

審議結果報告書

平成 25 年 2 月 14 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] 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24年1月31日

[審 議 結 果]

平成 25 年 1 月 31 日に開催された医薬品第二部会において、本一部変更承認申請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、再審査期間は 4 年とするとされた。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
10	脚注 18	<p>本試験では複数の病型の患者を対象とすること、参考とした試験では本試験と異なる用量を用いていることを考慮し、<u>非劣性マージンはハザード比の 95%信頼区間の上限値である 0.58 と比較してより保守的な値を設定すべきと判断され、VACV に対するプラセボの対数ハザード比の大きさが、上記ハザード比の上限値の対数の 1/2 となるように求めたハザード比である 0.76 が非劣性マージンとして設定された</u> $(1/(\exp(\log(1.72)/2)))$。 <u>なお、シミュレーションの結果からハザード比が 0.76 であれば治癒までの日数の中央値は1日以上劣らない。</u></p>	<p>本試験では複数の病型の患者を対象とすること、参考とした試験では本試験と異なる用量を用いていることを考慮し、<u>非劣性マージンはより厳しく設定すべきと判断され、VACV に対するプラセボの対数ハザード比の大きさが、上記ハザード比の上限値の対数の 1/2 となるように求めたハザード比である 0.76 が非劣性マージンとして設定された</u> $(1/(\exp(\log(1.72)/2)))$。</p>

13	3	対照薬を VACV とすることは <u>適切と考える</u> こと	対照薬を VACV とすることは <u>受け入れ可能と考えられる</u> こと
----	---	-----------------------------------	---

(下線部変更)

審査報告書

平成 25 年 1 月 21 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]	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 24 年 1 月 31 日
[剤 形 ・ 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 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 25 年 1 月 21 日

[販 売 名] 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 24 年 1 月 31 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の単純疱疹に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本邦における単純ヘルペスウイルス（HSV）の耐性獲得状況、腎機能が低下した単純疱疹患者における本剤の有効性及び安全性等については、製造販売後に検討することが必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 単純疱疹
 帯状疱疹

(下線部追加)

[用法・用量] 単純疱疹
 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。

帯状疱疹

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。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 24 年 12 月 18 日

I. 申請品目

[販 売 名] 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 24 年 1 月 31 日
[剤形・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

(下線部追加)

[申請時用法・用量] 単純疱疹
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。

帯状疱疹

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。

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能、新用量に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」のうち、薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。また、薬理試験成績については、「帯状疱疹」の効能・効果に係る承認申請時（平成 20 年 4 月 16 日付承認）の申請資料として試験成績が提出されており、本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

1. 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

本剤は、ファムシクロビル（FCV）を有効成分とする経口抗ウイルス薬である。

FCV 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化合物であり、体内吸収後にペンシクロビル（PCV）に代謝される。PCV は、単純ヘルペスウイルス（herpes simplex virus : HSV）及び水痘・帯状疱疹ウイルス（varicella-zoster virus : VZV）感染細胞において、ウイルス由来のチミジンキナーゼにより一リン酸化体に変換された後、宿主細胞のチミジンキナーゼにより三リン酸化体（PCV 三リン酸化体 : PCV-TP）となり、ウイルスの DNA 合成における DNA ポリメラーゼ活性を阻害、又は DNA 鎖に取り込まれてその伸長を阻害することにより、抗ウイルス作用を示すとされている。PCV は、HSV 及び VZV の増殖抑制作用を示すものの、服薬時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 FCV が合成され、経口抗ウイルス薬として開発された。

本邦では、19 年 月に 社が「単純疱疹」及び「帯状疱疹」を効能・効果として本剤の承認申請が行われたが、両適応症ともに第Ⅲ相比較試験で対照薬のアシクロビル（ACV）との非劣性が検証されなかったことから、本剤の有効性を評価することは困難であると

判断された。その後、旭化成ファーマ株式会社が申請会社となり、「帯状疱疹」を対象とした追加第Ⅲ相臨床試験が2004年より実施され、本剤のACVに対する非劣性が検証されたことから、効能・効果を「帯状疱疹」に変更し、2008年4月に承認されている。

