察を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。みられた所見は、心拍数増加、T波、P波、R波の振幅増大、心室性期外収縮、P波消失であった。本薬との関連について、心拍数の増加に関しては、30mg/kgよりみられ、360mg/kg以上の投与では200beats/min以上の頻拍が観察され、投与量増加に伴い心拍数も増加しており、投与中から投与終了直後にかけてみられていることから、本薬投与の影響と考えられた。また、360mg/kg以上の投与群でみられた心室性期外収縮とP波の消失は、心電図波形上明らかな変化として観察され、投与前にはみられず、投与終了前後にのみに認められる変化であることから、本薬投与の影響と考えられた。一方、360mg/kg以上の投与群でみられたT波、P波、R波の振幅増大に関しては、心電図波形上わずかな変化であり、同じ投与量でもみられない例もあること及びイヌ正常値範囲内の変化であることから毒性学的意義は低く、本薬投与の影響とは考えなかった。また、イヌを用いた動態試験において、本薬40mg/kgが静脈内投与され、未変化体の平均血漿中濃度は、投与3～4分後から減少傾向を示し、投与10分後には検出限界以下となった。活性前駆体BRL42359の血漿中濃度は、10～20分にかけて最も高くなり、その後も持続する傾向を示した。活性体PCVは投与後7分まで検出限界以下であった。一方、今回の急性毒性試験における本剤投与の影響と考えられる心拍数の増加や心室性期外収縮とP波の消失は、投与中から投与終了後4分まで観察されているがこれ以上持続する事はなかったことから、未変化体の影響であることが考えられた。以上、イヌ静脈内投与急性毒性試験において認められた心拍数の増加や心電図の異常は、急速静脈内投与により、投与初期に血漿中に存在する高濃度の未変化体に基づく可能性が高いものと考えられた。しかし、臨床適用方法である経口投与によるイヌにおける26週間反復投与毒性試験では、500mg/kgまで投与しても心電図や心臓重量、心臓の組織学的所見に異常は認められていない。また、臨床試験において1000mgを健康成人男子に経口投与しても血漿中に未変化体の本薬を検出する事はなく、臨床において、循環器系の異常に関連する事象が生じる可能性は極めて少ないと考えられた。なお、本邦における臨床試験にて、本剤が投与された1070例のうち1例にのみ動悸が報告された以外に循環器系の異常に関連する事象及び所見は認められなかった。

機構は、申請者の考察は妥当なものであると判断した。

ホ. 薬理作用に関する資料

<提出された資料の概略>

今般の申請に際して、評価資料として効力を裏付ける試験（25試験）及び一般薬理試験（39試験）が提出された。

(1) *in vitro* 試験

1) 抗ウイルス活性

i) 抗ウイルススペクトル（実験室株）【評価資料：ホ-1、公表論文：Antimicro Agents Chemother,

1987,31,1238-1242】

約 50 PFU の単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) HFEM 株、単純ヘルペスウイルス 2 型 (HSV-2) MS 株、水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) Ellen 株、及びサイトメガロウイルス (CMV) AD-169 株を MRC-5 細胞に感染させ、感染 1 時間後 (CMV AD-169 株のみ 9 日後) に PCV 及び ACV を各々 0.03~100µg/ml 添加し、プラーク減少法により抗ウイルス活性が検討された。

また、初期播種数 2×10^5 viable cells/ml の P₃HR-1 細胞を PCV 及び ACV 存在下で 3、4 日毎に継代培養し、14 日間培養後、カプシド測定法により抗 Epstein-Barr ウイルス (EBV) 活性が検討された。

各々の結果は以下のとおりである。

各ヘルペスウイルスに対する PCV 及び ACV の抗ウイルス活性

ウイルス株	宿主細胞	測定方法	IC ₅₀ (µg/mL)	
			PCV	ACV
HSV-1 HFEM	MRC-5	プラーク減少法	0.5	0.3
HSV-2 MS	MRC-5	プラーク減少法	0.8	0.4
VZV Ellen	MRC-5	プラーク減少法	2.4	3.3
CMV AD-169	MRC-5	プラーク減少法	52	25
EBV	P ₃ HR-1	カプシド抗原測定法	10	10

IC₅₀: 無処置培地で認められたプラーク数と比較してプラーク数を 50%減少させる濃度

ii) 各種測定法による抗ウイルス活性

① プラーク減少法【評価資料：ホ-1~6、公表論文：Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 1993,4, Supplement 1,3-11】

HSV-1、HSV-2、VZV の国内外臨床分離株における PCV 及び ACV の阻害作用 (IC₅₀ 値) がプラーク減少法 (Antimicro Agents Chemother, 1987,31,1238-1242) により検討された。結果は以下のとおりである。

ウイルス	宿主細胞	株数	分離国	IC ₅₀ (平均±S.D.) (µg/mL)	
				PCV	ACV
HSV-1	MRC-5	19	英国	0.4±0.2	0.2±0.2
	HEL	20	米国	0.6±0.4	0.5±0.4
	MRC-5	15	日本	0.4±0.2	0.2±0.1
	HEL	15	日本	0.5±0.2	0.2±0.1
HSV-2	MRC-5	22	英国	1.8±0.6	0.7±0.3
	HEL	20	米国	2.4±2.5	1.3±2.8
	MRC-5	15	日本	1.5±0.3	0.3±0.1
	HEL	15	日本	1.1±0.2	0.3±0.1
VZV	MRC-5	12	英国	5.1±2.9	5.2±1.9
	MRC-5	11	米国	4.0±1.5	4.0±1.1
	MRC-5	5	ベルギー	3.9±1.2	4.1±0.8
	MRC-5	15	日本	1.9±0.5	2.0±0.4
	HEL	15	日本	2.4±0.6	2.1±0.5

② ウイルス産生減少法【評価資料：ホ-7】

HSV-1 及び HSV-2 の臨床分離株各 2 株及び実験室株 (HSV-1 SC16 株: 1 株、HSV-2 MS 株: 1 株) 0.01PFU/cell を MRC-5 細胞に感染させ、感染 1 時間後に PCV 及び ACV 0.1、0.3、1、3 及び 10µg/ml を添加し、72 時間処理後に培養上清が採取された。この上清を、薬剤を含まない別のプレート上の Vero 細胞に接種し、生じたプラーク数が測定された (ウイルス産生減少法)。PCV は濃度依存的に HSV-1 及び HSV-2 のウイルス量増加を抑制し、その作用は ACV に比べて強いとされている。

③ 感染中心価測定法【評価資料：ホ-8、公表論文：Antiviral Research, 1995,27,271-279】

VZV 株（河口株）100PFU をヒト胎児肺（HEL）細胞に感染させ、PCV 及び ACV を各々 0、0.2、0.5、1、2 及び 5 μ g/mL を添加、4 日間培養後、各濃度について 1 プラークあたりの感染細胞数が感染中心価測定法（Antiviral Res.18,209-214,1992）により測定された。PCV 及び ACV はともに濃度依存的に 1 プラークあたりの感染細胞数の増加を抑制し、1 μ g/mL 以上では PCV は ACV に比べて強い抑制作用を示した。

2) 抗ウイルス作用に対する処理時間の検討【評価資料：ホ-9、公表論文：Antiviral Chemistry & Chemotherapy,1992,223-229,1989、2747-2757】

1PFU/cell の HSV 実験室株（HSV-1 SC 株：16 株、HSV-2 MS 株：1 株）を MRC-5 細胞に感染させ、1 時間後に PCV 及び ACV（1～10 μ M）が添加された。HSV-1 感染細胞では被験薬添加後、2 時間又は 19 時間培養され、HSV-2 感染細胞では被験薬添加後 1.5 時間又は 23 時間培養された。その後、被験物質が細胞培地から除去され、再度培養された。感染 24 時間後のウイルス DNA 量が 32 P 標識 HSV DNA プロブを用いてハイブリダイゼーション法により測定された。その結果、被験薬を長時間作用させた場合では、PCV と ACV のウイルス DNA 合成阻害作用はほぼ同程度であったが、短時間作用させた場合では、PCV は ACV より強くウイルス DNA 合成量を低下させた。

3) 抗ウイルス作用の持続性の検討

i) HSV-1 及び HSV-2 に対する作用【評価資料：ホ-10】

1PFU/cell の HSV-1 及び HSV-2 臨床分離株を MRC-5 細胞に感染させ、1 時間後に PCV 及び ACV を各々 1、3 及び 10 μ g/mL 添加し、18 時間培養した後、被験薬を細胞培地より除去して再度培養し、感染 1、2 及び 3 日後の培養液中のウイルス量が測定された。PCV は全濃度において感染 3 日後までウイルス増殖抑制を示した。一方、ACV は感染 1 日後では、PCV とほぼ同程度のウイルス増殖抑制を示したが、感染 2、3 日後では、ほとんどの群で薬剤未処置の対照群と同程度のウイルス増殖が認められたとされている。

ii) VZV に対する作用【評価資料：ホ-11、公表論文：Antiviral Chemistry & Chemotherapy,1996,7 (2) ,71-78】

VZV 臨床分離株を MRC-5 細胞に感染させ、感染 1 時間後に PCV 及び ACV を添加し、連続及び間欠処理をした際の抗ウイルス作用が検討された。連続処理群では、両被験薬を各々 0.3～10 μ g/mL 添加し、感染 5 日後まで培養された。間欠処理群では、両被験薬を各々 1.0～100 μ g/mL 添加し、8 時間後に薬剤を除去し、その後 16 時間培養され、この操作は 5 日間繰り返された。感染 5 日後の DNA 合成量は DNA ハイブリダイゼーション法により測定され、IC₅₀ 値が算出された。結果は、以下のとおりである。

VZV に対する PCV 及び ACV の平均 IC₅₀ 値（平均 $\pm$ S.D.、n=10）

	IC ₅₀ 値（ μ g/mL）	
	PCV	ACV
間欠処理	9.6 $\pm$ 5.3	52 $\pm$ 24*
連続処理	1.3 $\pm$ 0.7	1.4 $\pm$ 0.8

* ; p=0.0006、PCV との比較（Student's t-test）

(2) *in vivo* 試験

VZV は種特異性が強く、ヒト以外で臨床症状を示す動物モデルは確立されていないとして、

本薬の動物モデルにおける抗ウイルス作用は HSV 感染モデルにおいてのみ検討されている。

1) 膣炎に対する作用【評価資料：ホ-12】

1×10^5 PFU の HSV-2 実験室株 (HSV-2 MS 株) をマウスの膣内に接種し、本薬 5.8mg/kg/day 及び 29.0mg/kg/day 及び ACV 6.6mg/kg/day 及び 31.6mg/kg/day が 5 日間経口投与された。膣試料は、1 日 1 回 7 日間拭き取られた。膣病変部位内のウイルス量は、Vero 細胞を用いて、プラーク減少法により測定された。また、治療効果として、感染後 7 日目まで病変部位が病変スコアを用いて評価された。その結果、両被験薬ともに、平均病変スコア及びウイルス量の増加を抑制した。

2) 皮膚感染に対する作用

i) 皮膚病変に対する作用【評価資料：ホ-13】

1×10^5 PFU の HSV-1 実験室株 (7401H 株) をマウスの腹内に接種し、本薬及び ACV [0.5、1、2、5、10、20mg/kg (0.5mg/kg 投与群は本薬群のみ)] が各々 1 日 3 回 7 日間経口投与された。HSV-1 感染 15 日後までのマウス皮膚病変が病変スコアを用いて評価され、本薬及び ACV の各用量における皮膚病変の推移が検討された。その結果、両被験薬ともに、用量依存的に皮膚病変の進展を抑制し、本薬 2mg/kg 以上及び ACV 10mg/kg 以上の投与群では薬剤未投与の対照群に比べ、皮膚病変のスコアを抑制した。

また、感染 20 日後までの生存について、結果は以下の通りである。

本薬及び ACV 経口投与時の HSV 皮膚感染マウスの
平均生存期間及び感染 20 日目までの死亡数 (n=10)

投与群 (mg/kg)	死亡したマウスの 平均生存日数 [#]	死亡数
対照群	6.50±0.71	10 / 10
本薬群	0.5	8.13±1.89*
	1	8.88±2.23**
	2	10.75±2.63**
	5	9.33±1.53**
	10	20**
	20	20**
ACV 群	1	6.89±0.93
	2	7.60±1.58
	5	10.22±1.92**
	10	9.00
	20	20**

a) : 本薬 20mg/kg 群の 1 例は、投与翌日に死亡したため (剖検の結果死因は肺への誤投与と判明)、10 例中 9 例が観察対象とされている。

* : $p < 0.05$ 、対照群との比較、Student's t-test

** : $p < 0.01$ 、対照群との比較、Student's t-test

+ : $p < 0.01$ 、対照群との比較、Fisher's exact test

: 死亡がみられなかった群は、平均生存日数は観察終了日 (20 日目) とされている。

ii) 再発モデルに対する作用【評価資料：ホ-14】

1×10^5 PFU の HSV-1 実験室株 (HSV-1 SC-16 株) をマウスの右側頸部皮膚表面に感染させ、皮膚病変の認められたマウスに対して、感染 1、2 又は 3 日目から、PCV 及び ACV が 100mg/kg、1 日 2 回 5 日間皮下投与された。感染 17 日目までのマウスの右側頸部皮膚病変が病変スコアを用いて評価された。感染 1 又は 2 日目から投与した際は、両被験薬ともに皮膚病変スコアを抑制したが、感染 3 日目から投与した際には、PCV が ACV に比べてよ

り効果が高いことが示唆されたとされている（検定はなされていない）。なお、感染 7 日目の皮膚病変スコアが両被験薬で比較され、有意差は認められなかった（ $P>0.05$ 、Wilcoxon 1 標本検定）。

また、带状疱疹状の耳介皮膚病変の有無を指標として、再発感染に対する本薬及び ACV の作用が検討された。結果は、以下のとおりである。

感染 8 日目に再発が認められた動物数（再発発現数/全数）

感染後投与開始日	対照群	本薬群	ACV 群
1 日目	9/13*	1/15	0/15
2 日目	-	1/15	1/14*
3 日目	-	3/14*	5/15

*：観察日（8 日目）までの早期に対照群 2 例、本薬群 1 例（感染後投与開始日 3 日目）、ACV 群 1 例（感染後投与開始日 2 日目）に死亡が認められたことから、観察例数が各々 13 又は 14 例とされている。

また、平均耳介厚の増加（接種側耳介厚－非接種側耳介厚）を指標とした検討では、感染後 3 日目に投与を開始した各被験薬群より、感染後 1 及び 2 日目に投与を開始した方が効果は大きかったとされている。

3) 全身感染に対する作用

i) 鼻腔内接種に対する作用【評価資料：ホ-15、公表論文：Antimicro Agents Chemother,1988, 358-363】

7×10^4 PFU の HSV-1 実験室株 (HSV-1 SC-16 株) 及び 6×10^3 PFU の HSV-2 実験室株 (HSV-2 10 株) をマウスの鼻腔内接種により感染させ、PCV 及び ACV が 250mg/kg、1 日 1 回 2 日間又は 100mg/kg、1 日 1 回 7 日間皮下投与された。感染後 21 日目の生存率は、以下のとおりである。

PCV 及び ACV を皮下投与時の HSV 鼻腔内接種による全身感染マウスの生存動物数

ウイルス株 投与期間	投与量 (mg/kg/回)	例数	生存動物数(%)		
			PCV	ACV	対照群
HSV-1 SC16					
1 日 1 回 2 日間	250	20	11/19*** (58%)	7/20 (35%)	3/20 (15%)
1 日 1 回 7 日間	100	10	10/10** (100%)	7/10 (70%)	3/10 (30%)
HSV-2 10					
1 日 1 回 7 日間	100	20	14/20* (70%)	8/20 (40%)	5/20 (25%)

*： $p<0.05$ 、対照群との比較、Fisher's exact test

**： $p<0.01$ 、対照群との比較、Fisher's exact test

a) PCV の 250mg/kg、1 日 1 回 2 日間投与群の 1 例がウイルスの鼻腔内接種時の麻酔ミスにより死亡したため、20 例中 19 例が観察対象とされている。

ii) 腹腔内接種に対する作用【評価資料：ホ-15、公表論文：Antimicro Agents Chemother,1988, 358-363、1993,642-645】

5×10^5 PFU の HSV-1 実験室株 (HSV-1 SC-16 株) をマウスの腹腔内接種により感染させ、感染 5 時間後に PCV 及び ACV が 50mg/kg 単回皮下投与され、投与 96 時間後まで経時的に腹腔内液のウイルス量がプラーク減少法により測定された。その結果、PCV では 72 時間後までウイルス量の抑制が認められたが、ACV ではウイルス量の抑制は認められなかった。感染 24 及び 48 時間後までのウイルス量の抑制には、両被験薬で有意差が認められた（ $P<0.01$ 、Mann-Whitney test）。また、 5×10^5 PFU の HSV-1 実験室株 (HSV-1 SC-16 株) を

マウスの腹腔内接種により感染させ、感染 5 時間後に PCV 50mg/kg 単回皮下投与又は ACV 50mg/kg 単回若しくは 3 回反復投与（感染 1、5 及び 20 時間）し、感染 24 時間後の腹腔内ウイルス量がプラーク減少法により測定された。結果は、以下のとおりである。

HSV-1 腹腔内接種マウスの腹腔内ウイルス量（平均±S.D.、n=5）

投与群	感染後投与時間 (hr)	感染 24 時間後の腹腔内ウイルス量 (log10PFU/0.1ml)
プラセボ群	1、5、20	3.86±0.33
PCV	5	0.44±0.31
ACV	5	3.08±0.34**
	1、5、20	1.46±0.30*

*：P<0.05、PCV との比較、Student's t-test、**：P<0.01、PCV との比較、Student's t-test

さらに、 5×10^5 PFU の HSV-1 実験室株（HSV-1 SC-16 株）をマウスの腹腔内接種により感染させ、感染 24 時間後に PCV 及び ACV を各々 0.2、0.6、1.8、5.5、17、50mg/kg 単回皮下投与し、感染 48 時間後の腹腔内ウイルス量がプラーク減少法により測定された。その結果、PCV は 0.2～50mg/kg で用量依存的にマウス腹腔内ウイルス量の増加を抑制したが、ACV は、17mg/kg 以上でやや抑制が認められたのみであった。

(3) 作用機序

1) PCV のリン酸化の推移【評価資料：ホ-9、16、公表論文：Antiviral Agents & Chemotherapy,1989,223-229、Antiviral Agents & Chemotherapy,1992,2747-2757】

0.01 PFU/cell の HSV-1 及び HSV-2 実験室株（HSV-1 SC-16 株及び HSV-2 MS 株）を MRC-5 細胞に感染させ、PCV 及び ACV が各々 10 μ M 添加された。VZV 実験室株（Ellen 株）は MRC-5 細胞に感染させ、約 80%の細胞変性効果（CPE）が認められた時点で培地内に PCV 及び ACV が各々 10 μ M 添加された。各時点における HSV-1、HSV-2 及び VZV 感染細胞内の PCV 及び ACV リン酸化体濃度が HPLC 法により測定された。

HSV-1 感染細胞内において、PCV 三リン酸化体（PCV-TP）濃度は、3 pmol/10⁶ cell（培養 1 分後）、及び 1200 pmol/10⁶ cell（培養 4 時間後）であった。一方、ACV 三リン酸化体（ACV-TP）濃度は、10 pmol/10⁶ cell（培養 3 時間後）、及び 6 pmol/10⁶ cell（培養 4 時間後）であった。