今般、単純疱疹患者を対象とした追加第Ⅲ相比較試験が実施され、本剤の「単純疱疹」に対する有効性及び安全性が示されたことから、承認事項一部変更承認申請が行われた。

海外では、1993年12月に英国で最初に「帯状疱疹」の適応症で承認され、「単純疱疹」については1995年4月に英国で再発型性器ヘルペスの適応症で承認されて以来、2012年11月時点で、米国及び英国等53カ国において、再発型口唇ヘルペス、初発型及び再発型性器ヘルペス、性器ヘルペスの再発抑制、帯状疱疹の適応症で承認されている。

2. 品質に関する資料

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概要>

単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)及び単純ヘルペスウイルス2型(HSV-2)に対する効力を裏付ける試験は、「帯状疱疹」の効能・効果に係る承認申請時(平成20年4月16日付承認)の申請資料として試験成績が提出されており、本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

機構は、本申請に際し、新たな試験成績は提出されていないが、FCV(本薬)の薬理作用について以下の点を検討した。

(1) 本薬の抗ウイルス活性について

「帯状疱疹」の効能・効果に係る承認申請時(平成20年4月16日付承認)の申請資料として、以下の資料が提出されている。

実験室株のHSV-1(HFEM株)及びHSV-2(MS株)に対するPCV及びACVの抗ウイルス活性について、HSV-1における IC_{50} (50%阻害濃度)はそれぞれ0.5及び0.3($\mu\text{g/mL}$)であり、HSV-2における IC_{50} (MRC-5細胞を用いたプラーク減少法)はそれぞれ0.8及び0.4($\mu\text{g/mL}$)であった。

また、国内臨床分離株のHSV-1及びHSV-2に対するPCV及びACVの抗ウイルス活性について、HSV-1における IC_{50} (MRC-5細胞を用いたプラーク減少法)はそれぞれ 0.4 ± 0.2 及び 0.2 ± 0.1 ($\mu\text{g/mL}$)、HSV-2における IC_{50} はそれぞれ 1.5 ± 0.3 及び 0.3 ± 0.1 ($\mu\text{g/mL}$)であった。

機構は、最近のHSV-1及びHSV-2の国内臨床分離株におけるPCV及びACVの抗ウイルス活性について、公表文献等から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

20■■～20■■年に実施された追加第Ⅲ相比較試験(M521101-01試験)で同定されたHSV-1及びHSV-2の国内臨床分離株(各15株)に対するPCV及びACVの抗ウイルス活性(IC_{50})について、MRC-5

細胞を用いたプラーク減少法により測定した結果は、下表のとおりであった¹⁾。

表 国内追加第Ⅲ相比較試験 (M521101-01 試験) で得られた HSV-1 及び HSV-2 に対する PCV 及び ACV の IC₅₀

ウイルス	IC ₅₀ (µg/mL)	
	PCV	ACV
HSV-1	0.027 ± 0.011 (0.0090, 0.0402)	0.018 ± 0.008 (0.0050, 0.0310)
HSV-2	0.048 ± 0.014 (0.0266, 0.0665)	0.026 ± 0.007 (0.0099, 0.0342)

平均値 ± 標準偏差 (範囲)

また、国内公表文献を調査した結果、HSV-1 及び HSV-2 に対する ACV の IC₅₀ は、それぞれ 0.02～0.34µg/mL 及び 0.03～0.32µg/mL であった²⁾。

したがって、「帯状疱疹」の効能・効果に係る承認申請時 (平成 20 年 4 月 16 日付承認) 及び最近の HSV-1 及び HSV-2 の国内臨床分離株に対する PCV の抗ウイルス活性に大きな差異はないと考える。

機構は、HSV-1 及び HSV-2 の感染細胞内における PCV の活性代謝物 (PCV-TP) の半減期がそれぞれ 10 及び 20 時間であり、PCV の IC₅₀ もそれぞれ 0.4～0.6 及び 1.1～2.4µg/mL と差異が認められること³⁾ から、これらの差異が本剤の薬効に影響を及ぼす可能性について説明した上で、HSV の亜型によらず、同一の用法・用量を用いることが適切であるのか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

申請用法・用量である本剤 1 回 250mg を 1 日 3 回経口投与時の PCV の推定血漿中濃度推移⁴⁾ より推定される最高血漿中濃度が 1.45 ± 0.36µg/mL であり、IC₅₀ との関係から、当該用法・用量では HSV-2 に対して抗ウイルス活性を示す PCV の血漿中濃度を維持できないと推定される。