HSV-2 感染細胞内において、PCV-TP 濃度は 220 pmol/10⁶ cell（培養 60 分後）、及び 5831 pmol/10⁶ cell（培養 25 時間後）であった。一方、ACV-TP 濃度は、39 pmol/10⁶ cell（培養 60 分後）、及び 153 pmol/10⁶ cell（培養 25 時間後）であった。

VZV 感染細胞内において、PCV-TP 濃度は 220 pmol/10⁶ cell（培養 6 時間後）であったが、ACV-TP は検出下限以下（1pmol/10⁶ cell）であった。

なお、非感染 MRC-5 細胞に、PCV 及び ACV 10 μ M が各々添加され、4 時間培養後の細胞内 PCV 及び ACV リン酸化体濃度が HPLC 法により測定されたが、培養 24 時間後においても PCV-TP 及び ACV-TP は各々 2pmol/10⁶ cell 以下であった。

2) PCV のリン酸化体の安定性【評価資料：ホ-9、16、17、公表論文：Antiviral Agents & Chemotherapy,1989,223-229、Antiviral Agents & Chemotherapy,1992,2747-2757、Antiviral Chemistry & Chemotherapy,1996, 7(2),71-78】

HSV-1、HSV-2 及び VZV 実験室株（HSV-1 SC16 株、HSV-2 MS 株及び VZV Ellen 株）を

MRC-5 細胞に感染させ、感染細胞における PCV のリン酸化体の安定性が ACV と比較検討された。HSV-1 及び HSV-2 感染 MRC-5 細胞に、感染約 1 時間後 PCV 又は ACV 10 μ M が添加され、4 時間培養された。VZV 感染 MRC-5 細胞に 60% の CPE が認められた時点で PCV 又は ACV 10 μ M が添加され、18 時間培養された。培養後、被験薬が培地から除去され、経時的に各リン酸化体濃度が HPLC 法により測定され、半減期が算出された。結果は以下のとおりである。

ウイルス	三リン酸化体の半減期 (hr)	
	PCV	ACV
HSV-1	10	0.7
HSV-2	20	1.0
VZV	9.1	0.8

3) ウイルスポリメラーゼに対する阻害作用【評価資料：ホ-18、19】

PCV はプロキラルであり、化学合成した PCV-TP はラセミ体であるが、HSV-1、HSV-2 及び VZV 感染細胞内で産生された PCV-TP は、HSV-1 感染細胞内では S 体のみ、HSV-2 感染細胞内では約 90% が S 体、VZV 感染細胞内では 95% 以上が S 体であることから、PCV-TP S 体の dGTP に対する阻害作用が検討された。

各ヘルペスウイルス感染 MRC-5 細胞から抽出されたウイルス DNA ポリメラーゼに対する PCV-TP (S 体) 及び ACV-TP の各々競合的阻害作用が比較検討された。結果は以下のとおりである。

(S) 体-PCV-TP 及び ACV-TP の DNA ポリメラーゼに対する阻害定数

細胞	dGTP に対する Km (μ M)	Ki 値 (μ M)	
		(S) -PCV-TP	ACV-TP
HSV-1 感染 MRC-5 細胞	0.57	8.5	0.07
HSV-2 感染 MRC-5 細胞	0.36	5.8	0.07
VZV 感染 MRC-5 細胞	0.2	7.5	0.2
非感染 MRC-5 細胞	0.97	175	3.8

(2 回の測定値の平均値、VZV は 1 回の測定値)

4) HSV-2 DNA 鎖伸長に対する阻害作用【評価資料：ホ-18、公表論文：Antiviral Agents & Chemotherapy,1992,2747-2757】

PCV の DNA 中への取り込みがジデオキシ DNA 配列法により ACV と比較検討された。HSV-2 感染 MRC-5 細胞から抽出した HSV-2 DNA ポリメラーゼと 3 種類のデオキシヌクレオシド 50 μ M (dATP、dCTP、dTTP) を含む反応液に、ACV-TP 50 μ M 又は PCV-TP 50 μ M を添加し、培養後の DNA が分析された。ACV-TP 添加時は、dGTP が通常取り込まれる正常な位置で DNA 鎖の伸長が停止した。PCV-TP 添加時は、DNA 鎖に取り込まれ、ACV-TP 添加時より、DNA 鎖を長く伸長させた後、伸長を停止した。したがって、PCV-TP は、ACV-TP に比べて、選択性は低いものの、ウイルス DNA の複製を阻害するものと申請者は考察している。

また、12 μ M dGTP 存在下における PCV の DNA 阻害作用がジデオキシ DNA 配列法により ACV と比較検討され、HSV-2 感染細胞内と同濃度の PCV-TP (300 μ M、添付資料：ホ-9) では、ウイルス DNA ポリメラーゼによる DNA 合成を ACV-TP に比べて強く抑制することが示されたとされている。

5) DNA 合成に対する阻害作用【評価資料：ホ-9、20～22、公表論文：Antiviral Agents &

i) 実験室株

HSV-1、HSV-2 及び VZV 実験室株（HSV-1 SC-16 株、HSV-2 MS 株及び VZV Ellen 株）を MRC-5 細胞に感染させ、PCV 及び ACV が各々 0.003～30 µg/mL 添加され、培養後の細胞内ウイルス DNA 合成量は DNA ハイブリダイゼーション法により測定され、IC₅₀ 値が算出された。結果は以下のとおりである。

各ヘルペスウイルス DNA 合成阻害に対する PCV 及び ACV の IC₅₀ 値

	株種	IC ₅₀ (µg/mL)	
		PCV	ACV
HSV-1	SC-16	0.04	0.15
HSV-2	MS	0.05	0.04
VZV	Ellen	0.1	0.2

ii) 臨床分離株

HSV-1、HSV-2 及び VZV の臨床分離株を MRC-5 細胞に感染させ、1 時間後に PCV 又は ACV が各々 0.03～10 µg/mL 添加され、培養後の細胞内ウイルス DNA 合成量は DNA ハイブリダイゼーション法により測定され、IC₅₀ 値が算出された。結果は以下のとおりである。

各ヘルペスウイルス臨床分離株の DNA 合成に対する PCV 及び ACV の IC₅₀ 値 [HSV:平均±S.D.、VZV:中央値(範囲)]

ウイルス	株数	IC ₅₀ (µg/mL)	
		PCV	ACV
HSV-1	12	0.3±0.2	0.4±0.4
HSV-2	12	0.6±0.3	0.3±0.2*
VZV	21	1.2 (0.1-3.1)	1.34 (0.48-3.0)

*: p<0.01、PCV との比較、Wilcoxon 1 標本検定

iii) 非感染細胞

PCV の非感染 MRC-5 細胞の DNA 合成に及ぼす影響が ACV と比較検討された。非感染細胞に PCV 又は ACV を各々 0～100 µg/mL 添加し、DNA ハイブリダイゼーション法により DNA 合成量及びチミジンの DNA への取込量が測定された。両被験薬とも非感染細胞における DNA 合成量及びチミジンの DNA への取り込み量は、薬剤未処置の対照群とほぼ同程度であった。

(4) 代謝物の抗ウイルス活性【評価資料：ホ-23】

実験室株（HSV-1 HFEM 株、HSV-2 MS 株及び VZV Ellen 株）を MRC-5 細胞に感染させ、本薬と代謝物である BRL43594、BRL 42359、BRL 39913、BRL 42222、PCV の抗ウイルス活性がプラーク減少法により測定された。結果は以下のとおりである。

本薬及び代謝物の各ヘルペスウイルスに対する抗ウイルス活性

試験物質	IC ₅₀ (µg/mL)		
	HSV-1	HSV-2	VZV
本薬	>100	>100	>100
BRL43594	>100	>100	>100
BRL42359	>100	>100	>100
BRL39913	>100	>100	>100
BRL42222	24	16	26
PCV	1.5	1.4	4.8

(5) 耐性株に対する検討

1) ACV 耐性株に対する PCV の抗ウイルス活性【評価資料：ホ-8、24】

HSV-1 SC16 株、HSV-1 CL101 株及び VZV 河口株から得られた ACV 耐性株、さらに ACV 投与中の患者から臨床分離された HSV-1 変異株に対する PCV 及び ACV の IC₅₀ 値がプラーク減少法により算出された。結果は以下のとおりである。

HSV-1 及び VZV 変異株に対する PCV 及び ACV の IC₅₀ 値 (µg/mL)

	株種	表現型	宿主細胞	PCV	ACV
HSV-1 (実験室株)	SC16	—	Vero 細胞	0.82	0.39
	SC16 R5C1	TK 欠損	Vero 細胞	7.6	13.5
	SC16 S1	TK 変異 (30%)	Vero 細胞	1.7	2.9
	SC16 Tr7	TK 変異 (100%)	Vero 細胞	4.2	5.2
	SC16 R9C2	TK 変異 (5%)、DNA pol 変異	Vero 細胞	3.2	52
	SC16 RSC26	DNA pol 変異	Vero 細胞	3.4	10.4
	CL101	—	Vero 細胞	1.0	0.43
	CL101 MDK	TK 欠損	Vero 細胞	60	90
	CL101 MDp7	TK 欠損, DNA pol 変異	Vero 細胞	>100	100
	CL101P2C5	DNA pol 変異	Vero 細胞	1.5	20
HSV-1 (臨床分離株)	294	—	Hs 68 細胞	1.3	0.8
	615.8	DNA pol 変異	Hs 68 細胞	1.0	2.8
VZV* (実験室株)	河口株	—	HEL 細胞	1.29±0.29	1.21±0.28
	A1	DNA pol 変異	HEL 細胞	5.45±2.03	16.5±1.44
	A2	DNA pol 変異	HEL 細胞	6.00±2.41	13.5±4.35
	A3	DNA pol 変異	HEL 細胞	5.61±1.61	16.69±4.72
	A6	DNA pol 変異	HEL 細胞	5.48±1.30	21.53±5.47
	A8	DNA pol 変異	HEL 細胞	6.03±1.52	19.5±5.56

*：平均±S.D.、n=5

2) 耐性獲得に関する検討【評価資料：ホ-25】

VZV (河口株) を感染させた HEL 細胞に PCV 及び ACV を各々 2µg/mL 添加し、6 日間培養後、ウイルスを継代し、その後 4µg/mL、6µg/mL と被験薬の添加濃度をあげながら培養し、培地内に出現したプラーク数が算定された。5 回繰り返し実施した試験のいずれにおいても、PCV 処理培地ではプラーク数は 0 であったが、ACV 処理培地ではプラーク数は 21～>2000 であった。また、ACV 処理培地より分離したウイルス株はいずれも ACV 耐性を示した。両被験薬間で耐性株の発現頻度には有意差 (p<0.05, Fisher's exact test) が認められたことから、PCV は ACV より耐性株が発現しにくいと考察されている。

(6) 一般薬理試験【評価資料：ホ-26～64、公表論文：Jpn Pharmacol Ther,1996,24(8),185-200】

一般薬理試験として、本薬及び PCV を対象とした 30 試験成績及び 9 試験成績が提出された。試験成績の概略は下表のとおりである。

本薬の一般薬理試験

項目		動物(n)	投与量及び投与経路	試験結果	添付資料 番号
一般症状観察 ^{b)} Irwin 法		マウス(10)	50、150、500mg/kg p.o.	150mg/kg で自発運動が有意に低下 (p<0.05)、 500mg/kg で自発運動及び排便が有意に低下 (p<0.01)、軽度の反応性、筋緊張の低下及び 受動性の増加	ホー26*
中 枢 神 経 系	自発運動量 ^{a)} Animex-S	マウス(15)	50、150、500mg/kg p.o. 対照：クロルプロマジン 8mg/kg p.o. 対照：アンフェタミン 10mg/kg p.o.	作用なし 自発運動量が有意に減少 (p<0.01) 自発運動量が有意に増加 (p<0.05)	ホー27*
	麻酔 ^{a)} チオペンタール睡眠	マウス(10)	50、150、500mg/kg p.o. 対照：クロルプロマジン 8mg/kg p.o.	作用なし 睡眠時間を有意に延長 (10 倍、p<0.01)	ホー28*
	痙攣 ^{b)} ペンテトラゾール痙攣	マウス(10)	50、150、500mg/kg p.o. 対照：ジアゼパム 8mg/kg p.o.	作用なし 強直性痙攣を有意に減少 (p<0.01)	ホー29*
	抗侵害受容作用 1) Tail flick 法 ^{a)}	マウス(10)	50、150、500mg/kg p.o. 対照：モルヒネ 10mg/kg p.o.	作用なし 尾を振るまでの潜時を有意に延長 (投与 30 分後：p<0.05、投与 1 時間後：p<0.01)	ホー30*
	2) フェニルキノン-ラ イジング法 ^{a)}	マウス(10)	50、150、500mg/kg p.o. 対照：アスピリン 150mg/kg p.o.	150mg/kg 以上で writhing 数の有意な減少 (150mg/kg：p<0.05、500mg/kg：p<0.01)、 500mg/kg で writhing 出現動物数を有意に抑制 (60%、p<0.05) writhing 数を有意に減少 (p<0.01)、 writhing 出現動物数を 50%抑制	ホー31*
	体温 ^{a)}	マウス(10)	50、150、500mg/kg p.o. 対照：クロルプロマジン 8mg/kg p.o.	作用なし 体温を有意に低下 (p<0.01)	ホー32*
	抗トレモリン作用 ^{c)}	マウス(10)	50、150、500mg/kg p.o. 対照：アトロピン 4mg/kg p.o.	作用なし 振戦、流涎、流涙を有意に抑制 (p<0.01)	ホー33
自 律 神 経 系・平 滑 筋	摘出回腸 1) 自動運動	ウサギ(5)	<i>in vitro</i> 、10 ⁻⁷ ~3×10 ⁻³ M	作用なし	ホー34*
	2) agonist 収縮 ^{a)}	モルモット(5)	<i>in vitro</i> 、10 ⁻⁷ ~3×10 ⁻³ M	3×10 ⁻³ M で ACh 及び BaCl ₂ 収縮を有意に減少 (p<0.05)	ホー35*
	摘出気管 Hist 収縮	モルモット (4~5)	<i>in vitro</i> 、10 ⁻⁶ ~3×10 ⁻³ M	10 ⁻⁴ M 以上で収縮持続時間を短縮、10 ⁻³ M 以上 で収縮を減少	ホー36
	摘出輸精管 静止張力及び NA 収縮	ラット(5)	<i>in vitro</i> 、10 ⁻⁶ ~3×10 ⁻³ M	静止張力に作用なし、5×10 ⁻⁴ M 以上で NA 収縮 が減少	ホー37
	摘出子宮 自動運動	非妊娠ラット (5)	<i>in vitro</i> 、10 ⁻⁸ ~10 ⁻³ M	作用なし	ホー38
体 性 神 経 系	協調運動 1) 傾斜板試験 ^{b)}	マウス(10)	50、150、500mg/kg p.o. 対照：ジアゼパム 8mg/kg p.o.	作用なし 協調運動を有意に抑制 (p<0.01)	ホー39*
	2) 懸垂試験 ^{b)}	マウス(10)	50、150、500mg/kg p.o. 対照：ジアゼパム 8mg/kg p.o.	作用なし 協調運動を有意に抑制 (p<0.01)	ホー40*
	局所麻酔 ^{b)} 角膜反射	モルモット(5)	0.3、1、3% 点眼 対照：リドカイン1%点眼	作用なし 角膜反射回数を有意に減少 (投与1分~5分後：p<0.01)	ホー41
	横隔膜神経-筋標本 ^{a)} 電気刺激	ラット(5)	<i>in vitro</i> 、10 ⁻⁷ ~3×10 ⁻³ M	3×10 ⁻³ Mでは収縮が有意に増加 (p<0.01)	ホー42*
呼 吸 ・ 循 環 器 系	血圧、心拍数、呼吸数 及び心電図 1) 単独作用	麻酔イヌ (2)	1、3、10、30、100、300mg/kg i.v.	血圧：30mg/kgで一過性の低下、 100mg/kg以上で低下 心拍数：30mg/kgで増加 (1例)、 100mg/kg以上で一過性の低下 呼吸：30mg/kg以上で呼吸数の増加、 30mg/kgで呼吸量減少 (1例)、 100mg/kgで呼吸量の減少、 300mg/kgで呼吸量の減少 (1例)、 増加 (1例) ECG：影響なし	ホー43*

	2) agonist及び BCO		1、3、10、30、100、300mg/kg i.v.	ISO (降圧): 30mg/kgで延長 (1例)、 増強 (1例)、 100mg/kg以上で抑制 (1例) ISO (心拍数増加) 300mg/kgで増強 (1例)、 抑制 (1例) ACh、Hist (降圧): 100mg/kg以上で抑制 BCO (昇圧): 100mg/kg以上で抑制 300mg/kgで完全抑制 (1例) BCO (心拍数増加) : 30mg/kg以上で抑制 (1例) DMPP (昇圧): 100mg/kgで増強 (1例)、 抑制 (1例) 300mg/kgで抑制	
	摘出心房	モルモット (5~6)	<i>in vitro</i> 、 $10^{-7} \sim 3 \times 10^{-3} M$	作用なし	ホー44*
消化器系	胃腸管輸送能 ^{a)} 炭末輸送	マウス(10)	50、150、500mg/kg p.o. 対照: アトロピン160mg/kg p.o.	作用なし 炭末輸送率が有意に低下 ($p < 0.01$)	ホー45*
	胃液分泌 ^{a)}	ラット(5)	50、150、500mg/kg i.d. 対照: アトロピン1mg/kg i.d.	500mg/kgでは有意な胃液分泌量減少、総酸度低下、pH上昇 ($p < 0.01$) 有意な胃液分泌量減少 ($p < 0.05$)、総酸度低下 ($p < 0.01$)、pH上昇 ($p < 0.01$)	ホー46*
	胃運動 自動運動	ウサギ(3)	<i>In situ</i> 、50、150、500mg/kg p.o.	作用なし	ホー47*
	水及び電解質量 尿量及び電解質量の測定 ^{d)}	ラット(6~8)	50、150、500mg/kg p.o. 対照: フロセミド20mg/kg p.o.	浸透圧: 150mg/kgで32%低下 (投与2-6時間後) 500mg/kgで25%低下 (投与2-6時間後) 有意な摂水量増加 (投与6-24時間後: $p < 0.05$)、 尿量増加 (投与0-2時間後: $p < 0.001$)、 尿浸透圧低下 (投与2-6時間後: $p < 0.001$) 及び 尿中Na、K、Clイオン増加 (投与0-2時間後: $p < 0.001$)	ホー48*
その他	PSP排泄	ラット(10)	50、150、500mg/kg p.o.	作用なし	ホー49*
	ICG排泄	ラット(10)	50、150、500mg/kg p.o.	作用なし	ホー50
	血糖、遊離脂肪酸、 トリグリセリド	ラット(10)	50、150、500mg/kg p.o.	作用なし	ホー51
	溶血作用	ウサギ(3)	<i>in vitro</i> 、0.03~3%	作用なし	ホー52
	血小板凝集	モルモット (10)	<i>in vitro</i> 、0.5~2mM	作用なし	ホー53
	血液凝固	ラット(10)	50、150、500mg/kg p.o.	作用なし	ホー54
	抗炎症作用 ^{a)} カラゲニン足浮腫	ラット(10)	50、150、500mg/kg p.o. 対照: アスピリン138mg/kg p.o.	作用なし 浮腫容積が有意に減少 ($p < 0.05$)	ホー55

in vitro の試験の濃度は bath 中最終濃度 統計解析: a) ; 分散分析、b) ; Fisher 法、c) ; 振戦については Kruskal Wallis 法、流涎・流涙については Fisher 法、d) ; Student's t-test、*) ; *Jpn Pharmacol Ther*, 1996, 24(8), 185-200

PCV の一般薬理試験 (in vitro)

項目		動物(n)	投与量及び 投与経路	試験結果	添付資料 番号
自律神経系・ 平滑筋	摘出回腸 1) 自動運動	ウサギ(5～6)	10 ⁻⁷ ～3×10 ⁻³ M	10 ⁻³ M以上で自動収縮を有意に増加 (p<0.05)	ホー56*
	2) agonist収縮	モルモット(5)	10 ⁻⁷ ～3×10 ⁻³ M	10 ⁻³ M以上で5-HT及びBaCl ₂ 収縮を増加	ホー57*
	摘出気管 ^{a)} Hist 収縮	モルモット(3～5)	10 ⁻⁶ ～3×10 ⁻³ M	10 ⁻³ M以上で収縮持続時間を有意に短縮 (p<0.01)	ホー58
	摘出輸精管 筋緊張及びNA収縮	ラット(5)	10 ⁻⁶ ～3×10 ⁻³ M	作用なし	ホー59
	摘出子宮 自動運動	非妊娠ラット(5)	10 ⁻⁸ ～10 ⁻³ M	10 ⁻³ Mでは収縮を減少、収縮頻度を増加	ホー60
	横隔膜神経-筋標本 電気刺激	ラット(5～6)	10 ⁻⁷ ～3×10 ⁻³ M	作用なし	ホー61*
	摘出心房 ^{a)}	モルモット(7)	10 ⁻⁷ ～3×10 ⁻³ M	10 ⁻³ M以上で陽性変時作用 (3×10 ⁻³ M；p<0.01)	ホー62*
その他	溶血作用	ウサギ(3)	0.003～1.0 %	PCV-PBS溶液：1.0%で溶血 PCV-生理食塩液：0.01%以上で溶血	ホー63
	血小板凝集	モルモット(10)	0.5～2 mM	作用なし	ホー64

濃度：bath 中最終濃度、統計解析：a)；分散分析、*)；Jpn Pharmacol Ther,1996, 24(8), 185-200

＜機構における審査の概要＞

機構は、最近の VZV 臨床分離株における PCV 及び ACV の抗ウイルス活性につき、公表文献等から説明するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。最近の VZV 臨床分離株の調査対象を 1995 年以降のものとして調査した結果、带状疱疹患者から分離された VZV について、PCV 及び ACV の抗ウイルス活性を検討した報告は 4 報あった。結果は、以下の通りである。

最近の VZV 臨床分離株に対する PCV 及 ACV の IC₅₀ 値 (平均値±標準偏差)

報告年	宿主細胞	株数	分離国	IC ₅₀ (μg/mL)	
				PCV	ACV
1998 ¹⁾	HEL	5	日本	14±5.1	5.2±1.7
1999 ²⁾	HEL	1	日本	2.1±0.4 ^{a)}	1.1±0.5 ^{a)}
2001 ³⁾	MRC-5	7	フランス	ND ^{b)}	4.8±3.7
2005 ⁴⁾	HEL	17	英国、ベルギー	0.85±0.30	0.76±0.42

a)：3 回の実験の平均値±標準偏差、b)：実施せず

1) Antimicrob. Agents Chemother, 1998, 42: 1666-1670. 2) Antiviral Res, 1999, 40: 155-166.

3) Clin. Infectious Diseases, 2001,33: 2061-2067. 4) Antimicrob. Agents Chemother., 2005,49: 1081-1086.

なお、抗ウイルス活性は測定法によって変動することが報告されており (Antiviral Chem. Chemother,1993,4suppl. 1: 25-36.)、今回の調査結果において、PCV 及び ACV の IC₅₀ 値は試験間では差異が認められた。しかし、各試験内においては PCV と ACV の IC₅₀ 値はほぼ同等であり、承認申請時に提出したデータ (資料番号：ホ-6) でも PCV と ACV の IC₅₀ 値は同様であることが示唆されている。したがって、最近の VZV 臨床分離株の PCV 及び ACV に対する感受性は、ここ 10 年間は大きな変化がないものと考えられる。

機構は、以下のように考える。VZV の ACV 感受性が経年的に変化している可能性は否定できないため、各試験内で「PCV と ACV の IC₅₀ 値はほぼ同等」であることを理由として PCV の感受性に大きな変化はないとする申請者の考察は受け入れられないと考える。申請者が引用した国内臨床分離株の検討結果 (Antimicrob. Agents Chemother, 1998, 42: 1666-1670) では、PCV の抗ウイルス活性は ACV より弱い可能性も示唆されていること、また、抗微生物薬においては、使用量の増大による感受性低下が否めないことから、PCV を含め、本薬の感受性に関する情報については引

き続き情報収集していく必要があると考える。

機構は、「水痘・帯状疱疹ウイルスは非常に種特異性が強いいため、ヒト以外で臨床症状を示す動物モデルは確立されていない」と申請者が述べている（評価資料：ホ-12）点について、動物モデルで PCV 及び ACV の効果を検討した報告の有無について、最新の公表文献等を調査し、説明するよう求めた。また、提出された資料では、*in vivo* の抗ウイルス作用が HSV 感染モデルにおいて検討されているが、当該モデルの適切性について申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。最新の公表文献等を調査したところ、ヒト水痘・帯状疱疹に類似したモデルにおける報告は 4 報あるものの、水痘・帯状疱疹の臨床症状を示すモデルの報告はなかった。以下に調査結果を示す。

VZV の動物感染モデル及び類似モデルにおける抗ウイルス薬の薬効試験

動物	ウイルス	薬剤	1 日投与量	投与回数	結果
無毛モルモット ¹⁾	VZV	ACV	60mg/kg, s.c.	3 回/日、10 日間	発疹の出現抑制
アフリカミドリザル パタモンキー ²⁾	SVV ^{a)}	ACV	20mg/kg, i.v. 45mg/kg, i.v.	2 回/日、11 日間 3 回/日、5 日間	ウイルス血症改善せず、 発疹抑制
アフリカミドリザル ³⁾	SVV	ACV	100mg/kg, i.v. 100mg/kg, i.m.	2 回/日、11 日間 2 回/日、11 日間	ウイルス血症改善し、 発疹抑制
アフリカミドリザル ⁴⁾	SVV	VACV ^{b)}	200mg/kg, p.o. 400mg/kg, p.o.	3 回/日、10 日間	ウイルス血症改善し、 発疹抑制

a) : Simian Varicella Virus (サル水痘ウイルス)、b) : パラシクロビル塩酸塩

1) Antiviral Res, 1991, 15: 341-344、2) Antimicrob. Agents. Chemother, 1981, 20: 291-297

3) Am. J. Med, 1982, 73, 1A: 112-117、4) パラシクロビル* 製品情報概要 2007 年 4 月改訂

無毛モルモットを用いたモデルは、モルモット胎児組織で予め継代培養した VZV 弱毒株を無毛モルモットに接種するモデルである。モルモットには皮疹と関わりが深いと考えられる汗腺がなく、接種するウイルスも弱毒化していることから、ヒトにおける臨床症状は水疱が主であるのに対し、当該モデルで見られる発疹は丘疹であり、症状は異なると考えられる (J. Infect. Dis , 1991, 163: 746-751.)。したがって、無毛モルモットをモデルにおける本薬の薬効評価は実施していない。また、サル水痘モデルは、種特異的なサル水痘ウイルス (SVV) をサルに感染させるモデルであり、その症状、病理、免疫学的にヒトの水痘・帯状疱疹の臨床症状に最も近いと考えられている。PCV の SVV に対する *in vitro* の抗ウイルス活性は、 IC_{50} 値が $125\mu\text{g/mL}$ 以上と報告されているが、サル水痘モデルで本薬の薬効を見るために必要な本剤の経口投与量（血中濃度が $125\mu\text{g/mL}$ 以上となる投与量）では毒性量に達する可能性が考えられた。したがって、サル水痘モデルにおける本薬の薬効評価は実施していない。

ヒト以外の水痘・帯状疱疹モデルについては確立されていないことから、*in vivo* における本薬の薬効は、マウスの HSV 感染モデルを用いて評価した。本モデルにおいて①皮膚は帯状疱疹様に神経節に沿って病変を生じ、神経節における潜伏は、ヒトにおける VZV の潜伏感染と類似していると考えられること、②本薬及び活性代謝物である PCV は強力な抗ウイルス作用を示し、その作用は ACV と同等又はそれ以上であったこと、③*in vitro* において、PCV は VZV に対して HSV と同等の抗ウイルス活性を示す（評価資料：ホ-5）こと、④PCV のウイルス増殖抑制作用メカニズムは VZV 及び HSV に対して同一である（評価資料：ホ-21）ことから、本モデルは VZV の臨床効果を推測するためにも有効であると考えられた。

以上から、ヒト以外の水痘・帯状疱疹モデルが確立されていない現状を考慮すると、本モデルを用いた評価の適切性に関しては妥当であると考ええる。

機構は、以下のように考える。申請者は、抗ウイルス活性は測定法によって変動することが報

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

告されていると述べているにも関わらず（〈機構における審査の概略〉P21）、PCV のSVV に対する IC_{50} 値が $125\mu\text{g/mL}$ 以上との報告のみを以て、本薬の経口投与量では毒性量に達する可能性が高いと判断する根拠は乏しいと考える。しかしながら、申請者が述べた上記①～④の理由から、本薬の薬効をマウスの HSV 感染モデルにおいて評価し、VZV の臨床効果を推測することとしたとの申請者の見解は了承できると判断した。

以上のような審査の結果、機構は、本薬の VZV に対する抗ウイルス効果は期待できると考える。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬の薬物動態は、ラット、イヌ、モルモット及びヒトにおいて検討されている。今回の申請に際し、評価資料として、非臨床薬物動態試験及び日本人を対象とした臨床試験の成績が提出された。

(1) 非臨床薬物動態

1) 吸収

^{14}C 標識した本薬を雄性ラットに 40、400 及び 4000mg/kg 、雌性ラットに 40mg/kg の用量で単回経口投与した際の薬物動態が検討された。雄性ラットにおいて、本薬 4000mg/kg の高用量経口投与時の C_{max} （平均値±標準偏差）は、用量比例性から予測されるよりも低値（ 40mg/kg ： $12.3\pm 1.8\mu\text{g eq./mL}$ 、 400mg/kg ： $81.2\pm 13.6\mu\text{g eq./mL}$ 、 4000mg/kg ： $181.3\pm 4.9\mu\text{g eq./mL}$ ）を示し、 $t_{1/2}$ は他の用量群と比較し明らかな遅延（ 40mg/kg ： 2.4 ± 0.4 時間、 400mg/kg ： 3.8 ± 0.5 時間、 4000mg/kg ： 36.4 ± 20.3 時間）が認められた。また、雄性ラットに対する ^{14}C 標識した本薬 10mg/kg の 1 日 1 回 7 日間反復経口投与において、血液中放射能濃度推移は単回経口投与時と大きな違いは認められなかった。イヌを用いた検討としては、雄性イヌに ^{14}C 標識した本薬を 25mg/kg 及び 250mg/kg 、雌性イヌに 50mg/kg の用量で単回経口投与した時の薬物動態が検討された。雄性イヌでは、投与量 1mg/kg 当たりの C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び $t_{1/2}$ のいずれにおいても検討された用量間で有意差は認められなかった（ t -検定、 $p<0.05$ ）。ラット及びイヌにおいて、血液中放射能濃度推移に性差が認められることはなく、また、雄性ラットを用いた吸収部位に関する検討より、本薬は経口投与後、主に小腸上部（十二指腸及び空腸）から吸収され、胃からの吸収は少ないものと考察されている。

2) 分布

ラットに ^{14}C 標識した本薬 40mg/kg を単回経口投与した場合、放射能濃度は多くの組織で投与後 1 時間までに C_{max} に達し、精囊、膀胱壁、精巣上体、前立腺、甲状腺・上皮小体、腎臓、胃、十二指腸及び小腸においては血液中の 2～20 倍、皮膚、脾臓、脾臓、リンパ節、副腎、大動脈、肺、顎下腺、肝臓では血液中とほぼ同程度であった。 40mg/kg の 7 日間反復経口投与した際の血液中、血漿中及び組織中放射能濃度は単回経口投与時と比べて大きく異なることはなく、また、単回及び反復投与のいずれにおいても放射能の脳内への移行量は少なく、その消失も速やかであった。妊娠ラットに ^{14}C 標識した本薬 40mg/kg を経口投与した場合、胎児組織への放射能の移行が認められたが、胎児中の放射

能濃度は母獣血漿中濃度よりも低く、投与 24 時間後は検出されなかった。*in vitro* におけるラット、イヌ及びヒトの血漿蛋白結合率は、本薬の主代謝物である PCV で 6.4～23.9%、本薬のジ脱アセチル体である BRL42359 で 4.3～20.2%であり、種差は認められなかった。また、*in vitro* における PCV の血球分配率は、ラット及びヒトで約 50%、イヌで 10%以下であった。

3) 代謝

¹⁴C 標識した本薬を雄性ラットに 40、400 及び 4000mg/kg、雄性イヌに 25 及び 250mg/kg の用量で単回経口投与した場合、血漿及び尿中には本薬は殆ど検出されず、ラットでは 95%以上、イヌでは 76%以上を PCV 及び BRL42359 が占めていた。投与量の増加に伴い BRL42359 の占める割合が多くなったことから、本薬高用量投与における BRL42359 から PCV への代謝速度の低下が示唆されている。なお、雄性ラットに本薬 40mg/kg、雄性イヌに本薬 10mg/kg 1 日 1 回 7 日間の反復経口投与では、代謝物の生成に反復投与による影響は認められなかった。BRL42359 から PCV への酸化的代謝に関する *in vitro* での検討において、肝サイトゾル中のアルデヒドオキシダーゼの寄与が考えられたことから、本薬は経口投与後、ジ脱アセチル化及びモノオキシ化を経て PCV に代謝されるものと推測されている。雄性ラットを用いた本薬 400mg/kg の 1 日 1 回 7 日間反復経口投与においては、本薬の肝薬物代謝酵素系への影響は認められなかった。

4) 排泄

雄性ラットに ¹⁴C 標識した本薬 40mg/kg を単回経口投与した場合、投与後 72 時間までに尿中には投与量の 57.4%、糞中には 35.5%が排泄された。胆汁中への排泄は投与量の約 0.9%であったことから、腸肝循環への影響はないものと考察されている。また、本薬の排泄に対する反復経口投与の影響は認められなかった。雄性イヌに ¹⁴C 標識した本薬 25mg/kg を経口投与した場合、尿中には投与量の 86.7%、糞中には 10.5%が排泄されており、雌性イヌとの比較の結果、本薬の排泄に性差は認められないことが明らかとなった。乳汁中への移行については、ラットに ¹⁴C 標識した本薬 40mg/kg を経口投与した際の乳汁中放射能濃度が測定されており、投与後 0.5 時間 (98.1±32.9µg eq./mL) から 2 時間 (98.1±17.9µg eq./mL) で最高値を示し、血漿中濃度 (投与後 0.5 時間で 12.2±1.5µg eq./mL、投与後 2 時間で 3.9±0.2µg eq./mL) より高い濃度で推移したが、投与後 24 時間には定量限界以下に低下した。経口投与後 0.5 時間における乳汁中放射能の 90.8%は PCV であったとされている。

5) 薬物相互作用

ラット、モルモット及びヒト肝ホモジネート又は肝スライスを用いて、臨床上併用する可能性のある 5-フルオロウラシル (5-FU)、6-メルカプトプリン (6-MP) 及びメトトレキサート (MTX) 等の抗悪性腫瘍剤の代謝に対する本薬、PCV 及び BRL42359 の影響について検討がなされた。本薬、PCV 及び BRL42359 は、5-FU、6-MP の代謝に対し殆ど阻害作用を示さなかった。MTX の代謝に対しては阻害作用が認められたが、ヒトに投与された MTX の 90% は未変化体として尿中に排泄されることから、臨床的に本薬が MTX の代謝に重大な影響を及ぼす可能性は少ないものと考察されている。また、ヒト肝ミクロソームを用いた cytochrome P450 の各分子種 (CYP1A1/2、CYP2C8/9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び

CYP3A4) の代謝活性に対し、本薬、BRL42359 及び PCV はいずれも阻害作用を示さなかった。

(2) 臨床薬物動態

本剤の投与量は全て活性本体であるファムシクロビル（本薬）換算で示す。

1) 製剤の生物学的同等性【評価資料：へー36、へー37、へー38】

日本人健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験において、申請製剤である 250mg 円形錠と 250mg カプセル、250mg 円形錠と 250mg 楕円形錠の生物学的同等性がクロスオーバー法により検証された。また、単純疱疹を対象とした国内後期第Ⅱ相試験において使用された含量違いの製剤（125mg 楕円形錠、250mg 楕円形錠、500mg 楕円形錠）及び帯状疱疹を対象とした国内後期第Ⅱ相試験で使用された含量違いの製剤（75mg カプセル、250mg カプセル）については、溶出試験により生物学的同等性が検討された。

2) 日本人健康成人男性を対象とした本薬単回又は反復経口投与時の薬物動態試験【評価資料：へー32、追3】

日本人健康成人男性（各群 8 例、合計 24 例）を対象に、本剤 250、500 及び 1000mg を空腹時単回経口投与した際の薬物動態が検討された。また、健康成人男性 6 例に本剤 750mg を食後単回経口投与（1 日目、7 日目）及び 1 日 3 回反復経口投与（2～6 日目）した際の薬物動態が検討された。単回経口投与時に血漿中及び尿中に検出された成分は、いずれの投与量においても PCV 及び BRL42359 のみであり、 $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の用量依存的な増加が確認された。また、単回投与後 24 時間までの尿中排泄率は、PCV で投与量の 53.35～60.92%、BRL42359 は 5.06～6.40%であった。反復投与による本薬の体内動態への影響は認められなかった。

3) 日本人健康成人男性を対象とした食事の影響試験【評価資料：へー33】

日本人健康成人男性 12 例に本剤 500mg をクロスオーバー法で空腹時及び食後に単回経口投与した際の薬物動態が検討された。PCV の血漿中濃度は下表に示す通りである。

日本人健康成人男性における空腹時投与及び食後投与時の
血漿中 PCV の薬物動態パラメータ

投与条件	$C_{\max}$ (µg/mL)	$T_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)
空腹時投与	3.88±0.91	0.79±0.18	1.89±0.42	8.61±2.52
食後投与	2.52±0.96	1.38±0.67	1.72±0.38	6.99±1.99

平均値±標準偏差

また、投与後 24 時間までの尿中排泄率（平均値±標準偏差）は、空腹時投与における PCV が 61.09±7.01%、BRL42359 が 5.96±1.08%、食後投与では各々 58.19±5.92%及び 5.48±1.13%であり、空腹時投与と食後投与で有意な差は認められなかった ($p>0.05$ 、分散分析)。