しかしながら、本剤の申請用法・用量における、HSV-1 及び HSV-2 の感染細胞内で生成される活性代謝物 PCV-TP のウイルス感染細胞内での推定濃度⁵⁾ を算出し、HSV-1 及び HSV-2 のウイルス DNA ポリメラーゼ (DNA pol) に対する PCV-TP の阻害定数 (Ki 値) (それぞれ 8.5 及び 5.8µmol/L) を基に、定常状態の PCV-TP 濃度と Ki 値との比を算出した。その結果、定常状態における PCV-TP の感染細胞内のトラフ濃度 (HSV-1 : 116µmol/L、HSV-2 : 228µmol/L) は、いずれの亜型感染細胞内においても、Ki 値を十分上回る濃度 (HSV-1 : 14 倍以上、HSV-2 : 39 倍以上) が維持されることから、亜型により本剤の薬効に影響が生じる可能性は少ないと考え、HSV の亜型によらず本剤を同一用法・用量で用いることに問題はないと考える。

機構は、以下のとおり考える。

申請者の回答から、最近の HSV-1 及び HSV-2 の国内臨床分離株に対する PCV の抗ウイルス活性の低下は認められていないことを確認し、これまでに提出された資料から HSV-1 及び HSV-2 に対する本薬の抗ウイルス効果は期待できると考える。

また、PCV-TP の感染細胞内濃度は推測値ではあるものの、本薬は活性代謝物である PCV-TP に変

1) [redacted], 単純ヘルペスウイルス臨床分離株に対する Penciclovir の感受性試験 最終報告書, [redacted] 大学大学院 [redacted] 分野, 20 [redacted]

2) 尾上智彦他, 日皮会誌, 120: 751, 2010, Katsumata K et al, *Molecules*, 16: 7210-7223, 2011

3) ファムビル錠 250mg 「帯状疱疹」の効能・効果に係る承認申請資料概要 (平成 20 年 4 月 16 日付承認)

4) 日本人健康成人男性に本剤 750mg を 1 日 3 回反復経口投与時の薬物動態パラメータ [ファムビル錠 250mg 「帯状疱疹」の効能・効果に係る承認申請資料概要 (平成 20 年 4 月 16 日付承認)] から算出された。

5) HSV-1 感染細胞及び HSV-2 感染細胞における PCV-TP 生成速度及び半減期に基づき、PCV-TP への代謝クリアランス及び PCV-TP の消失クリアランスが算出され、本剤 250mg を 1 日 3 回反復経口投与時の推定血漿中濃度、代謝クリアランス、消失クリアランスを用いて、感染細胞内 PCV-TP 濃度が算出された。

換されウイルス感染細胞内において作用することから、推定 PCV-TP 値と Ki 値を比較し、申請用法・用量でいずれの亜型に対しても有効性が期待できるとの考え方については理解できるものとする。

なお、HSV-1 及び HSV-2 が原因となる単純疱疹に対する臨床的な有効性は、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える（「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (1) 有効性について、4) ウイルス学的効果について」の項参照）。

(2) 耐性化の検討について

機構は、HSV-1 及び HSV-2 の PCV に対する耐性について、国内外の最新の情報を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外における PCV 耐性ウイルスの発現状況について文献を調査した結果、1990 年代から 2003 年の臨床分離株では、PCV 耐性ウイルスの発現頻度は、HSV-1 及び HSV-2 のいずれにおいても 0.5%未満を維持していた⁶⁾。

さらに、HSV-1 及び HSV-2 の各 ACV 耐性株に対する PCV の抗ウイルス活性について、国内外の文献を調査した結果、海外で 1999～2010 年に臨床分離された ACV 耐性株 (HSV-1 及び HSV-2) は PCV に対しても耐性を示していた⁷⁾。いずれの耐性株においてもウイルスチミジンキナーゼ (TK) あるいは DNA pol のいずれか又は両方に変異を生じており、これらの変異株に対する PCV 及び ACV の抗ウイルス活性は下表のとおりであった。なお、新たな変異部位も同定されていたが、ACV 及び PCV に対する耐性との関連は不明であった。