4) 日本人健康高齢男性及び非高齢男性を対象とした薬物動態試験【評価資料：へー34、追3】

日本人健康高齢男性（8 例、65～73 歳）及び日本人健康非高齢男性（8 例、20～27 歳）を対象に、本剤 250mg を空腹時単回経口投与した際の薬物動態が検討された。下表の通り、高齢者は非高齢者と比較して、PCV の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ が高値を示し、 $t_{1/2}$ の延長が確認された。

日本人高齢者及び非高齢者における血漿中 PCV の薬物動態パラメータ

投与条件	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
高齢者	3.01 ± 0.55	0.66 ± 0.19	2.56 ± 0.53	8.44 ± 1.71
非高齢者	2.10 ± 0.88	0.94 ± 0.53	1.77 ± 0.28	5.13 ± 2.09

平均値±標準偏差

BRL42359 についても PCV とほぼ同様の傾向が認められたが、投与後 24 時間までの尿中排泄率は、PCV 及び BRL42359 のいずれにおいても高齢者と非高齢者で大きな違いは認められなかった。

5) 日本人腎機能低下者を対象とした薬物動態試験【評価資料：へー35】

日本人腎機能低下者（3 例、63～77 歳、 $CL_{cr}=48\sim66\text{mL/min}$ ）に本剤 250mg を空腹時単回経口投与した際の薬物動態が検討された。腎機能低下者における PCV の薬物動態パラメータは以下に示す通りである。

日本人腎機能低下者における血漿中 PCV の薬物動態パラメータ

被験者	CL_{cr} (mL/min)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	CL_r (mL/min)
1	66	2.53	1.5	3.51	11.04	221
2	62	3.69	1	2.38	12.36	172
3	48	3.44	0.75	3.08	10.89	184

腎機能低下者においては、同年齢層の健康高齢男性（ $CL_{cr}=85\pm11\text{mL/min}$ ）と比較し、 $t_{1/2}$ の延長及び $AUC_{0-\infty}$ の増加傾向が認められたが、BRL42359 については、 $C_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ いずれも健康高齢男性とほぼ同様であった。また、投与後 24 時間までの PCV 及び BRL42359 の尿中排泄率は、腎機能低下者と健康高齢男性で大きな違いはなかったとされている。

6) 欧米人健康成人男性における生物学的利用率に関する検討【参考資料：へー参 14】

欧米人健康成人男性（12 例）を対象に、本剤 500mg を単回経口投与及び PCV 400mg を静脈内投与した際の PCV の薬物動態が比較された。その結果、本剤単回経口投与における PCV の絶対的バイオアベイラビリティは約 77%と良好であり、また、静脈内投与時の PCV の分布容積は定常状態で約 85L と体内総水分量を超える結果であった。

7) 欧米人腎障害者を対象とした薬物動態試験【参考資料：へー参 2、公表論文：Clin.Pharmacol.Ther 55 (4), 418-426, 1994】

欧米人障害者（18 例、25～68 歳）を CL_{cr} の値により 3 段階（軽度： $CL_{cr}=60\sim80\text{mL/min}$ 、中等度： $CL_{cr}=30\sim59\text{mL/min}$ 、高度： $CL_{cr}=5\sim29\text{mL/min}$ ）に分類し、本剤 500mg を空腹時単回経口投与した際の薬物動態が検討された。健康成人（9 例、18～40 歳、 $CL_{cr}\geq 80\text{mL/min}$ ）と比較した結果は以下に示す通りである。PCV の体内からの消失は腎機能の低下に従い遅延することが確認された。

欧米人腎障害者における血漿中 PCV の薬物動態パラメータ

	CL _{cr} * (mL/min)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	CL _r (L/hr)	尿中排泄率*** (%)
健康成人	92±9	2.83±0.28	0.89±0.10	2.15±0.17	8.20±1.02	31.9±4.2	58.4±3.5
軽度腎障害者	70±6	3.26±0.31	0.79±0.08	2.47±0.21	8.76±0.82	27.3±2.7	58.0±3.3
中等度腎障害者	43±6	4.45±0.64	1.38±0.29	3.87±0.50	26.08±7.62	10.8±2.2**	54.1±5.1**
高度腎障害者	18±6	5.31±0.41	1.13±0.22	9.85±3.12	71.03±25.96	3.2±0.7	37.2±4.2

平均値±標準誤差 *：平均値±標準偏差 **：症例数 5 ***：0～24 時間、投与量に対する割合

8) 欧米人肝機能障害者を対象とした薬物動態試験【参考資料：へー参 15】

代償性の欧米人慢性肝機能障害者（14 例、40～60 歳）を対象に、本剤 500mg を空腹時単回経口投与した際の薬物動態が検討された。健康成人（9 例、19～55 歳）と比較して、肝機能障害者の血漿中 PCV の C_{max} は低下し、T_{max} は延長したが、t_{1/2} 及び AUC_{0-∞} に差は認められなかったことから、肝機能障害者において本剤の投与処方を変更する必要はないと考察されている。

9) 他剤との併用時の薬物動態

欧米人健康成人男性を対象に、本剤とシメチジン（cytochrome P450 阻害剤）、アロプリノール（キサンチンオキシダーゼ阻害剤）、テオフィリン（cytochrome P450 及びキサンチンオキシダーゼの基質）、ジゴキシン（腎排泄型薬剤）又はプロメタジン（アルデヒドオキシダーゼ阻害剤）と併用した場合の薬物動態への影響について検討された。その結果、PCV 及び併用薬剤の薬物動態パラメータに若干の変化が認められたが、臨床的に問題となる変化ではないと考察されている。

10) 日本人と欧米人における薬物動態の比較【参考資料：へー参 8】

健康成人男性における薬物動態について、申請者は、検討された用量範囲における線形性、PCV 及び BL42359 の尿中排泄率の結果から、日本人と欧米人で差は無いものと判断している。

<機構における審査の概略>

機構は、本剤経口投与時の吸収部位は主に小腸上部であるとされていることから、本剤と消化管運動促進作用を有する薬剤を併用した場合、消化管運動促進作用を有する薬剤が本剤の吸収量及び吸収速度に及ぼす影響について、申請者に説明を求めたところ、以下のような回答が得られた。

ラットを用いた吸収部位の検討試験結果から、本薬は投与後 22 分で小腸上部（十二指腸及び空腸）からの吸収率が 78.5%であったこと、製剤の溶出試験の結果から速やかな溶出が確認されたことより、本剤は経口投与後、小腸上部から速やかに吸収されと考えられた。このため、小腸下部や大腸での吸収の検討は必ずしも必要ではないと判断し、これ以外の検討は実施しなかった。また、Caco-2 細胞の単層膜を用いた本薬の透過性試験において、apical 側から basolateral 側及び basolateral 側から apical 側への透過係数は、各々 $39.4 \times 10^{-5} \text{ cm/min}$ 及び $40.2 \times 10^{-5} \text{ cm/min}$ であり膜透過の方向性に違いがなかったこと、さらに本薬の消化管での吸収率は、用量に依存せず高値を示していたことから、本薬の吸収過程にトランスポータなどの関与の可能性は低く、主として「単

純拡散」により消化管から吸収されているものと考えられた。また、本薬をラット、イヌ及びヒトに経口投与した際の T_{max} (0.3～1.3 時間) 及び吸収率 (57.4～89.8%) の結果から、いずれの動物種においても消化管からの吸収は良好かつ速やかであると考えられた。以上より、本剤は経口投与後、比較的速やかに小腸上部より吸収されるが、吸収過程にトランスポータなどが関与する可能性が低く、単純拡散が主に関与していると考えられることから、小腸下部など上部以外の部位でも吸収される可能性が推察された。したがって、消化管運動促進作用を有する薬剤と併用した場合でも、本剤の吸収量や吸収速度は大きな影響を受けないものと考えられた。

機構は、小腸下部や大腸での吸収の検討は実施されていないため、当該部位からの吸収量が実際どの程度であるのか詳細は不明であるが、本剤の消化管からの吸収は主として「単純拡散」によるものと推察されることから、消化管運動促進作用を有する薬剤併用時の影響は大きなものではないと判断することは可能と考える。

機構は、日本人腎機能低下者と欧米人腎機能障害者における PCV の薬物動態パラメータ及び尿中排泄率を比較し、日本人腎機能障害者における用法・用量調節の適切性について、説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

欧米人腎機能障害者の CL_{Cr} 値 (ヘー参 2、参照) は、血清クレアチニン濃度から Cockcroft-Gault の式による推定値であるのに対し、日本人腎機能低下者の CL_{Cr} 値 (ヘー 35、参照) は、蓄尿中のクレアチニン量から求められた実測値であったことから、両者を比較するため、欧米人腎機能障害者のデータについては、実測値を基に再解析を行った。また、日本人腎機能低下者の CL_{Cr} は、日本腎臓学会腎機能 (GFR)・尿蛋白測定委員会報告書 (日腎会誌 2001; 43(1): 1-19) に従い、平均体表面積を 1.48 から 1.73m² に変更して再計算を行った。さらに、日本人腎機能低下者と欧米人腎機能障害者は本剤の投与量が異なっていたことから (日本人: 250mg、欧米人: 500mg)、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ など一部の薬物動態パラメータについては、臨床推奨用量である 500mg に換算した。その結果、 C_{max} については日本人腎機能低下者 3 例の結果は、欧米人腎機能障害者の分布よりも若干高値を示したが、他の薬物動態パラメータ及び尿中排泄率については、欧米人健康成人及び腎機能障害者の分布とよく一致していた。 C_{max} が日本人腎機能低下者で高値を示した明確な原因は不明であるが、一因として、体重差に起因する分布容積の違いが考えられた。健康成人においても、日本人と欧米人で薬物動態に差がなかったこと (ヘー参 8、参照) を踏まえると、本剤経口投与後の薬物動態は人種間で大きな差異はないと考えられ、日本人腎機能障害者に対しても、欧米人腎機能障害者の薬物動態パラメータを基に設定された用法・用量調節法を採用して問題ないと考えられる。しかし、日本人腎機能低下者は 3 例と少ないことから、製造販売後においても、腎機能障害者の有効性・安全性に関する情報を注意深く収集し、それらの結果を適宜添付文書に反映していく予定である。

機構は、得られているデータを基に、日本人と欧米人で同様の用法・用量調節法を採用することは可能であると考えるが、上記申請者の回答にあるように、日本人腎機能低下者のデータは限られており情報が不足していることから、製造販売後に日本人腎機能障害者における情報を積極的に収集し、適切に情報提供することが重要であると考える。

機構は、代償性慢性肝機能障害者における薬物動態について、被験者の肝機能障害の重症度別薬物動態パラメータを比較した上で、障害の程度による本剤の投与処方変更の必要性について考

察するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

欧米人の代償性慢性肝機能障害者を対象とした検討（ヘー参 15、参照）において、被験者の肝機能障害の重症度を Pugh スコアにより評価した。なお、各患者の Pugh スコアは、脳障害、腹水、血清総ビリルビン、血清アルブミン及びプロトロンビン時間をもとにスコア付けし、それらのスコアを合算することで算出した。Pugh スコアと薬物動態パラメータを比較した結果は以下に示す通りである。

欧米人健康成人及び肝機能障害者における血漿中 PCV の薬物動態パラメータ

被験者	例数	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)
健康成人	9	3.53±0.78	0.89±0.42	2.33±0.39	9.60±1.71
肝障害者	14	2.04±0.62	1.59±0.75	2.50±0.52	9.09±2.72
Pugh スコア 5	6	2.25±0.78	1.17±0.38	2.24±0.37	8.49±1.77
Pugh スコア 6	2	2.10	2.50	3.18	12.35
Pugh スコア 7	4	2.04±0.40	1.44±0.66	2.81±0.19	9.90±3.08
Pugh スコア 8	2	1.37	2.25	1.97	6.01

平均値±標準偏差

PCV の C_{max} については、相関性が明確でないものの、肝機能障害の重症度が高くなるにつれて低下する傾向が認められた。特に、最も重症度の高い Pugh スコア 9 の被験者 2 例では、平均値で健康成人の C_{max} の 39% に低下していた。これは、肝臓に存在するアルデヒドオキシダーゼによる代謝活性の低下に伴って生じたものと考えられた。一方、他の薬物動態パラメータ（T_{max}、t_{1/2} 及び AUC_{0-∞}）については、肝機能障害の重症度に対して一定の傾向は認められないと考えられた。肝機能障害者においては、PCV 濃度の低下に伴いその前駆体である BRL42359 濃度の上昇が想定されるが、*in vitro* 薬理試験及び毒性試験の結果からは、BRL42359 濃度上昇による本剤の有効性及び安全性への影響は小さいと考えられた。本剤の薬効に直接関与すると考えられる血漿中 PCV の薬物動態パラメータは、C_{max} ではなく AUC_{0-∞} であると推察される点も踏まえると、肝機能障害者で本剤の有効性及び安全性が大きく変動することは考え難く、肝機能障害者の重症度によって処方を変更する必要はないと考えられた。

機構は、薬効と相関する PCV の薬物動態パラメータは AUC_{0-∞} であるというシミュレーション結果（ト項＜機構における審査の概略＞（5）1）用法・用量についての項、参照）を基にすれば、肝機能障害者で認められた C_{max} の低下は本剤の有効性に影響を与えるものではないと考えられ、肝機能障害の程度により処方を変更する必要はないとする申請者の判断は薬物動態学的には可能であると考ええる。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

以下、ファムシクロビルを含有する製剤（以下、本剤）の投与量は全て活性本体であるファムシクロビル（本薬）換算で示す。

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 I 相試験 2 試験、国内第 II 相試験 2 試験、国内第 III 相試験 2 試験、海外第 III 相試験 3 試験（追補を含む）の計 9 試験が提出された。

各臨床試験の概略及び主な有効性の結果を以下に示す。

地域	試験区分		試験の種類	対象	用法・用量	投与期間	症例数	主要評価項目	主な結果
国内	第Ⅰ相	単回及び反復	二重盲検法	健康成人	単回:250mg、500mg又は1000mg 反復:750mg 1日3回	単回/反復:7日間	単回:36例 1用量群:12例 本剤群:8例 プラセボ群:4例 反復:12例 本剤群:8例 プラセボ群:4例	忍容性 薬物動態	—
		単回	クロスオーバー法（食事の影響）	健康成人	500mg（空腹時又は食後投与）	単回	12例	忍容性 薬物動態	—
	前期第Ⅱ相		オープン試験	带状疱疹	750mg 1日3回	7日間	44例	有効率	有効率 95.2%
	後期第Ⅱ相		二重盲検比較試験（用量探索）	带状疱疹	75mg、250mg又は750mgを1日3回	7日間	203例 本剤 75mg 群:66例 本剤 250mg 群:68例 本剤 750mg 群:69例	有効率	有効率 本剤 75mg 群:81.0% 本剤 250mg 群:90.0% 本剤 750mg 群:92.2%
	第Ⅲ相		二重盲検比較試験（対照薬:ACV）	带状疱疹	250mg 1日3回	7日間	247例 本剤群:122例 ACV 群:125例	有効率	有効率 本剤群:84.4% ACV 群:87.2%
	追加第Ⅲ相試験		二重盲検比較試験（対照薬:ACV）	带状疱疹	ACV800mg 1日5回 7日間投与を対照として、本剤 500mg 1日3回 7日間投与	7日間	471例 本剤群:233例 ACV 群:238例	病変部位が完全痂皮化するまでの日数	ハザード比（HR）:1.080（0.888-1.312）
海外	海外第Ⅲ相試験 007		二重盲検比較試験（対照薬:ACV）	带状疱疹	250mg、500mg又は750mgを1日3回	7日間	545例 250mg 群:134例 500mg 群:134例 750mg 群:138例 ACV 群:139例	病変部位が完全痂皮化するまでの日数	HR 本剤 250mg 群 1.325（0.993-1.768） 本剤 500mg 群 1.320（0.982-1.773） 本剤 750mg 群 1.051（0.790-1.398）
	海外第Ⅲ相試験 008		二重盲検比較試験（対照薬:プラセボ）	带状疱疹	1回 500mg又は750mgを1日3回	7日間	419例 500mg 群:138例 750mg 群:135例 ACV 群:146例	病変部位が完全痂皮化するまでの日数	HR 本剤 500mg 群:1.279（0.954-1.713） 本剤 750mg 群:1.400（1.048-1.870）
	海外第Ⅲ相試験 008 追補		二重盲検比較試験追跡調査（対照薬:プラセボ）					治癒後の疼痛消失までの日数	HR 本剤 500mg 群:1.709（1.087-2.685） 本剤 750mg 群:1.868（1.207-2.892）

(1) 第Ⅰ相試験

1) 国内第Ⅰ相試験【評価資料：ト-1、公表論文：薬理と治療 1996; 24: 1509-1516、実施期間：単回投与：1990年6月、反復投与：1990年10月】

本試験は、単回投与と反復投与に分けて実施された。

単回投与試験は、健康成人を対象 [1群 12例（本剤群 8例、プラセボ群 4例）、計 36例] に、本剤の単独投与時における初期の安全性、薬物動態を確認し、臨床推奨用量の推定を行うことを目的とした単施設漸増試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1回 250、500又は1000mgを単回投与とされた。

安全性については、1000mg 群の 1 例に鼻づまり、のどの腫れ、咳が発現した。臨床検査値異常は、250mg 群で総コレステロール高値 1 例、尿中白血球沈渣の高値 2 例、1000mg 群で、CPK 高値、CPK 上昇、白血球増加、白血球分画の好中球（分葉球）の増加が各 1 例、中性脂肪高値 2 例に認められた。

反復投与試験は、健康成人 12 例（本剤群 8 例、プラセボ群 4 例）を対象に、本剤の反復投与時における安全性、薬物動態を確認し、臨床推奨用量の推定を行うことを目的に単施設漸増試験として実施された。

用法・用量は、1 及び 7 日目は本剤 1 回 750mg を 1 日 1 回、2～6 日目は本剤 1 回 750mg を 1 日 3 回投与とされた。

安全性については、下痢、及び口唇炎が各 1 例認められた。臨床検査値異常変動は、AST 上昇、CPK 上昇、FSH 高値、テストステロン低値が各 1 例、ALT 上昇 2 例に認められた。

2) 国内第 I 相単回投与クロスオーバー試験【評価資料：へ-33、公表論文：薬理と治療 1996; 24: 1517-1527、実施期間：1990 年 7 月～1990 年 8 月】

健康成人（1 群 6 例、計 12 例）を対象に、本剤の単回投与時における食事の影響を検討することを目的とした単施設単回投与クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 500 mg を空腹時又は食後に単回投与とされた。

安全性について、臨床検査値異常は、尿中白血球沈渣の上昇、AST 上昇、フィブリノーゲン低値、総コレステロール高値、A/G 高値が各 1 例、LAP 異常（上昇 2 例及び低値 1 例）、LDH 上昇、CPK 高値が各 2 例、ALT 上昇、P 低値が各 3 例、NAG 高値 6 例に認められた。

(2) 第 II 相試験

1) 国内前期第 II 相オープン試験【評価資料：ト-6、公表論文：臨床医薬 1996; 12: 3597-3611、実施期間：1992 年 3 月～1992 年 9 月】

皮疹出現後 72 時間以内の帯状疱疹患者（目標症例数 40 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした多施設共同非盲検非対照試験が、国内 7 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 750mg を 1 日 3 回、7 日間投与とされた。

登録された 44 例のうち、単純ヘルペス感染症例 1 例を除いた 43 例が安全性解析対象、さらに有害事象発現により中止した 1 例を除いた 42 例が有効性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である有効率（95%信頼区間）は 95.2%（83.8-99.4%）であった。

安全性について、有害事象は 44 例中 3 例 3 件（ふらつき（感）、譫妄、発熱各 1 件）に発現し、すべて本剤との因果関係は否定されなかった。また、本剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は 44 例中 8 例に 17 件認められた。死亡例、重篤例は認められなかった。

本試験の結果、1 回 750mg 1 日 3 回 7 日間投与での有効率が 95.2%であり、ほぼ上限と考えられたことから、最高用量は 750mg とされた。

2) 国内後期第 II 相二重盲検比較試験【評価資料：ト-7、公表論文：臨床医薬 1996; 12: 3613-3634、実施期間：1993 年 4 月～1994 年 2 月】

皮疹出現後 72 時間以内の帯状疱疹患者（目標症例数各群 60 例、計 180 例）を対象に、本

剤の臨床推奨用量探索を目的とした多施設共同二重盲検並行群間比較試験が、国内 32 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 75、250 又は 750mg を 1 日 3 回 7 日間投与することとされた。第 I 相試験の結果より 1 回 75mg 1 日 3 回投与で VZV に対する IC₅₀ 値に達する血中濃度が得られると推察される最低用量として 75mg が設定された。更に、海外第 III 相二重盲検比較試験 007 において、低用量の 250mg と高用量の 750mg とで差が認められなかったことから、750mg と 75mg の等比的中間用量であり、750mg と同程度の効果が得られている 250mg が中間用量群として設定された。

本試験には、203 例（75mg 群 66 例、250mg 群 68 例、750mg 群 69 例）が登録され、併用禁止薬使用等の 20 例（75mg 群 7 例、250mg 群 8 例、750mg 群 5 例）を除外し、安全性解析対象例は 183 例（75mg 群 59 例、250mg 群 60 例、750mg 群 64 例）とされた。さらに、有害事象発現による服薬不良のため有効性のみ不採用となった 75mg 群の 1 例を除く 182 例が有効性解析対象例とされた。

有効性の主要評価項目とされた有効率（95%信頼区間）は、75mg 群 81.0%（47/58 例、68.6-90.1%）、250mg 群 90.0%（54/60 例、79.5-96.2%）及び 750mg 群 92.2%（59/64 例、82.7-97.4%）であり、有意差は認められなかった（Dunnett の多重比較：p=0.233；75mg vs 250mg、p=0.107；75mg vs 750mg）。

安全性について、有害事象 200 例（総組入れ症例 203 例のうち、初診時以降来院しなかった 3 例を除く）中 8 例 13 件に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）は 7 例 9 件に認められた。また、因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は 185 例（総組入れ症例 203 例のうち、治験薬投与開始時又は終了時のいずれか、及び両方の検査が実施されなかった 18 症例を除く）中 16 例 28 件に認められた。死亡例及び重篤例は認められなかった。

(3) 第 III 相試験

1) 国内第 III 相二重盲検比較試験【以下、国内第 III 相試験。評価資料：ト-8、9、公表論文：臨床医薬 1996; 12: 4015-4045、実施期間：1995 年 2 月～1996 年 3 月】

皮疹出現後 72 時間以内の帯状疱疹患者（目標症例数各群 100 例、計 200 例）を対象に、本剤と ACV との非劣性検証を目的とした多施設共同ランダム化二重盲検比較試験が、国内 41 施設で実施された。

用法・用量は、①海外の 007 試験結果から、有効性において、ACV 800mg 群と本剤 250mg 群、500mg 群及び 750mg 群はいずれも同様の成績であったこと、②海外で承認された用法・用量は、英国で 1 回 250mg 1 日 3 回投与、米国では 1 回 500mg 1 日 3 回投与であったことから、国内後期第 II 相試験の結果を踏まえ、本剤 1 回 250mg を 1 日 3 回 7 日間投与とされた。ACV は 1 回 800mg を 1 日 5 回、7 日間投与とされた。

登録された 247 例（本剤群 122 例、ACV 群 125 例）全例が intention-to-treat (ITT) 集団とされた。しかしながら、GCP 実地調査の結果、本剤群 7 例、ACV 群 11 例に有効性判定への影響が否定できない併用薬剤の記載漏れが確認されたため、これらの症例については 有効性及び有用性判定を一律に「判定不能」として解析された。

ITT 解析対象例における有効率は、本剤群 84.4%（103/122 例）、ACV 群 87.2%（109/125 例）

であり、両群間の有効率の差の 90%信頼区間は-10.03～4.48%であった。90%信頼区間の下限は非劣性限界 (-10%) を下回り、本剤群の ACV 群に対する非劣性は検証されなかった。なお、GCP 違反 18 例を判定不能とした解析での有効率は、本剤群 79.5% (97/122 例)、ACV 群 79.2% (99/125 例) であり、有効率の差の 90%信頼区間は-8.12～8.74%であった。

安全性について、有害事象は本剤群 122 例中 18 例 (14.8%) 28 件、「初診時以降来院せず」の 1 例を除いた ACV 群 124 例中 11 例 (8.9%) 13 件に認められた。副作用は本剤群 122 例中 6 例 (4.9%) に 12 件、ACV 群 124 例中 2 例 (1.6%) に 2 件認められた。

本剤群のみで認められた副作用は、ぼんやり、意識障害、失見当識、めまい、嘔吐、白色便、動悸、尿失禁及び発熱 (各 1 件)、頭痛 (2 件) であった。また、因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は、「服薬不良」1 例を除いた本剤群 121 例中 12 例 (9.9%) に 21 件、「服薬不良」5 例及び「初診時以降来院せず」1 例を除いた ACV 群 119 例中 13 例 (10.9%) に 28 件認められ、主なものは ALT 上昇、AST 上昇、CPK 上昇、LDH 上昇、BUN 上昇であった。

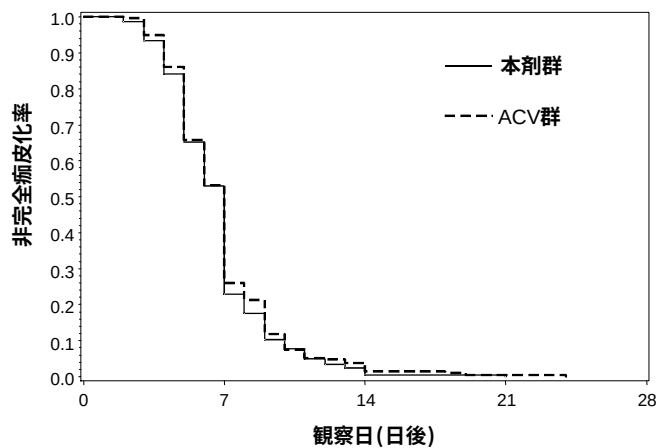
2) 追加国内第Ⅲ相二重盲検比較試験【以下、追加国内第Ⅲ相試験。評価資料：ト-追 1、公表論文なし、実施期間：20 年 月～20 年 月】

皮疹出現後 72 時間以内の帯状疱疹患者 (目標症例数各群 200 例、計 400 例) を対象に、本剤と ACV との非劣性検証を目的とした多施設共同ランダム化二重盲検比較試験が、国内 50 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 500mg を 1 日 3 回、ACV 1 回 800mg を 1 日 5 回、各々 7 日間投与とされた。

登録された 475 例のうち、治験薬が投与された 471 例 (本剤群 233 例、ACV 群 238 例) が安全性解析対象とされた。「帯状疱疹でないと診断」された 13 例 (本剤群 6 例、ACV 群 7 例) 及び「治験薬投与後の有効性データなし」1 例 (本剤群) を除いた 457 例 (本剤群 226 例、ACV 群 231 例) が最大の解析対象集団 (FAS) とされた。さらに、31 例 (本剤群 16 例、ACV 群 15 例) を除いた 426 例 (本剤群 210 例、ACV 群 216 例) が治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS) とされた。

有効性の主要評価項目は PPS を対象に、海外臨床試験において採用された、かつ、医師の主観による判定のバラツキが生じにくい「病変部位が完全痂皮化するまでの日数 (紅斑・丘疹、小水疱、膿疱、びらん・潰瘍がすべて消失し、痂皮のみが観察された最初の観察日を、また小水疱又は膿疱が観察されなかった被験者では、丘疹が紫紅色化した最初の観察日を完全痂皮化した日とされた)」とされた。ACV 群に対する本剤群のハザード比 (95%信頼区間) は 1.080 (0.888～1.312) であり、信頼区間の下限が本治験開始前に設定した非劣性限界である 0.87 を上回ったことから、本剤群の ACV 群に対する非劣性が検証された。各群の Kaplan-Meier 曲線は、下図の通りである。



完全癒皮化までの日数に関する Kaplan-Meier 曲線 (PPS)

安全性について、投与開始日～15 日後に発現した有害事象は、本剤群 85/233 例 (36.5%) 121 件、ACV 群 101/238 例 (42.4%) 167 件に認められ、うち、副作用は、本剤群 25/233 例 (10.7%) に 33 件、ACV 群 36/238 例 (15.1%) に 47 件認められた。治験期間 (追跡調査期間 12 週間を含む) を通じた有害事象発現件数は、本剤群 164 件、ACV 群 220 件であった。いずれかの投与群に 2%以上の症例に認められた投与開始日～15 日後における有害事象の基本語 (PT) 別分類は、鼻咽頭炎 (本剤群 3.9%、ACV 群 7.1%)、頭痛 (3.4%、3.8%)、接触性皮膚炎 (3.0%、5.0%)、胃不快感 (2.1%、2.1%)、ALT 増加 (3.9%、1.3%)、血中 CPK 増加 (2.1%、0.0%)、リンパ球形態異常 (2.1%、0.8%)、軟便 (1.3%、3.4%)、上気道の炎症 (0.9%、2.9%)、下痢 (1.3%、2.5%)、白血球数増加 (0.9%、2.5%)、及び傾眠 (0.9%、2.1%) であった。死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は本剤群 2/233 例 (0.9%) 2 件 (疼痛増悪、脊椎圧迫骨折が各 1 例 1 件)、ACV 群 1/238 例 (0.4%) 1 件 (疼痛増悪) に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬投与中止又は観察中止に至った有害事象は、本剤群 3/233 例 (1.3%) 3 件 (疼痛増悪 2 件、薬剤性皮膚炎 1 件)、ACV 群 4/238 例 (1.7%) 4 件 (疼痛増悪 2 件、頭痛 1 件、背部痛 1 件) であった。うち、本剤群の薬剤性皮膚炎及び ACV 群の頭痛は副作用とされた。

3) 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 007【以下、海外 007 試験。評価資料：ト-追 2、公表論文 Int J Antimicrob Agents 1994; 4: 241-246、実施期間：1990 年 9 月～1992 年 4 月】

帯状疱疹患者 545 例を対象に、本剤の至適用量の検索と安全性の検討を目的として、本剤の有効性及び安全性を ACV と比較する国際共同ランダム化二重盲検比較試験が、海外 31 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 250mg、500mg 又は 750mg 1 日 3 回 7 日間経口投与、ACV 1 回 800mg 1 日 5 回 7 日間経口投与とされた。

有効性の主要評価項目である「病変部位の完全癒皮化までの日数」について、本剤群と ACV 群の間に有意差は認められなかった。

完全痂皮化までの日数（海外 007 試験、ITT 解析対象例）（機構作成）

	本剤群			ACV 群
	250mg 群	500mg 群	750mg 群	
症例数	121	111	124	118
中央値（日数） （Kaplan-Meier 法）	6.0	6.0	6.0	6.0
ハザード比	1.325	1.320	1.051	-
95%信頼区間	0.993-1.768	0.982-1.773	0.790-1.398	-
p 値	0.0561	0.0655	0.7319	-

安全性について、投与期間中及び投与終了後 30 日までに発現した有害事象は、本剤 250mg 群 70/134 例（52.2%）、500mg 群 63/134 例（47.0%）、750mg 群 68/138 例（49.3%）及び ACV 群 56/139 例（40.3%）に発現した。副作用は、本剤 250mg 群 36/134 例（26.9%）、500mg 群 32/134 例（23.9%）、750mg 群 35/138 例（25.4%）及び ACV 群 31/139 例（22.3%）に発現した。また、試験期間中に発現した重篤な有害事象は 23 例（本剤 250mg 群 9 例、500mg 群 5 例、750mg 群 5 例及び ACV 群 4 例）に発現した。

投与期間中及び投与終了後 30 日までにいずれかの群に 5%以上発現した有害事象
（海外 007 試験、申請者資料改変）

	本剤群						ACV 群 800mg	
	250mg 群		500mg 群		750mg 群			
	n=134		n=134		n=138		n=139	
	症例数	発現率	症例数	発現率	症例数	発現率	症例数	発現率
頭痛	18	13.4	26	19.4	19	13.8	12	8.6
嘔気	9	6.7	12	9.0	9	6.5	4	2.9
下痢	6	4.5	2	1.5	3	2.2	8	5.8
疲労	7	5.2	8	6.0	4	2.9	5	3.6

投与期間中及び投与終了後 30 日までに発現した重篤な有害事象（海外 007 試験、申請者資料改変）

	本剤群						ACV 群 800mg	
	250mg 群		500mg 群		750mg 群			
	n=134		n=134		n=138		n=139	
	症例数	発現率	症例数	発現率	症例数	発現率	症例数	発現率
不全麻痺	1	0.7	0	-	0	-	0	-
消化管障害	1	0.7	0	-	0	-	0	-
胆石症	1	0.7	0	-	0	-	0	-
筋肉痛	1	0.7	0	-	0	-	0	-
子宮頸部癌	0	-	1	0.7	0	-	0	-
悪性腫瘍	0	-	0	-	1	0.7	0	-
腎癌	0	-	0	-	0	-	1	0.7
自殺企図	0	-	0	-	1	0.7	0	-
带状疱疹	0	-	0	-	1	0.7	0	-
蛋白尿	0	-	1	0.7	0	-	0	-
血尿	0	-	1	0.7	0	-	0	-
四肢塞栓症	1	0.7	0	-	0	-	0	-
血栓性静脈炎	0	-	0	-	1	0.7	0	-

投与期間中及び投与終了後 30 日までにいずれかの群に 3%以上発現した副作用（海外 007 試験、機構作成）

	本剤群						ACV 群	
	250mg 群		500mg 群		750mg 群		800mg	
	n=134		n=134		n=138		n=139	
	症例数	発現率	症例数	発現率	症例数	発現率	症例数	発現率
頭痛	6	4.5	11	8.2	8	5.8	6	4.3
腹痛	4	3.0	2	1.5	3	2.2	3	2.2
嘔気	5	3.7	5	3.7	6	4.3	2	1.4

臨床検査値異常変動（海外 007 試験）

項 目		本剤群			ACV 群 800mg
		250mg 群	500mg 群	750mg 群	
血液学的 検査	好酸球上昇	1	1	1	1
	リンパ球上昇	0	0	0	1
	好中球上昇	0	1	0	1
	白血球数増加	1	0	0	1
	白血球数減少	1	0	0	0
	ヘマトクリット下降	0	0	1	0
血液生化学 検査	γ-GPT 上昇	2	2	1	2
	LDH 上昇	1	1	0	2
	GOT 上昇	1	1	3	0
	GPT 上昇	2	1	3	0
	アルブミン下降	1	0	0	1
	K 上昇	1	1	1	1
Na 下降		0	0	0	1
総計		11 件/10 例	8 件/7 例	10 件/7 例	11 件/10 例

死亡は 5 例に認められ、本剤 750mg 群の 2 例（うっ血性心不全、心筋梗塞）及び ACV 群の 2 例（敗血症、脳血管障害（脳卒中）後遺症及び腔出血）は試験期間中の死亡であったが、本剤 500mg 群の 1 例は転移性脳腫瘍のため試験を中止し、その約 3 カ月後（薬剤投与終了約 5 カ月後）の死亡であった。いずれも薬剤との因果関係は否定された。

4) 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 008【以下、海外 008 試験。評価資料：ト-追 3、公表論文 Ann Intern Med 1995; 123: 89-96、実施期間：1995 年 1 月～1996 年 12 月】

帯状疱疹患者（目標症例数 300 例）を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討することを目的とし、プラセボを対照とした国際共同ランダム化二重盲検比較試験が、海外 36 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 500mg 及び 750mg 1 日 3 回 7 日間経口投与とされた。

本試験では、419 例（本剤 500mg 群 138 例、750mg 群 135 例、プラセボ群 146 例）が ITT 解析対象とされ、96 例が有効性評価対象例から除外され、323 例（本剤 500mg 群 106 例、750mg 群 105 例、プラセボ群 112 例）が有効性評価対象とされた。

有効性の主要評価項目である「病変部位の完全痂皮化までの日数」は、ITT 解析において、本剤 750mg 群のプラセボ群に対するハザード比は 1.400 で、プラセボ群より有意に早いことが認められた（Hochberg の方法： $p=0.0228$ ）。

完全痲皮化までの日数（海外 008 試験、ITT 解析対象例、機構作成）

	本剤群		プラセボ群
	500mg 群	750mg 群	
症例数	119	120	133
中央値（日数）	5.0	6.0	7.0
ハザード比	1.279	1.400	-
95%信頼区間	0.954 - 1.713	1.048 - 1.870	-
p 値 (Hochberg の方法)	0.0995	0.0228	-

安全性について、419 症例のうち 317 例（75.7%）[本剤 500mg 群 105/138 例（76.1%）、750mg 群 103/135 例（76.3%）、プラセボ群 109/146 例（74.7%）] に 1056 件の有害事象が認められた。

投与期間中及び投与終了後 30 日までにいずれかの群に 5%以上発現した有害事象
（海外 008 試験、申請者資料改変）

	本剤群				プラセボ群	
	500mg 群		750mg 群			
	n=138		n=135		n=146	
	症例数	発現率 (%)	症例数	発現率 (%)	症例数	発現率 (%)
全有害事象		76.1		76.3		74.7
頭痛	39	28.3	37	27.4	34	23.3
嘔気	18	13.0	23	17.0	19	13.0
下痢	12	8.7	12	8.9	10	6.8
嘔吐	6	4.3	9	6.7	7	4.8
発熱	3	2.2	9	6.7	6	4.1
負傷	5	3.6	9	6.7	4	2.7
掻痒	8	5.8	8	5.9	6	4.1
便秘	6	4.3	8	5.9	8	5.5
不眠	3	2.2	8	5.9	4	2.7
疲労	9	6.5	7	5.2	7	4.8
めまい	3	2.2	7	5.2	10	6.8
疼痛	5	3.6	7	5.2	4	2.7
咽頭炎	4	2.9	6	4.4	8	5.5
背部痛	7	5.1	4	3.0	5	3.4

投与期間中及び投与終了後 30 日までにいずれかの群に 3%以上発現した副作用（海外 008 試験、機構作成）

	本剤群				プラセボ群	
	500mg 群		750mg 群			
	n=138		n=135		n=146	
	症例数	発現率	症例数	発現率	症例数	発現率
頭痛	11	8.0	12	8.9	10	6.8
嘔気	9	6.5	5	3.7	12	8.2
傾眠	2	1.4	4	3.0	4	2.7
疼痛	0	0.0	4	3.0	1	0.7
下痢	5	3.6	3	2.2	3	2.1