表 HSV-1 又は HSV-2 変異株に対する PCV 及び ACV の抗ウイルス活性

ウイルス	報告年	Strain	株数	宿主細胞	IC ₅₀ (µg/mL)	
					PCV	ACV
HSV-1	2011 ^{a)}	Control	-	Wi38 又は Vero76	0.08	0.15
		TK 変異	28	Wi38 又は Vero76	1.3～>8.0	>8.0
		DNApol 変異	2	Wi38 又は Vero76	>8.0	>8.0
		TK/DNApol 変異	2	Wi38 又は Vero76	>8.0	>8.0
	2010 ^{b)}	Control	-	HELFL 又は Vero76	0.3	0.5
		TK 変異	13	HELFL 又は Vero76	2.3～>8.0	5.8～>8.0
HSV-2	2011 ^{a)}	Control	-	Wi38 又は Vero76	0.08	0.31
		TK 変異	3	Wi38 又は Vero76	>8.0	>8.0
		TK/DNApol 変異	1	Wi38 又は Vero76	>8.0	>8.0
	2010 ^{b)}	Control	-	HELFL 又は Vero76	0.4	0.4
		TK 変異	4	HELFL 又は Vero76	2.7～>8.0	4.1～>8.0

a: Sauerbrei A et al, *Antivir Ther*, 16: 1297-1308, 2011、HSV-1 実験室株 (MacIntyre, ATCC No.VR-539) 及び HSV-2 実験室株 (MS, ATCC No.VR-540) が ACV 感受性の control として用いられた。

b: Sauerbrei A et al, *Antiviral Res*, 86:246-252, 2010、2008 年に HSV 再感染患者から分離された ACV 感受性 HSV-1 臨床分離株及び実験室株 (HSV-1:Kupka, Mac Intyre 及び KOS、HSV-2:MS 及び G) が ACV 感受性の control として用いられた。

また、国内における PCV 耐性に関する情報は得られていないが、類薬である ACV 耐性に関する情報について文献調査した結果、1977～1996 年の 20 年間で再発性器ヘルペス患者における ACV 耐性ウイルス発現頻度に変化が認められないこと⁸⁾、性器ヘルペスに対する再発抑制療法としての ACV の長期 (1～9 年) 投与により、投与前後で、HSV-1 及び HSV-2 のいずれにおいても ACV 耐性ウイルス発現頻度に変化は認められないと報告されている⁹⁾。

⁶⁾ Piret J et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 55: 459-472, 2011、Cunningham A et al, *J Clin Virol*, 53: 6-11, 2012

⁷⁾ Sauerbrei A et al, *Antivir Ther*, 16: 1297-1308, 2011、Sauerbrei A et al, *Antiviral Res*, 86:246-252, 2010

⁸⁾ Hasegawa T, *J Med Virol*, 63: 57-63, 2001

⁹⁾ Honda M et al, *Antivir Chem Chemother*, 12: 233-239, 2001

機構は、HSV-1 及び HSV-2 について、追加第Ⅲ相比較試験（M521101-01 試験）で同定された HSV-1 及び HSV-2 の国内臨床分離株（各 15 株）に対する PCV 及び ACV の IC₅₀（平均値）は 0.018～0.048µg/mL であることから、「帯状疱疹」の効能・効果に係る承認申請時（平成 20 年 4 月 16 日付承認）からの感受性低下の特段の懸念はないと考える。しかしながら、最近の耐性ウイルスの発現状況については十分な情報は得られていないことを踏まえ、製造販売後には、HSV-1 及び HSV-2 の PCV 及び ACV に対する耐性ウイルスの発現状況について情報収集し、ACV 耐性株は PCV に対しても交差耐性を示すと考えられることと共に適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

（iii）毒性試験成績の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

（ii）臨床薬理試験成績の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際して、評価資料として、日本人単純疱疹感染症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 2 試験（BRL42810/071 試験及び BRL42810/039 試験）、国内第Ⅲ相試験 3 試験（BRL42810/055 試験、M521101-01 試験及び BRL42810/054 試験）の計 5 試験の成績が提出された。

（1）第Ⅱ相試験

1) 国内前期第Ⅱ相試験（5.3.5.2-1：BRL42810/039 試験<1991 年 5 月～1992 年 3 月>）

日本人単純疱疹患者¹⁰⁾（目標症例数 80 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした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 500mg 1 日 2 回（BID）を経口投与することと設定され、投与期間は 5 日間と設定された。

総投与症例数 43 例¹¹⁾のうち、4 例（同一患者の 2 度目の組み入れ、対象外疾患、併用禁止薬使用、初診以降来院せず各 1 例）を除く 39 例が、安全性解析対象集団及び有効性解析集団とされた。

¹⁰⁾ 16 歳以上の単純ヘルペスウイルスに起因する疾患（初発型性器ヘルペス、初発型口唇・顔面ヘルペス、カポジ水痘様発疹症、再発型性器ヘルペス、再発型口唇・顔面ヘルペス、殿部ヘルペス、ヘルペス性ひょう疽、その他の皮膚単純ヘルペス）で、抗ウイルス薬による治療が必要と考えられた患者。薬効を判定しうる程度の可能な限り発症早期の患者が組み入れられた。

¹¹⁾ 単純疱疹の疾患のほぼ全種類に対して投与されており、前期第Ⅱ相試験として本剤の有効性及び安全性は十分に検討され得るとの治験総括医師の判断で、目標例数のほぼ半数の組み入れが終了した時点で、試験が終了された。

有効性の主要評価項目である投与終了時の有効率¹²⁾は87.2% (34/39例)であった。

安全性について、副作用¹³⁾は認められなかった。臨床検査値異常変動は、3例(白血球数減少、好中球百分率増加/リンパ球百分率減少及び血小板数増加/尿中タンパク陽性各1例)に認められ、因果関係が否定されなかったのは血小板数増加/尿中タンパク陽性1例であった。

中止に至った副作用、死亡及び重篤な副作用は認められなかった。

2) 国内後期第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1 : BRL42810/071 試験<1992年9月~1993年10月>)

日本人単純疱疹患者¹⁴⁾ [目標症例数150例(各群50例)]を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内60施設で実施された。

用法・用量は、125mg群では本剤125mgを1日3回(TID)、250mg群では250mgをTID、500mg群では500mgをTIDにて経口投与することと設定され、投与期間は5日間と設定された。

総投与症例数161例(125mg群53例、250mg群54例、500mg群54例)のうち、対象外疾患3例(各用量群1例)、患者希望による中止5例(125mg群2例、250mg群3例)、観察不良6例(125mg群3例、250mg群2例、500mg群1例)、初診時以降の来院なし5例(125mg群2例、250mg群1例、500mg群2例)、軽症例14例(125mg群3例、250mg群3例、500mg群8例)及び重症のため主治医により中止された1例(125mg群)を除く127例(125mg群41例、250mg群44例、500mg群42例)が、安全性解析対象集団及び有効性解析集団とされた。

有効性の主要評価項目である投与終了時の有効率¹²⁾は、125mg群78.0%(32/41例)、250mg群93.2%(41/44例)、500mg群88.1%(37/42例)であり、統計学的な有意差は認められなかった(p=0.498、Kruskal-Wallis検定)。

安全性について、副作用¹³⁾は、125mg群1例(せん妄)、250mg群1例(倦怠感)、500mg群2例(頭痛及び口内炎)であった。そのうち因果関係が否定されなかったのは、125mg群1例(せん妄)、250mg群1例(倦怠感)であった。臨床検査値異常変動は125mg群で3例[好酸球百分率増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)増加及び総タンパク減少各1例(重複含む)]、250mg群で4例[尿中赤血球2例、好酸球百分率増加、赤血球数減少、ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少各1例(重複含む)]、500mg群で8例[白血球数増加、ALT増加、血中乳酸脱水素酵素(LDH)増加各2例、赤血球数減少、好酸球百分率増加及び尿中タンパク陽性各1例(重複含む)]に認められ、そのうち因果関係が否定されなかったのは、125mg群2例[AST増加、ALT増加及び好酸球百分率増加各1例(重複含む)]、250mg群2例(好酸球百分率増加及び尿中赤血球各1例)、500mg群4例(LDH増加、尿中タンパク陽性、白血球数増加及びALT増加各1例)であった。

投与中止に至った副作用は125mg群の1例(せん妄)で認められたが、治験薬投与中止後に回復した。

本試験では死亡例及び重篤な副作用は認められなかった。

¹²⁾ 有効性は、最終全般改善度(著効・有効・やや有効・無効・悪化・判定不能)を用いて評価され、有効率は以下のとおり算出された。
有効率=「著効」又は「有効」の例数/評価例数×100

¹³⁾ 治験薬投与期間中に新たに何らかの異常な症状が発現した場合、また、試験開始時に観察された自他覚症状が治験薬投与期間中に悪化した場合が、「副作用」として記録された。なお、「有害事象」は収集されていない。