投与期間中及び投与終了後 30 日までにいずれかの群に複数例発現した臨床検査値異常変動
（海外 008 試験、機構作成）

		本剤群		プラセボ群
		500mg 群	750mg 群	
血液学的検査	好酸球上昇	2	2	0
血液生化学検査	γ-GTP 上昇	2	1	4
	リン上昇	4	0	1
	カリウム上昇	0	0	2
	AST 上昇	2	0	0
	ALT 上昇	4	2	3

重篤な有害事象は、15 例（本剤 500mg 群 5 例、750mg 群 4 例、プラセボ群 6 例）に発現したが、複数例に発現した事象は認められなかった。また、死亡例は認められなかった。

中止に至った有害事象は 10 例 [本剤 500mg 群 2 例（带状疱疹、便秘）、750mg 群 2 例（带状疱疹、嘔気）、プラセボ群 6 例（带状疱疹 2 例、失神、血小板減少症、発疹、アルブミン尿症及び白血球減少症が各 1 例）] であった。

5) 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 008 追跡調査【以下、海外 008 試験追補。評価資料：ト-追 4、公表論文： Ann Intern Med 1995; 123: 89-96、実施期間：1995 年 1 月～1995 年 12 月】

本試験は、008 試験投与症例で、痂皮消失又は治癒（全ての皮膚症状が回復）が確認され、疼痛評価が実施された症例を対象に、急性期治療後の PHN を観察し、本剤 500mg 群及び 750mg 群の PHN に対する効果をプラセボと比較をする目的で、実施された追跡調査であり、海外 34 施設で実施された。

008 試験の投与総症例数（419 例）全例が ITT 解析対象とされ、追跡調査には治癒又は痂皮消失が確認された 360 例が対象とされた。疼痛の評価は治癒（全ての皮膚症状が回復）が確認された 351 例で行われ、治癒以降に疼痛があったのは 186 例（本剤 500mg 群 61 例、750mg 群 68 例、プラセボ群 57 例）であった。

治癒後の疼痛消失までの日数の中央値は本剤群約 60 日、プラセボ群 119 日であり、本剤群で有意に短縮された。また、痂皮消失後の疼痛消失までの日数の中央値は 500mg 及び 750mg 群で各々 62 日及び 56 日、プラセボ群 108 日であり、本剤群で有意に短縮された。なお、試験開始後の疼痛消失までの日数中央値は本剤 500mg 群 21 日、750mg 群 24 日、及びプラセボ群 26 日であり、いずれの本剤群においてもプラセボ群との有意差は認められなかった（Hochberg の方法：各 $p=0.0821$ 、 0.1162 ）。

PHN 消失までの日数（海外 008 試験追補、ITT 解析対象例、機構作成）

	治癒後疼痛消失までの日数			痂皮消失後疼痛消失までの日数		
	本剤群		プラセボ群	本剤群		プラセボ群
	500mg 群	750mg 群		500mg 群	750mg 群	
症例数	61	68	56	61	68	61
中央値（日数）	63	61	119	62	56	108
ハザード比	1.709	1.868	-	1.563	1.729	-
95%信頼区間	1.087-2.685	1.207-2.892	-	1.012-2.412	1.138-2.625	-
p 値 (Hochberg の方法)	0.0202*	0.005*	-	0.0438*	0.0102*	-

安全性について、投与終了後 30 日以降に発現した有害事象は 365 例のうち 211 例 540 件 [本剤 500mg 群 60/115 例 (52.2%)、750mg 群 73/121 例 (60.3%)、プラセボ群 78/129 例 (60.5%)] であった。

**投与終了後 30 日以後にいずれかの群に 5%以上発現した有害事象
（海外 008 試験追補、機構作成）**

	本剤 500mg 群		本剤 750mg 群		プラセボ群	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
	115	100	121	100	129	100
全有害事象	60	52.2	73	60.3	78	60.5
頭痛	9	7.8	12	9.9	13	10.1
上気道感染	9	7.8	9	7.4	12	9.3
負傷	7	6.1	7	5.8	11	8.5

下痢	1	0.9	7	5.8	6	4.7
咳	1	0.9	7	5.8	3	2.3
咽頭炎	1	0.9	7	5.8	2	1.6
鼻炎	1	0.9	6	5.0	4	3.1
副鼻腔炎	7	6.1	4	3.3	6	4.7
腹痛	2	1.7	4	3.3	7	5.4

副作用は23例（本剤500mg群7例、本剤750mg群9例、プラセボ群7例）に認められた。

重篤な有害事象は24例（本剤500mg群10例、本剤750mg群7例、プラセボ群7例）に31件発現した。

追跡調査中に死亡した3例は、全てプラセボ群であった。なお、追跡調査後（追跡開始7カ月後）に本剤500mg群で、心停止で死亡した症例が1例あったが、治験薬との因果関係は否定された。

<機構における審査の概略>

機構は、国内臨床試験を中心に審査を行い、海外臨床試験成績については、安全性評価等の参考として評価を行った。

(1) 有効性について

带状疱疹を対象とした国内第Ⅲ相試験の結果、主要評価項目である医師の総合的な判定に基づく有効率について、本剤250mg群のACV群に対する非劣性は示されなかった。この結果を受けて、主要評価項目を「病変部位が完全痂皮化するまでの日数」とし、本剤500mg群のACV群に対する非劣性を検証することを目的とした追加国内第Ⅲ相試験が実施された。その結果、本剤群のACV群に対するハザード比（95%信頼区間）は1.080（0.888～1.312）であり、信頼区間の下限が本治験開始前に設定した非劣性限界である0.87を上回ったことから、本剤500mg群のACV群に対する非劣性が検証された。

機構は、以下に示す本剤の有効性に関する評価を行った結果、本剤はACVに対して非劣性であることが示され、本剤の有効性は認められると判断した。

以上の機構の判断については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

1) 有効性の評価項目について

追加国内第Ⅲ相試験においては、海外試験を参考に、登録日（＝投与開始日）を起算時点とした「病変部位が完全痂皮化するまでの日数」が主要評価項目として設定された。

機構は、主要評価項目の設定根拠及び臨床的意義について、申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内第Ⅲ相試験までの臨床試験の主要評価項目は、各皮膚症状の推移から、一旦皮疹の改善度を評価し、更に、疼痛の推移を勘案し、総合的な観点から評価する総合評価を採用していた。しかし、このような総合評価は、带状疱疹の病変部位における種々の皮膚症状（紅斑・丘疹、小水疱、膿疱、びらん・潰瘍、痂皮）や疼痛の推移などの複数の評価指標をもとに評価者である医師が総合的に判定するため、各々の医師の主観的判断の介入が否定できず、各評価指標の推移と最終的な総合判定結果との関係が明確でないという問題があった。追加国内第Ⅲ相試験を計画するに際しては、従前の臨床試験で実施されてきた総合評価に代わり得

る、明確かつ評価者である医師の判定にバラツキが生じにくく、かつ、より客観性の高い評価指標を用いるべきであると判断した。

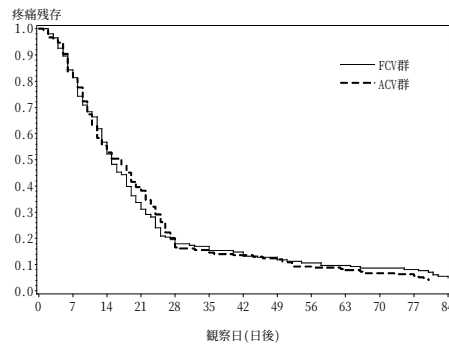
痂皮そのものの判定は他の皮膚症状と比べ明確でバラツキが生じにくいこと、全ての皮疹が痂皮化したか否かの判定（完全痂皮化の判定）は、見極めが比較的容易であり判定のバラツキが生じにくいと考えられること、痂皮は带状疱疹皮膚病変の一連の進行の最終段階であり、痂皮となった皮膚病変は後戻りすることなく、その後上皮の形成・痂皮の脱落が生じ治癒に至る（ヘルペスウイルス感染症 1996、臨床医薬研究協会：204-212 ヘルペスカラートラス 带状疱疹 2003、臨床医薬研究協会：5-19）ことから、痂皮を指標とし、「病変部位が完全痂皮化するまでの日数」を評価することは、皮膚疾患の終結としての病変部位の治癒を評価することと同様の意義があると考ええる。以上から、追加国内第Ⅲ相試験においては「病変部位が完全痂皮化するまでの日数」を主要評価項目とすることが最も適切と判断した。

機構は、「病変部位が完全痂皮化するまでの日数」については、海外第Ⅲ相試験（海外 007 試験及び海外 008 試験）でも設定された評価項目でもあり、医師の判定にバラツキが生じにくい、客観性の高い評価指標であるとする申請者の回答は受け入れられるものと判断した。

2) PHN に対する効果について

申請者は、带状疱疹に伴う疼痛について、以下のように説明した。

带状疱疹に伴う疼痛の期間は、急性期（皮疹の発現より 30 日まで）、亜急性期（30 日～120 日まで）及び慢性期（120 日以上）の 3 つに分類される。慢性期疼痛は、一般に PHN と呼ばれている（Lancet 1994; 343: 1648）。抗ウイルス剤の臨床試験において带状疱疹の急性期疼痛は、皮疹が治癒するまでの痛みと定義される場合と 1 カ月（28 日間）までの疼痛と期間を区切った場合の 2 つの定義がある（J. Antimicrob. Chemother. 1995; 36 : 1089-1101）。また、带状疱疹による皮疹発症後の PHN 移行時期（起点）については、皮疹が治癒した後、その一定期間後、又は皮疹発症から 4 週後、3 カ月後、6 カ月後などとする様々な考えがあり、一定の見解が得られていない（Pain 1996; 67: 241-251）。したがって、追加国内第Ⅲ相試験においては、急性期疼痛の定義を、期間を区切った 28 日後までに観察される疼痛とし、「投与後 28 日後までの疼痛が消失するまでの日数」の解析を実施した。その結果、「疼痛が消失するまでの日数」の 50%点は本剤群の方が ACV 群より 2 日早い結果 [15 日 vs. 17 日、ハザード比 1.035 (95% 信頼区間; 0.836-1.283)] が得られ、「治験開始 12 週間後に疼痛が残存する被験者の割合」（Kaplan-Meier 法）は両群で同程度であった（本剤群 4.9% vs. ACV 群 4.2%）。また、PHN の推移に基づく本剤の評価が難しいこと、及び PHN の移行時期について一定の見解が得られていないことを理由に、8 週後及び 12 週後の疼痛の追跡調査が実施された。当該調査において、申請者は、PHN の発症時期を設定し、その疼痛消失推移を追うのではなく、PHN を「12 週間後に残存する場合の疼痛」と定義し、PHN への移行抑制に対する両薬剤の効果を確認することとした。また、本試験では、治療観察期間とされた 28 日以後に疼痛が残存している患者を対象に、28 日後の観察・調査終了後から 12 週後の追跡調査終了まで疼痛の調査が実施された。申請者は、亜急性期に該当するこの期間を含む試験開始から 12 週間後までの疼痛消失推移を検討した結果、ACV と同様の疼痛消失推移を示したことから、本剤は、PHN 移行抑制効果があると説明した。



疼痛消失までの日数に関する Kaplan-Meier Plot (12 週間後まで)

治験開始 12 週間後の疼痛残存率の推定 (Kaplan-Meier 推定法)

	評価例数	打ち切り例数	12 週後疼痛残存例数	12 週後疼痛残存率(%)
本剤群	205	15	7	4.9
ACV 群	211	15	6	4.2

機構は、追加第Ⅲ相臨床試験において治験開始 12 週間後の疼痛が残存していた症例が本剤及び ACV 群を併せて 13 例のみではあるものの、各群の疼痛残存率は同程度であり、本剤と ACV の PHN に対する効果は大きく異ならないと考える。

3) ACV 治療抵抗例及び ACV 耐性ウイルス感染症に対する本剤の有効性について

臨床現場においては、ACV での治療に抵抗性の症例に対して、本剤が使用される可能性も考えられることから、機構は、ACV 治療抵抗例及び ACV 耐性ウイルスに対する本剤の有効性についての説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

ACV 耐性ウイルスに対して本剤の有効性が示された症例に関して、帯状疱疹及び単純疱疹を対象に、2007 年 7 月までの国内外の情報を調査した結果、ウイルス学的に ACV 耐性株が確認された症例において本剤が有効性を示した報告はなかった。

臨床的に ACV 抵抗性を示す患者における ACV 耐性株の発現頻度について、2007 年 7 月までの国内外の情報を調査した結果、ACV 抵抗性を示した後天性免疫不全症候群 (AIDS) の帯状疱疹患者において、3/11 例で ACV 耐性株が検出されている (Clin Infect Dis 2001; 33: 2061-2067)。また、臨床的に ACV 又は VACV に対して抵抗性を示した初発及び再発単純疱疹 (性器ヘルペス) 患者 18 例 (免疫機能正常患者 13 例、免疫機能低下患者 5 例) を対象に本剤を投与した試験 (Clin Drug Invest 2005; 25: 803-809) では、免疫機能正常患者では、10/12 例 (83.3%) で病変が治癒し、病変治癒患者における 16 週間の再発抑制期間中 6/10 例 (60%) で再発が抑制された。また、免疫機能低下患者では、2/5 例 (40%) で病変が治癒し、病変治癒患者では 2/2 例 (100%) で再発が抑制された。しかしながら、帯状疱疹患者における試験報告はなかった。さらに、臨床的に ACV 治療抵抗性を示した帯状疱疹、水痘及び単純疱疹患者において、本剤が有効であった症例について調査した結果、6 例 (うち、国内報告 1 例) が抽出できた (Acta Clinica Belgica 1994; 49: 104-107、第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会・合同総会プログラム・抄録集 2005; 399: 961、Neurology 1996; 47: 929-931、AIDS 1996; 10: 1300-1301、Am J Ophthalmol 1997; 123: 255-257、Clin. Infect. Dis. 1997; 24: 741-742)。

機構は、ACV 治療抵抗例における本剤の有効例の報告例があることは確認したが、有効性

が明確になっているとは判断できないため、ACV 治療抵抗例に対して本剤の使用を推奨することはできないものとする。また、製造販売後には、ACV や VACV を前治療として投与された場合についても情報を収集する必要があるとする。

(2) 安全性について

追加国内第Ⅲ相試験において、副作用は、治験観察期間中 [本剤群 26/233 例 (11.2%)、ACV 群 36/238 例 (15.1%)、以下同順]、開始日～15 日後までの期間 [25/233 例 (10.7%)、36/238 例 (15.1%)]、投与期間中 [22/233 例 (9.4%)、35/238 例 (14.7%)] とともに本剤群と ACV 群に発現率に大きな差異は認められておらず、重篤な副作用は、両群ともに発現していない。以上から、機構は、本剤の安全性については、ACV に特段劣るものではないものとする。

以上の機構の判断については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したいとする。

1) 頭痛について

海外 007 試験 [本剤 500mg 群 11/134 例 (8.2%)、ACV 群 6/139 例 (4.3%)] 及び海外 008 試験 [本剤 500mg 群 11/138 例 (8.0%)、プラセボ群 10/146 例 (6.8%)] では、投与期間中及び投与終了後 30 日までに発現した副作用のうち、頭痛が最も多く発現している。また、海外 007 試験では、本剤 500mg 群の 2/134 例 (1.5%) が治験中止に至っている。

追加国内第Ⅲ相試験において、本剤投与期間中に最も多く認められた臨床検査値異常変動以外の副作用は頭痛 (4/233 例、1.7%) であったが、全例が軽度であり、投与開始～3 日後までに発現していた。

以上から、本剤服用時には、投与開始初期から頭痛の発現に注意する必要があるものの、追加国内第Ⅲ相試験では ACV 群にも同程度 [5/238 例 (2.1%)、軽度 4 例、高度 1 例] 発現しており、特段問題はないものとする機構は考える。

2) 精神神経症状について

国内第Ⅲ相試験において、精神神経系副作用が 3 例 4 件に認められている。また、海外でも製造販売後に精神神経症状 (幻覚、錯乱、譫妄、見当識障害) が副作用として報告されている。

機構は、精神神経症状の発現機序及び発症頻度についての説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

精神神経症状の副作用の発現機序は不明である。また、海外 007 試験及び海外 008 試験において、投与期間中及び投与 30 日後以内に発現した有害事象を併合解析した結果、いずれの群でも発現頻度は低かった (下表)。

また、重篤な精神神経症状の有害事象は、プラセボ群でうつ病が 1 件、本剤 750mg 群で因果関係がないと考えられた自殺企図 1 件のみが報告された。

海外 007 及び海外 008 試験における有害事象

	本剤 250mg 1 日 3 回投与	本剤 500mg 1 日 3 回投与	本剤 750mg 1 日 3 回投与	ACV800mg 1 日 5 回投与	プラセボ
症例数	134	272	273	139	146
有害事象発現例数 (%)	70 (52.2)	168 (50.7)	171 (62.6)	56 (40.3)	109 (74.7)

浮動性めまい	2 (1.5)	8 (2.9)	14 (5.1)	2 (1.4)	10 (6.8)
傾眠	2 (1.5)	4 (1.5)	8 (2.9)	3 (2.2)	5 (3.4)
不眠症	2 (1.5)	5 (1.8)	9 (3.3)	3 (2.2)	4 (2.7)
うつ病	6 (4.5)	3 (1.1)	8 (2.9)	1 (0.7)	3 (2.1)
回転性めまい	1 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (2.2)	3 (2.1)

海外 007 及び 008 試験以外では、オーストラリアにおける Patient Support Program で錯乱が 1 例 1 件【機構注：詳細については照会中】に報告されている。また、海外での製造販売後においては、累積使用患者数約 4700 万人のうち、精神神経症状として自発報告された有害事象は 77 件（2007 年 6 月 27 日現在）であり、本剤との因果関係があると報告された有害事象は 14 件であった。さらに、最新の定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report：PSUR）（2004 年 1 月 1 日～2006 年 12 月 31 日）では、推定使用患者数約 1060 万人のうち、474 例の有害事象報告（うち、自発報告は 466 例）があり、MedDRA SOC における精神障害の有害事象の報告は 23 例であり、うち 13 例 18 件（譫妄、激越、不眠症、幻視、睡眠障害各 1 件、幻覚 2 件、うつ病 3 件、錯乱状態 8 件）が重篤であった。また、神経障害の有害事象の報告は、58 例であり、うち 11 例 17 件（認知症、脳症、神経痛、ホルネル症候群、不全麻痺、視野欠損、振戦、浮動性めまい、脳血管発作、脳血管障害、頭痛、群発頭痛が各 1 件、痙攣 2 件、失神 3 件）が重篤であった。

機構は、精神神経症状が発現した場合の対処法について説明を求めたところ、申請者は、現時点において特定の方法はなく、本剤及び他の被疑薬の投与を中止し、経過を観察の上、必要に応じて対処療法が行われていると回答した。

機構は、精神神経系障害は、類薬である ACV や VACV についても報告されている副作用であり、class effect である可能性が高いが、国内第Ⅲ相試験において、症例数は限られているものの ACV 群には発現しなかった精神神経症状が本剤群のみに発現していることから、本事象については、十分な注意喚起を実施すると共に引き続き情報収集し、その発現リスク等について情報収集する必要があると考える。

3) 肝機能障害について

追加国内第Ⅲ相試験において、本剤投与期間中に最も多く認められた因果関係の否定できない臨床検査値異常は ALT 増加（5/233 例、2.1%）であった。いずれも軽度の増加であり、AST 増加は 1.3%（3/233 例）であった。

機構は、ACV 群においても、同程度〔（ALT 増加 2/238 例（0.8%）、AST 増加 1/238 例（0.4%）〕に認められており、特段の問題はないと考える。

(3) 臨床的位置付けについて

機構は、Cecil Textbook of Medicine 22th ed.には、本剤の安全性は十分忍容可能な範囲であることが記載されていることを確認した。また、Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed. 及び Principles and Practice of Infectious Diseases 6th ed.には、本剤は VACV とともに、少なくとも ACV 以上の治癒促進効果と疼痛改善効果があるものと記載されている。さらに、VACV とともに、ACV と比較して、服用回数が少ないことも利点として挙げられている。最近公表された带状疱疹治療に関する総説（Clin Infect Dis 2007; 44: S1-26）においても、本剤は ACV 経口

剤、VACV 経口剤と並び带状疱疹治療における第一選択薬として推奨されていることを確認した。

主要な試験である追加国内第Ⅲ相試験においては、対照薬として、VACV は、本邦での承認後日が浅く、評価が確立されていないとして、ACV が選択された。

機構は、ACV 及び VACV と本剤の臨床現場での使い分け及び臨床的位置付けについて説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

带状疱疹の治療目的は、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、後遺症である PHN、運動麻痺、瘢痕等の発症を予防することとされている。带状疱疹の重症度、患者背景により治療の方法は様々であるが、一般的に治療のポイントは早期に带状疱疹と診断し、早期から抗ウイルス剤を投与することであり、そのことが急性期の症状ばかりでなく後遺症の予防にも役立つとされている。抗ウイルス剤による带状疱疹の治療においては、外用、注射及び経口の異なる 3 つの剤型が使用されている。带状疱疹の重症度に応じて、重症例は注射剤（点滴）、軽症～中等症例は経口剤、ごく限られた軽症例には外用剤、といった使い分けが一般的である（ヘルペスウイルス感染症 臨床医薬研究協会：204-212、1996）。本邦においては、ACV 経口剤及び VACV 経口剤が、带状疱疹を適応とした経口抗ウイルス剤として既に市販されており、带状疱疹治療における第一選択薬として臨床現場で汎用されている。しかしながら、ACV 経口剤と VACV 経口剤は、その有効活性成分は同一であり、本邦における経口抗ウイルス剤として有効活性成分は 1 種類のみである。本剤の有効性は、追加国内第Ⅲ相試験において、対照とした ACV に対する非劣性が検証されたことから、本邦においても、ACV 経口剤及び VACV 経口剤と同様に、带状疱疹治療における第一選択薬となり得るものと考えられる。

また、带状疱疹に使用できる外用抗ウイルス剤はピダラビン 1 剤であり、ACV の外用剤（軟膏・クリーム）は带状疱疹を適応症としていない。軽症患者では、経口抗ウイルス剤による治療を行わない場合に、外用抗ウイルス剤が使用される（臨床と薬物治療 2001; 20:1020-1025）。外用剤と経口剤の併用については、既に経口抗ウイルス剤を全身投与している患者に対し、外用抗ウイルス剤を追加投与する意義は薄いものであり、むしろ非ステロイド性消炎鎮痛外用剤が併用される事が多い。すなわち、带状疱疹治療は経口抗ウイルス剤の単独投与が中心であり、带状疱疹治療において、本剤と外用抗ウイルス剤を併用する必要はないものとする。

なお、申請者は、①本剤の用法・用量、1 回 500mg [250mg 錠（直径 10.1mm、厚さ 4.6mm）を 2 錠] 1 日 3 回は、ACV 経口剤の 1 回 800mg [400mg 錠（直径 11mm、厚さ 5.3mm）を 2 錠] 1 日 5 回に比し服薬回数が低減されること、②VACV 経口剤の用法・用量は 1 回 1000mg [500mg 錠（長径 18.5mm、短径 7.3mm、厚さ 6.1mm）を 2 錠] 1 日 3 回であり、本剤と投与回数は同じであるものの、錠剤の大きさは、本剤の方が VACV 経口剤よりも小さいことから、ACV 経口剤及び VACV 経口剤に比べて、服薬コンプライアンスの向上が期待できると考えている。

機構は、各種成書の記載からも、本剤が带状疱疹の第一選択薬としての 1 つとして位置付けられることについては問題ないとする。また、本剤は ACV に対して「病変部位が完全痂皮化するまでの日数」において非劣性が検証されたことから、带状疱疹における治療法としては、優るものではなく同じ位置付けにあるものとする。しかしながら、服薬コンプライアンス向上という点については、本剤と ACV 経口剤の間で大きな差異は認められていないことから、錠剤の大きさが服薬コンプライアンスの向上に寄与するという申請者の見解は了承出来ず、服薬コンプライアンス向上の観点から、本剤が ACV 経口剤及び VACV 経口剤より優れていると

する根拠はないと判断する。

(4) 効能・効果について

追加国内第Ⅲ相試験においては、本剤、ACV（全身投与）又は VACV の使用経験のある患者が、試験の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性があるため除外されたことから、これらの患者に対する本剤の有効性及び安全性は確認されていない。機構は、これらの患者を本剤の投与対象とするか否かを検討するために、追加国内第Ⅲ相試験の当該除外基準に該当した 1 症例を含む帯状疱疹の既往歴のある患者に対する有効性及び安全性について説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

過去に帯状疱疹に罹患した患者の一覧

試験区分 症例番号	性別 年齢 体重	合併症	帯状 疱疹の 既往	本剤 1 日投与量 投与期間	有効性	完全痂皮化する までの日数	安全性
前期第Ⅱ相試験 整理番号：0204	女 25 歳 41kg	皮膚筋炎	2 年前	750mg×3 回 7 日間	有効	7 日*	全く問題 なし
後期第Ⅱ相試験 組番：13-1	女 27 歳 60kg	うつ病 不眠症 便秘 皮膚掻痒症 膿疱性痤瘡	10 年前	750mg×3 回 7 日間	著効	4 日*	全く問題 なし
後期第Ⅱ相試験 組番：29-4	女 71 歳 不明	狭心症 緑内障 白内障 顕微鏡的血尿	10 年前	750mg×3 回 7 日間	著効	14 日*、**	全く問題 なし
追加第Ⅲ相試験 症例番号：0196-001	女 75 歳 64kg	皮膚結節性 動脈周囲炎 逆流性食道炎 足部白癬 乾皮症	19 年前	500mg×3 回 7 日間	完全痂皮化日： 6 日後	6 日	副作用： 高血圧

*：追加第Ⅲ相試験で用いた病変部位が完全痂皮化した日の基準（紅斑、丘疹、小水疱、膿疱、びらん・潰瘍がすべて消失し、痂皮のみが観察された最初の観察日を完全痂皮化した日とする）をもとに、症例報告書に記載されている皮膚症状より新たに完全痂皮化日を判定し、完全痂皮化するまでの日数を算出。

**：7～13 日後まで来院がないため、その間の皮膚症状の観察所見がない。14 日後に来院があり、その時点の皮膚症状の観察所見から完全痂皮化日と判定。

機構は、再発性の帯状疱疹は、後天性免疫不全症候群等の免疫機能不全症例を除いて稀（Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed.）ではあるものの、初発・再発にかかわらず、帯状疱疹では後根神経節に潜伏している VZV が何らかの原因で再活性化し、皮膚病変を形成（Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed.）する病態には本質的な違いがないこと、国内臨床試験において、再発症例においても奏効例が認められていることを確認した。したがって、ACV 又は VACV 使用経験のある患者を本剤の投与対象から除外する必要はないと考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

(5) 用法・用量について

申請された用法・用量は「通常、成人にはファムシクロビルとして 1 回 500mg を 1 日 3 回経口投与する」である。また、重要な基本的注意として、「（1）本剤の投与は、発病初期に近いほど効果が期待できるので、発病早期（原則として皮疹出現後 5 日以内）に投与を開始することが望ましい。（2）本剤を 7 日間使用し、改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、他の治療に切り替えること。」とされている。

機構は、追加国内第Ⅲ相試験の結果を踏まえ、①追加国内第Ⅲ相試験結果は、皮疹発現から 72 時間以内に治験薬の投与が開始された症例での試験成績であることを明記する必要があること、②原則としては有害事象によって投与中止がなされない限り、7 日間の投与が望ましく、本剤を 7 日間使用し、改善の兆しが見られないか、又は悪化する場合には、他の治療に切り替えることを記載することにより、1 回 500mg 1 日 3 回投与の用法・用量を推奨用量とすることで差し支えないと判断した。

以上の機構の判断については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

1) 用法・用量について

国内後期第Ⅱ相試験における各群の有効率（95%信頼区間）は、75mg 群 81.0%（47/58 例、68.6-90.1%）、250mg 群 90.0%（54/60 例、79.5-96.2%）及び 750mg 群 92.2%（59/64 例、82.7-97.4%）であった。75mg 群を対照とした Dunnett の多重比較では、いずれの比較においても、有意差は認められなかった（75mg vs 250mg： $p=0.233$ 、75mg vs 750mg： $p=0.107$ ）。また、国内第Ⅲ相試験において、本剤 250mg 群の ACV 群に対する非劣性は認められなかった。機構は、追加国内第Ⅲ相試験における本剤の用量を 1 回 500mg とした理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

追加国内第Ⅲ相試験において本剤 1 回 500mg を用いた理由は、以下のとおりである。

- 国内第Ⅲ相試験の結果、ACV 群に対する相対的な効果が 1 回 250mg の用量では十分でない可能性があると考えたこと
- 推奨用量と考える 1 回 250mg、500mg 及び 750mg の範囲では有効性はほとんど同じであると考えられるが、個々の症状の推移を詳細に検討すると、疼痛の一部の検討結果では用量が高い方が若干、効果が高いことが推測されたこと
- 米国では、海外 008 試験のプラセボに対する有効性及び安全性が、1 回 500mg 及び 750mg で検討されたことを考慮し、1 回 500mg の用量で承認されたこと
- 海外承認用量は 1 回 250mg 又は 500mg であり、承認後の有効性及び安全性の情報の相互利用を考慮すると、1 回 750mg は適切でないと判断したこと
- 安全性の観点からは、いずれの用量を選択しても問題がないと判断したこと
- 海外 007 試験では、「病変部位の完全痂皮化までの日数」について、3 用量群（250mg、500mg、750mg）はいずれも ACV 群に劣らぬ結果であり、3 用量群間で大きな差は認められず、また、忍容性は良好であったこと
- 海外 008 試験では、「病変部位の完全痂皮化までの日数」について、2 用量群（500mg、750mg）はいずれもプラセボ群よりも早く痂皮化しており、2 用量群間では大きな違いが見られなかったこと、また、安全性についても本剤群とプラセボ群で差は認められなかったこと
- 日本人及び外国人での本剤の薬物動態試験結果から本薬の薬物動態は日本人と外国人に差がなく、いずれの人種においても 250mg から 750mg の投与量の範囲内で、薬物動態パラメータに線形性が認められること

また、申請者は、薬物動態の観点から、用法・用量について、以下のように説明した。シミュレーションの結果から、PCV の薬効発現に必要な感染細胞内の PCV-TP 濃度は、血漿中

PCV の薬物動態学的パラメータのうち、 $C_{\max}$ の影響はほとんど受けず、AUC に依存して変動することが確認され、PCV の薬効と相関する薬物動態学的パラメータは、血漿中 PCV の AUC であると考えられた。本剤経口投与時の「VZV 感染細胞内の PCV 三リン酸化体 (PCV-TP) の濃度推移」を血漿中濃度、感染細胞内での PCV-TP の生成速度及び消失速度から推定し、VZV 感染細胞における DNA 鎖伸張の阻害定数 (K_i 値) を比較した結果、本剤 1 回 500mg 1 日 3 回投与では、薬効を反映すると考えられる K_i 値に対する活性体である PCV-TP 濃度の比が 3.3 倍～5.1 倍と、ACV の臨床用法・用量投与時に想定される最高濃度の推移 (1.9～4.7 倍) に近い。しかしながら、本剤 1 回 250mg 1 日 3 回投与では 1.6 倍～2.6 倍と、ACV の最高濃度の推移の半分程度であることから、対照薬とした ACV と同程度以上の効果を確実に示すためには、本剤は 1 回 500mg 1 日 3 回投与が必要であると考えられた。また、VZV 感染細胞内の PCV-TP トラフ濃度が K_i 値と等しくなる用法・用量は 1 回 154mg 1 日 3 回投与であり、帯状疱疹に対して効果が期待できる PCV の 1 日あたりの AUC は $7.79\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 以上と推定され (下表参照)、この AUC をもとに本薬の薬物動態の個体間差を含めて考察すると、申請用法・用量である 1 回 500mg 1 日 3 回投与は適切と考えた。なお、本薬の効果発現には VZV 感染細胞内の PCV-TP 濃度の持続が重要であるが、非臨床での検討において、VZV 感染細胞からの PCV-TP の消失半減期は 9.1 時間と比較的長時間である結果が得られていること (ホ項、参照)、シミュレーションの結果から、本剤 1 回 500mg 1 日 3 回投与時の VZV 感染細胞内の PCV-TP 濃度は、 K_i 値を十分に上回る濃度で維持されることが推察されることがからも、今般の申請用法・用量は適切と考えられた。

本剤 1 日 3 回投与時の VZV 感染細胞内の PCV-TP トラフ濃度 (K_i 値との比) と
血漿中 PCV の AUC

1 回投与量	血漿中 PCV の AUC [[$\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$] /day] ^{a)}		VZV 感染細胞内の PCV-TP トラフ濃度に対する K_i 値との比
	平均値	標準偏差	
250mg	12.7	3.91	1.6
500mg	25.4	7.82	3.3
750mg	38.0	11.7	4.9
154mg ^{b)}	7.79		1.0

a) : 日本人の $\text{AUC}_{0-\infty}/D$ (16.9 ± 5.21 ($\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$) /mg (平均値 $\pm$ 標準偏差)) をもとに、薬物動態の線形性を仮定して算出

b) : VZV 感染細胞内の PCV-TP トラフ濃度に対する K_i 値との比が 1.0 となるように投与量及び血漿中 PCV の AUC を逆算

機構は、以下のように考える。当初の国内臨床試験及び海外臨床試験成績からは、本剤の推奨用量が 1 回 250mg、500mg 及び 750mg の範囲にあることは示唆されてはいるものの、追加国内第Ⅲ相試験開始時には日本人において、1 回 500mg を推奨用量として選択できるだけの十分な根拠は得られていなかったと考える。また、薬物動態の観点からの申請者の用法・用量に関する説明は、推察に基づくものであり、追加国内第Ⅲ相試験を実施する上で、日本人での用法・用量を本剤 1 回 500mg 1 日 3 回投与とする確たる根拠があったとまでは言えないと考える。しかしながら、その後追加実施された国内第Ⅲ相試験において、「病変部位が完全痂皮化するまでの日数」を指標とし、帯状疱疹に対する通常用量である 1 回 800mg 1 日 5 回 7 日間投与の ACV 群に対する非劣性が検証されたことから、本剤を 1 回 500mg 1 日 3 回投与した際の有効性は確認されていると考える。

2) 投与開始時期について

米国添付文書では、「皮疹発現から 72 時間以上たって投与を開始した場合の本剤の有効性についてのデータはない」との記載がなされている。带状疱疹発症後、早期に抗ヘルペス薬治療を開始することが薬効を評価するうえで重要であることから、追加国内第Ⅲ相試験では、本剤の海外での臨床試験（海外 007 試験及び海外 008 試験）でも皮疹の出現後 72 時間以内の患者を選択していることを理由に「带状疱疹による皮疹の出現後 72 時間以内に治験薬の投与が可能な患者」が選択基準の 1 つに挙げられている。機構は、本剤を開始する適切な時期について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本剤の作用はウイルス増殖を抑制することであることから、ウイルスの増殖が停止してから投与しても十分な効果が得られず、できる限りウイルス増殖の盛んな、発症早期の患者に適応されるべきと考える。带状疱疹の臨床所見として、新たな皮疹の拡大は 5 日ほど続く（ヘルペスウイルス感染症、臨床医薬研究協会 1996：204-212）とされており、この皮疹の拡大が認められる期間は、ウイルスが増殖しているものと推定され、抗ウイルス剤によるウイルス増殖抑制効果が期待できる期間と考えられる。本邦での臨床試験においては、例数は少ないものの、下表に示すとおり、72 時間を超えて 5 日後までに投与を開始した症例が 7 例あり、7 例中 6 例が有効以上と判定され、皮疹の発現後 5 日以内の症例での有効性が示唆されている。以上より、本剤を開始する適切な時期としては、皮疹発現後の早期（72 時間以内）に投与を開始することが重要ではあるが、带状疱疹の病態において遅くともウイルス増殖が活発と考えられる皮疹の発現後 5 日以内の投与開始が望ましいと考える。

本邦において皮疹出現後 72 時間を超えた症例の成績

試験	症例番号	1 回 投与量	皮疹出現後 日数	有効性 判定	安全性 判定
前期第Ⅱ相	整理番号：0503	750mg	3	著効	全く問題なし
後期第Ⅱ相	組番：2-4	250mg	5	有効	全く問題なし
	組番：11-2	750mg	4	著効	全く問題なし
	組番：14-9	750mg	5	やや有効	全く問題なし
第Ⅲ相	組番：4-4	250mg	4	有効	全く問題なし
	組番：18-1	250mg	3	有効	全く問題なし
	組番：23-7	250mg	4	有効	全く問題なし

機構は、本剤の添付文書において、米国添付文書と同様に「皮疹発現から 72 時間以上たって投与を開始した場合の本剤の有効性についてのデータはない」と注意喚起する必要性についての見解を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本剤の投与を開始する適切な時期は、発病早期に投与を開始することが重要ではあるが、带状疱疹の病態及び医療現場の実態から、ウイルス増殖が活発と考えられる皮疹の発現後 5 日以内の投与開始が望ましいと考える。また、本邦においては、症例数は少ないものの、皮疹の発現後 72 時間を超えて投与を開始された症例もあることから、「皮疹発現から 72 時間以上たって投与を開始した場合の本剤の有効性についてのデータはない」との記載はあてはまらず、米国添付文書と同様の注意喚起のための記載は必要ないものと判断した。

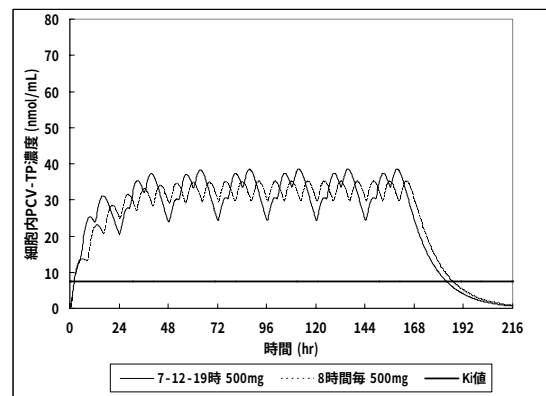
機構は、原則として皮疹出現後 5 日以内に投与することが望ましいとする根拠には乏しいと考える。しかしながら、VACV 及び ACV 製剤の添付文書と同様に、「本剤の投与は、発病初期に近いほど効果が期待できるので、早期に投与を開始すること。」との旨を注意喚起する必要があると考える。