¹⁴⁾ 16歳以上の単純ヘルペスウイルスに起因する疾患(初発型性器ヘルペス、カポジ水痘様発疹症)で、抗ウイルス薬による治療が必要と考えられた患者。薬効を判定しうる程度の可能な限り発症早期の患者が組み入れられた。

(2) 第Ⅲ相試験

1) 国内第Ⅲ相比較試験 (5.3.5.1-2 : BRL42810/055 試験<1994年9月~1996年3月>)

単純疱疹患者¹⁵⁾ [目標症例数 : 200 例 (各群 100 例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、アシクロビル (ACV) を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 111 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群では本剤 250mg を TID にて、対照薬群では ACV 200mg を 1 日 5 回にて経口投与することと設定され、投与期間は 5 日間と設定された。

総投与症例数 243 例 (本剤群 127 例及び ACV 群 116 例) が ITT (Intention-to-treat) 集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である投与終了時の有効率¹²⁾ は、本剤群 81.1% (103/127 例) 及び ACV 群 87.1% (101/116 例) であり、群間差 [90%信頼区間] は -5.97 [-13.6, 1.6] % であり、90%信頼区間の下限値は、事前に設定された非劣性マージンである -10% 以下であり、ACV に対する本剤の非劣性は検証されなかった。

安全性について、副作用¹⁶⁾ は、本剤群 9.4% (12/127 例)、ACV 群 4.3% (5/116 例) に認められた。本剤群では、下痢 3 例、腹部不快感及び頭痛 2 例、腹痛、上腹部痛、悪心、嘔吐、異常感、傾眠及び多形紅斑が各 1 例で、ACV 群では悪心 3 例、下痢 2 例、悪寒、頭痛及び皮膚疼痛が各 1 例 (重複含む) で認められた。臨床検査値異常変動は、本剤群では 22 例 [血中カリウム増加及び白血球数増加 4 例、血中 CPK 増加及び血中 LDH 増加各 3 例、ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、尿中ブドウ糖陽性及び尿中白血球陽性各 2 例 (重複含む) 等]、ACV 群では 17 例 [血中 CPK 増加、血中 LDH 増加及び好酸球百分率増加各 4 例、AST 増加及び尿中白血球陽性各 3 例、ALT 増加、血中カリウム増加、白血球減少各 2 例 (重複含む) 等] に認められ、そのうち因果関係が否定されなかったのは本剤群 8 例 [血中カリウム増加 3 例、ALT 増加及び血中 CPK 増加各 2 例、血中ビリルビン増加、血中 LDH 増加、白血球数増加及び血小板数増加各 1 例 (重複含む)]、ACV 群 8 例 [血中 CPK 増加及び血中 LDH 増加各 3 例、ALT 増加、AST 増加及び白血球数減少各 2 例、血中カリウム増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、赤血球数減少、尿中白血球陽性及び血中アルカリホスファターゼ (ALP) 増加各 1 例 (重複含む)] であった。

中止に至った副作用は、本剤群で 1 例 (腹痛) に認められたが、治験薬投与中止後に回復した。

死亡及び重篤な副作用は認められなかった。

2) 国内追加第Ⅲ相比較試験 (5.3.5.1-3 : M521101-01 試験<2000年11月~2001年11月>)

単純疱疹患者¹⁷⁾ [目標症例数 : 560 例 (各群 280 例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、バラシクロビル (VACV) を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 71 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群では本剤 250mg を TID にて、対照薬群では VACV 500mg を BID にて経口投与することと設定され、投与期間は 5 日間と設定された。

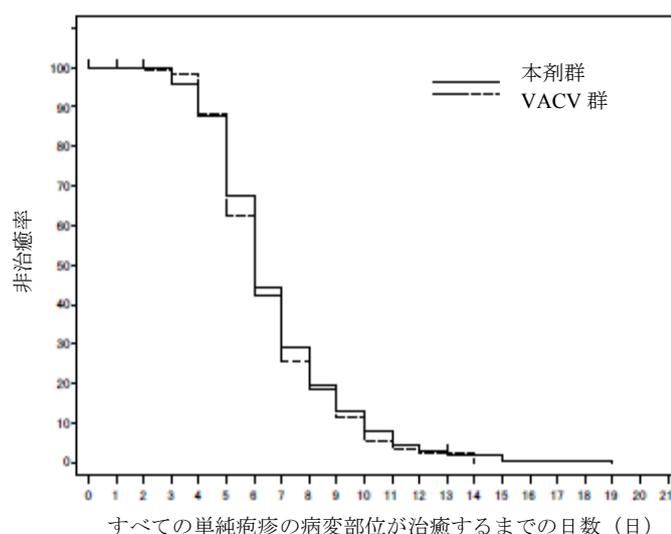
¹⁵⁾ 16 歳以上 90 歳未満の単純ヘルペスウイルスに起因する疾患 (初発型性器ヘルペス、初発型口唇・顔面ヘルペス、カボジ水痘様発疹症) で、抗ウイルス剤による治療が必要と考えられた患者。薬効を判定しうる程度の可能な限り発症早期の患者が組み入れられた。