3) 投与間隔について

機構は、投与間隔を 8 時間毎と規定する必要はないか、追加国内第Ⅲ相試験の状況を踏まえた見解を求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

追加国内第Ⅲ相試験では、対照薬である ACV 経口剤の用法が 1 日 5 回であったため、薬剤の 5 回の服薬時間帯を朝食後、昼食後、15 時、夕食後、就寝前と規定した。本試験においては、試験の品質管理を徹底したことにより、全体的に服薬不遵守件数は少なかったが、毎食後に比べ 15 時と就寝前の不遵守件数が比較的多い結果であった。このことから、患者の服薬の動機付けとして食事行動と結びつけることで安定した服薬が期待でき、逆に時間指定では服薬コンプライアンスが低下する可能性が示唆された。以上から、本剤の申請用法を 8 時間毎と規定するより、1 日 3 回経口投与とし、各患者の生活実態等にあわせて服薬指導することが適切であると判断した。

申請者はさらに、薬物動態の観点から、投与間隔を 5、7、12 時間間隔（食事時間を 7 時、12 時、19 時と仮定し設定）とした場合と 8 時間間隔とした場合とで、VZV 感染細胞内の PCV-TP 濃度推移に大きな違いは認められないと説明した（下図参照）。



本剤 1 回 500mg を 7、12、19 時（5 時間、7 時間、12 時間間隔）又は 8 時間毎に 1 日 3 回服用した際の VZV 感染細胞内 PCV-TP 濃度推移の推定。※初回服薬時が 0 時点とされた。

機構は、薬物動態の検討結果から、8 時間毎の服薬制限を設ける必要はないものとする申請者の回答は了承できるものと判断した。

4) 投与期間について

申請時における添付文書（案）の使用上の注意の項において、「本剤を 7 日間使用し、改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、他の治療に切り替えること」との記載がなされている。機構は、投与期間の設定根拠についての説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

帯状疱疹の臨床的な皮膚症状の経過において、皮疹の拡大が続く期間は一般的に 5 日間とされ（ヘルペスウイルス感染症 臨床医薬研究協会 1996; 204-212）、この期間はウイルスの増殖が盛んな時期と考えられる。皮膚症状の増悪及び神経の損傷を防ぐためには、本剤の投与期間が少なくとも 5 日間を満たすことが重要であると考ええる。また、非臨床試験で実施された、HSV-2 を用いたマウス性器感染モデルで、本薬と ACV の 5 日間飲水投与において、両剤は同様の抗ウイルス作用を示した。更に HSV-1 を用いたマウス皮膚感染モデルで、本薬 1 日 3 回 7 日間投与において、本薬は ACV より強い皮膚病変抑制作用を有することが示された。

これらの結果から、本剤の臨床試験における投与期間は、ACV の推奨期間（7 日間）と同じであれば、十分な臨床効果が期待できると考えた。

また、機構は、有害事象による中止以外で 7 日以前に投与を終了する場合や、8 日以上継続投与する場合の想定について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

臨床的に軽症の帯状疱疹では、治癒に至る期間が短い症例もある。このような症例では、7 日以前に疼痛が消失し、皮疹が全て痂皮化又は治癒していると医師が判断した場合、抗ウイルス剤の投与を終了することが想定される。一方、基礎疾患を有する患者や高齢の患者は、免疫機能低下を伴う可能性があり、経口抗ウイルス剤の使用においても、皮疹の改善が遅れ、投与開始 8 日後に小水疱が残存するなどの可能性が想定される。このような場合、皮疹の改善傾向がみられていれば医師の判断により 8 日以上投与を継続することが想定される。

機構は、以下のように考える。追加国内第Ⅲ相試験では、治験薬（被験薬及び対照薬）投与期間は 7 日間とされていたこと、及び本邦で実施された臨床試験において 1 回 500mg 1 日 3 回の用法・用量で 7 日間を超えて本剤を投与した経験はないことから、原則としては有害事象による投与中止がなされない限り、7 日間の投与が望ましいと考える。また、申請者の回答のように、8 日以上投与を継続する場合も想定できることは理解するものの、漫然と投与されることは回避する必要がある。

(6) 本薬に対する耐性 VZV 発現状況について

機構は、国内外における本薬の耐性ウイルスの発現状況についての最新の知見を説明するよう求めたところ、申請者は 1950 年～2007 年 7 月 28 日までの論文を MEDLINE で検索した結果として、以下のように回答した。

本薬の代謝活性体である PCV を含め、本薬の耐性ウイルスの発現状況に関する報告は 2 報あり（Arch. Virol. 2003; 148: 1757-1769, J. Infect. Dis. 2005; 192: 156-161）、いずれも耐性ウイルスは HSV であった。HSV においては、本薬の耐性ウイルス発現状況は類薬の ACV（Clin. Microbiol. Rev. 2003; 16: 114-128）と同様と考えられる。VZV については、現在までに本薬の耐性ウイルス発現に関する試験成績の報告はなく、本薬の VZV に対する耐性発現状況の詳細については不明である。

機構は、本薬への耐性ウイルスの発現状況については、製造販売後も引き続き情報収集する必要があると考える。

(7) 小児について

機構は、本剤の小児における開発予定についての説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本剤の小児における開発は、海外において、小児（1 歳～12 歳）の VZV 及び HSV 感染症、並びに新生児（1 歳未満）の HSV 感染症に対する安全性、忍容性及び薬物動態の検討が実施されている段階であり、未だ承認には至っていない。国内においては、今回申請した本剤の剤形は直径が約 10mm の円形錠であり、新生児及び小児が服用するには大型であるため、小型の剤形又は粒剤の開発が必要となる。また、帯状疱疹における国内の小児の患者数は、帯状疱疹患者全体（50000 人）の 2%（1000 人）であると推計されている〔厚生労働省統計表データベースの患者調査（平成 17 年 10 月）〕ことから、小児の帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の

実施は容易ではないと考える。本剤の小児における開発を早急に行う必要性は低いと考えるが、国内における医療現場の状況及び海外での開発状況を考慮しつつ、今後とも小児及び新生児における開発については、検討していきたい。

機構は、国内における医療現場の状況及び需要を考慮しつつ、本邦における開発を検討することが望ましいと考えることから、申請者の見解を了承した。

(8) 製造販売後の検討事項について

1) 製造販売後の調査について

申請者は、製造販売後調査において、腎機能障害患者への投与、及び精神神経系障害の副作用を重点調査項目として、未知の副作用や、使用実態下における副作用の発現状況及び安全性・有効性に影響を与える要因を把握することを目的とした調査を実施すると説明している。

機構は、未知の副作用（特に重要な副作用について）について調査するとの点について異論はないものの、これまでに得られているデータにおいて不足している日本人腎機能障害患者に対する有効性及び安全性の情報や、本剤の投与期間、前治療（ACV、VACV）無効例に対する有効性及び安全性に関する情報、更に精神神経系症状発現に関する情報については積極的に収集すべきであると考えている。また、抗微生物薬については、使用量の増大と共に感受性低下が認められることから、本薬に対する耐性獲得等についても継続的に情報を収集する必要があると考える。これらの機構の見解及びその他、製造販売後に検討すべき事項については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。

(9) 販売名について

機構は、平成 17 年 10 月 17 日 事務連絡 「新規承認医薬品名称類似回避フローチャートの改訂」の通知を参照にして、本品目と名称が類似する医薬品がないか検討し、必要に応じて販売名を変更するよう求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

本品目については、平成 15 年 4 月 22 日付で、旭化成株式会社（現 旭化成ファーマ株式会社）が販売名を「ファンビル錠 250mg」として医薬品輸入承認を申請した。しかしながら、平成 17 年 10 月 17 日 事務連絡 「新規承認医薬品名称類似回避フローチャートの改訂」の通知を踏まえて検討したところ、複数の類似名称医薬品が存在したことから、以下の通り販売名を変更する必要があると判断した。なお、変更後の販売名は、当該通知のフローチャートにより「変更不要」であることを確認している。

【変更前】 ファンビル錠 250mg

【変更後】 ファムビル錠 250mg

機構は、申請者の回答を了承した。

3. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題はなく、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（評価資料ト-追 1）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の医療機関において、被験者の選定に関する治験実施計画書からの逸脱（以上、治験実施医療機関）、治験の実施中に得られた副作用情報等が直ちに治験責任医師及び医療機関の長へ通知されていない事例（以上、治験依頼者）が認められたが、大きな問題は認められなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上のような審査の結果、本剤の帯状疱疹に対する有効性及び安全性は確認され、帯状疱疹を効能・効果として本剤を承認して差し支えないと判断した。なお、本剤は、国内臨床試験において、精神神経系障害が認められており、既に海外において使用の実績があり、既知の副作用ではあるものの、製造販売後調査において注意深く情報を収集すべきであると考ええる。

また、下記の点については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したい。

- 本剤の有効性及び安全性に対する機構の判断について
- ACV 又は VACV による治療経験を有する患者も本剤の投与対象とすること
- 本剤の推奨用法・用量（1 回 500mg 1 日 3 回）及び、本剤の投与開始時期・期間について
- 製造販売後の検討事項及び検討内容について

審査報告 (2)

平成 20 年 2 月 12 日

1. 申請品目

[販 売 名] 原体：ファムシクロビル
製剤：ファムビル錠 250mg
[一 般 名] ファムシクロビル
[申 請 者] 旭化成株式会社（現、旭化成ファーマ株式会社）
[申請年月日] 平成 15 年 4 月 22 日（医薬品輸入承認申請）

2. 審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、審査報告（1）をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

(1) 有効性について

機構は、追加国内第Ⅲ相試験において主要評価項目として設定された「病変部位が完全痂皮化するまでの日数」は、海外第Ⅲ相試験（海外 007 試験及び海外 008 試験）でも使用された評価項目であり、医師の判定にバラツキが生じにくく、客観性の高い評価指標であるとする申請者の回答は了承できると判断した。また、追加国内第Ⅲ相試験の結果、本剤群の ACV 群に対するハザード比（95%信頼区間）が 1.080（0.888～1.312）で、信頼区間の下限が本試験開始前に設定した非劣性限界である 0.87 を上回ったことから、本剤 500mg 群の ACV 群に対する非劣性が検証され、本剤の有効性が示されたと判断した。さらに、本剤と ACV の PHN（帯状疱疹後神経痛：Post Herpetic Neuralgia）に対する効果は大きく異ならないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。さらに、専門委員からは、PHN に対する効果について、製造販売後も引き続き情報を収集するべきとの意見が出された。

機構は、製造販売後においても PHN に対する情報を引き続き収集するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

(2) 安全性について

追加国内第Ⅲ相試験において、副作用は、試験観察期間中 [本剤群 26/233 例（11.2%）、ACV 群 36/238 例（15.1%）、以下同順]、開始日～15 日後までの期間 [25/233 例（10.7%）、36/238 例（15.1%）]、投与期間中 [22/233 例（9.4%）、35/238 例（14.7%）] のいずれの期間においても本剤群と ACV 群の間で発現率に大きな差異は認められていないこと、また、重篤な副作用は、両群ともに発現していないことから、機構は、本剤の安全性については、ACV に特段劣るものではないと判断した。しかしながら、国内第Ⅲ相臨床試験において、精神神経系障害が本剤群のみに認められていることから、本事象については、十分な注意喚起を実施すると共に引き続き情報収集し、その発現リスク等について情報収集する必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(3) 本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、ACV 治療抵抗例における本剤の有効例の報告例があることは確認したが、有効性が明確になっているとは判断できないため、ACV 治療抵抗例に対して本剤の使用を推奨することはできないと判断した。また、追加国内第Ⅲ相試験においては、本剤、ACV（全身投与）又は VACV の使用経験のある患者が、試験の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性があるため除外されているものの、初発・再発にかかわらず、VZV が関与する病態には本質的な違いがないこと、国内臨床試験において、再発症例においても奏効例が認められていることから、ACV 又は VACV 使用経験のある患者を本剤の投与対象から除外する必要はないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。加えて、専門委員からは、免疫機能低下患者に対する開発等については、今後検討するべきであるとの意見が出された。

機構は、免疫機能低下患者に対する今後の開発予定を説明するよう求めたところ、申請者は、臨床現場の要望などの調査結果等を考慮し、適応取得を検討していく予定であると回答した。

機構は、これを了承した。

(4) 用法・用量について

機構は、申請者が薬物動態の観点から行なった用法・用量（1 回 500mg 1 日 3 回投与）に関する説明は、推察に基づくものであり、また、当初の国内臨床試験及び海外臨床試験成績から、追加で国内第Ⅲ相試験を開始する際に、日本人での用法・用量として本剤 1 回 500mg 1 日 3 回投与を選択する確たる根拠があったとは言えないと考えた。しかしながら、追加国内第Ⅲ相試験において、「病変部位が完全痂皮化するまでの日数」を主要評価項目とし、带状疱疹に対する通常用量である 1 回 800mg 1 日 5 回 7 日間投与の ACV 群に対する非劣性が検証されたことから、本剤を 1 回 500mg 1 日 3 回投与した際の有効性は確認されたと判断した。

また、本剤の投与開始時期については、原則として皮疹出現後 5 日以内に投与することが望ましいとする申請者の主張は根拠が乏しいと考えたが、VACV 及び ACV 製剤の添付文書と同様に、「本剤の投与は、発病初期に近いほど効果が期待できるので、早期に投与を開始すること。」との旨を注意喚起する必要があると判断した。

さらに、投与間隔に関しては、本剤の薬物動態試験成績から投与間隔は VZV 感染細胞内の PCV-TP 濃度に影響しないと考え、8 時間毎の服薬制限を設ける必要はなく、類薬である VACV 製剤（バラシクロビル*錠 500 及びバラシクロビル*顆粒 50%）の添付文書（「通常、成人にはバラシクロビルとして 1 回 1000mg を 1 日 3 回経口投与する。」）と同様に、「1 日 3 回」との記載が適切であると判断した。加えて、投与期間に関しては、追加国内第Ⅲ相試験では、治験薬投与期間が 7 日間とされていたこと、及び本邦で実施された臨床試験において 1 回 500mg 1 日 3 回の用法・用量で 7 日間を超えて本剤を投与した経験はないことから、原則としては有害事象による投与中止がなされない限り、7 日間の投与が望ましく、漫然と長期間投与されることは回避する必要があると考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から、軽症の場合や改善が早期に認められた場合には、一般臨床上は 7 日未満の投与もあり得るとの意見が出された。機構は、提出されている試験成

績及び専門委員の意見も踏まえ、ACV との非劣性が検証されているのは 7 日間投与においてであること、7 日間を超える投与については有効性・安全性とも確認されていない旨を適切に情報提供する必要があると判断した。

また、投与開始時期については、皮疹出現後 5 日以内に投与することが望ましいとする根拠は乏しいと機構は考えるものの、専門委員からの意見、並びに国内臨床試験では、皮疹出現後 72 時間を超えた症例において有効性が認められていること、及びウイルス増殖は皮疹出現後 5 日程度まで認められるという疾患特性を踏まえ、類薬である ACV 製剤や VACV 製剤同様「原則として皮疹出現後 5 日以内に投与を開始することが望ましい」との情報提供をすることが適切であると機構は判断した。

以上より、本剤の用法・用量は「通常、成人にはファムシクロビルとして 1 回 500mg を 1 日 3 回経口投与する。」とし、添付文書の重要な基本的注意の項に「本剤の投与は、発病初期に近いほど効果が期待できるので、発症早期（原則として皮疹出現後 5 日以内）に投与を開始することが望ましい。」、及び「本剤を 7 日間使用し、改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、他の治療に切り替えること。」の旨を記載し、情報提供することが適切であると判断した。

(5) 製造販売後調査について

機構は、審査報告書 (1) での議論を踏まえ、これまでに得られているデータにおいて不足している日本人腎機能障害患者に対する有効性及び安全性の情報や、本剤の投与期間、前治療 (ACV、VACV) 無効例に対する有効性及び安全性に関する情報、更に精神神経系症状発現に関する情報、本薬に対する耐性獲得についても継続的に情報を収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。さらに、専門委員からは、前述のように ((1) 有効性の項、参照)、PHN の長期経過についての情報収集が必要との意見が出された。

機構は、以上を踏まえ、申請者に製造販売後調査計画を作成するよう求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

国内第Ⅲ相試験においては、対照薬 (ACV) 投与群では発現がなく本剤投与群のみに認められた精神神経系障害、投与例数が少なくかつ排泄遅延による濃度上昇のリスクが考えられる腎機能障害患者に関する情報を積極的に収集することを目的とした使用成績調査の実施を計画している。耐性化についても国内外を含め、情報を収集する予定である。

機構は、製造販売後調査については、製造販売後可及的速やかに開始すること、及び PHN の長期経過について情報収集することを指示し、申請者はこれを了承した。

3. 審査報告 (1) の追記

審査報告書 (1) <機構における審査の概略> (2) 安全性について 2) 精神神経症状についての項で、照会中であった 1 例 1 件の錯乱が報告されたオーストラリアにおける Patient Support Program の詳細について、申請者から、2006 年 2 月 1 日～2007 年 7 月に実施された、オーストラリアの全ての本剤使用患者を対象とした患者からの電話によるヘルペス感染症に関する問い合わせに回答、助言する支援プログラムであり、母数は不明であるとの回答がなされた。

4. 総合評価

機構は、以上のような審査の結果、本剤の带状疱疹に対する有効性・安全性は確認されたと判断し、下記の効能・効果、用法・用量にて承認して差し支えないと判断した。また、class effectの可能性もある精神神経系障害については、国内第Ⅲ相試験結果より類薬に比しその発現頻度が高い可能性もあり、適切な注意喚起と情報収集、必要に応じ速やかな対策を講ずることが出来るよう体制を整える必要があると考える。

なお、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品又は特定生物由来製品にも該当しないと判断する。

【効能・効果】 带状疱疹

【用法・用量】 通常、成人にはファムシクロビルとして 1 回 500mg を 1 日 3 回経口投与する。

5. 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1) の下記の点について、申請者の訂正並びに機構の記載ミスが認められたが、下記の訂正 (記載ミス) によっても、審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

審査報告 (1) 該当箇所	現行	訂正後
ホ、薬理作用に関する資料 (2) <i>in vivo</i> 試験 2) i) 皮膚病変に対する作用の項、1 行目	1 × 10 ⁵ PFU の HSV-1 実験室株 (7401H 株) を BALB/c マウスの <u>腹内</u> に接種し・・・	1 × 10 ⁵ PFU の HSV-1 実験室株 (7401H 株) を BALB/c マウスの <u>腹部</u> に接種し・・・
ホ、薬理作用に関する資料<機構における審査の概略> 下から 7 行目	・・・にも関わらず (<機構における審査の概略> <u>P21</u>)、・・・	・・・にも関わらず (<機構における審査の概略> <u>P25</u>)、・・・
ト、臨床試験の試験成績に関する資料 <機構における審査の概略> (5) 用法・用量についての項、1 行目	<u>申請された</u> 用法・用量は・・・	<u>申請者が提示した</u> 用法・用量は・・・