¹⁶⁾ 治験薬投与期間中に新たに何らかの異常な症状が発現した場合、また、試験開始時に観察された自他覚症状が治験薬投与期間中に悪化した場合のうち、治験薬との関連性が「なし」と判定されなかった事象。なお、「有害事象」は収集されていない。

¹⁷⁾ 16 歳以上 80 歳未満の口唇・顔面ヘルペス、カボジ水痘様発疹症、性器ヘルペスの患者 (口唇・顔面ヘルペスは 10 個以上、性器ヘルペスは性器あるいは性器とその周辺に 5 個以上の丘疹又は水疱・膿疱を有し、経口抗ヘルペス薬の適応となる中等症以上の患者を対象とした。) で、単純疱疹による皮疹出現後 48 時間以内の患者が組み入れられた。

総投与症例数 561 例（本剤群 281 例及び VACV 群 280 例）が安全性解析対象集団とされた。そのうち 4 例（組み入れ対象疾患外 4 例）を除く 557 例（本剤群 279 例及び VACV 群 278 例）が FAS (Full analysis set) とされ、FAS のうち 2 例（低服薬遵守率、併用禁止薬使用各 1 例）を除く 555 例（本剤群 279 例及び VACV 群 276 例）が PPS (Per protocol set) とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目であるすべての単純疱疹の病変部位が治癒するまでの日数について、VACV 群に対する本剤群のハザード比 [95%信頼区間] は 0.918 [0.774, 1.088] であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージンである 0.76¹⁸⁾ を上回り、VACV に対する本剤の非劣性が検証された。各群のすべての単純疱疹の病変部位が治癒するまでの日数の Kaplan-Meier 曲線は下図のとおりであった。



at risk number	0 日	7 日	14 日	19 日
本薬群	279	121	5	1
VACV	276	114	5	0

図 単純疱疹の病変部位が治癒するまでの日数 (Kaplan-Meier 曲線)

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群 22.1% (62/281 例) 及び VACV 群 15.0% (42/280 例) に認められた。副作用は、本剤群 8.9% (25/281 例) 及び VACV 群 7.5% (21/280 例) に認められた。

いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

¹⁸⁾ 海外で実施された VACV の再発型性器ヘルペスを対象としたプラセボ対照臨床試験 (Tyring SK et al. *Arch dermatol.* 1998;134:185-191、Spruance SL et al. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1729-1735) の結果から算出した VACV の統合ハザード比 [95%信頼区間] は 1.93 [1.72, 2.16]、VACV に対するプラセボのハザード比の上限値は 0.58 であった ($1/1.72=0.58$)。本試験では複数の病型の患者を対象とすること、参考とした試験では本試験と異なる用量を用いていることを考慮し、非劣性マージンはより厳しく設定すべきと判断され、VACV に対するプラセボの対数ハザード比の大きさが、上記ハザード比の上限値の対数の 1/2 となるように求めたハザード比である 0.76 が非劣性マージンとして設定された ($1/(\exp(\log(1.72)/2))$)。

表 いずれかの群で1%以上に認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 (281例)	VACV群 (280例)	本剤群 (281例)	VACV群 (280例)
発現率	62 (22.1)	42 (15.0)	25 (8.9)	21 (7.5)
腹部不快感	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)
下痢	4 (1.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
口渇	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.4)
鼻咽頭炎	11 (3.9)	5 (1.8)	0 (-)	0 (-)
ALT増加	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
血中CPK増加	4 (1.4)	6 (2.1)	2 (0.7)	2 (0.7)
白血球数増加	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
頭痛	4 (1.4)	5 (1.8)	2 (0.7)	0 (-)
傾眠	6 (2.1)	2 (0.7)	6 (2.1)	1 (0.4)
口腔咽頭痛	3 (1.1)	0 (-)	1 (0.4)	0 (-)

例数 (%)

中止に至った有害事象は、本剤群で1例（悪心/嘔吐）に認められ、いずれも治験薬との関連は否定されなかったが、治験薬中止後に回復した。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

3) 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-2 : BRL42810/054 試験<1994年10月~1996年2月>）

単純疱疹患者¹⁹⁾（目標症例数：100例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内101施設で実施された。

用法・用量は、本剤250mgをTIDにて5日間経口投与と設定された。

総投与症例数108例のうち、3例（対象外疾患、同一患者の複数回の登録、来院せず各1例）を除く105例が安全性解析対象集団とされ、安全性解析対象集団から15例（対象外疾患9例、前治療禁止薬使用2例、患者希望による治験中止、服薬不良、併用禁止薬使用、観察不良各1例）を除く90例が有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である投与終了時の有効率¹²⁾は97.8%（88/90例）であった。

安全性について、副作用¹⁶⁾は6.7% [7/105例：頭痛3例、上腹部痛、下痢、口唇乾燥、悪心、倦怠感及び筋力低下各1例（重複含む）]に認められた。臨床検査値異常変動は12.4% [13/105例：血中CPK増加、白血球数減少及び白血球数増加各3例（重複含む）等]に認められた。そのうち因果関係が否定されなかったのはALT増加、AST増加、血中CPK増加、ヘマトクリット増加、白血球数増加及び血中ALP増加各1例（重複含む）であった。

中止に至った副作用は2例（上腹部痛、下痢各1例）に認められたが、いずれも治験薬投与中止後に回復した。

死亡及び重篤な副作用は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、本剤の単純疱疹における有効性について、提出された追加第Ⅲ相比較試験（M521101-01試験）の成績を中心に臨床的効果及びウイルス学的効果について検討した結果、本剤の有効性は期待できると判断した。

¹⁹⁾ 16歳以上90歳未満の単純ヘルペスウイルスに起因する疾患（再発型性器ヘルペス、再発型口唇・顔面ヘルペス、殿部ヘルペス、ヘルペス性ひょう疽、そのほかの皮膚単純ヘルペス）で、抗ウイルス薬による治療が必要と考えられた患者。薬効を判定しうる程度の可能な限り発症早期の患者が組み入れられた。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

1) 臨床データパッケージについて

機構は、第Ⅲ相比較試験（BRL42810/055 試験）で有効性が検証されなかった要因を説明するとともに、その要因を踏まえ検証試験として追加第Ⅲ相比較試験（M521101-01 試験）を実施する適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

第Ⅲ相比較試験（BRL42810/055 試験）で ACV に対する本剤の非劣性が検証されなかった主な要因は、当該試験の主要解析であった ITT 集団で「初診以降来院せず」の症例が、本剤群 5/127 例及び ACV 群 0/116 例と、本剤群にのみ認められたことによると考える。また、「初診以降来院せず」の症例を含む判定不能例は、本剤群 17/127 例及び ACV 群 6/116 例であり、ACV 群に比べて本剤群に判定不能例が多く、第Ⅲ相比較試験（BRL42810/055 試験）の解析計画では、「判定不能例」は「無効例」として取り扱ったため、「判定不能例」の例数の差が有効性の評価に影響を及ぼした可能性があると考えた。

副次的に実施した PC (Protocol-compatible) 解析²⁰⁾ での有効率は、本剤群 94.2% (97/103 例) 及び ACV 群 91.8% (90/98 例)、群間差 [90%信頼区間] は、2.3 [-3.4, 8.0] %であり、統計学的な有意差は認められなかったものの、本剤の有効性を示唆する結果が得られたことから、適切な試験計画に基づき再度第Ⅲ相比較試験を実施し、試験データの質を確保することで、単純疱疹に対する本剤の有効性を検証できると考えた。

そのため、第Ⅲ相比較試験（BRL42810/055 試験）では、規定された投与 5 日後までの連日の来院が、被験者の負担と、試験運用面から障害となったが、追加第Ⅲ相比較試験（M521101-01 試験）の Protokol では、観察不能症例や脱落症例を低減させることを期待し、一定期間に数日以上来院させることと、フレキシブルな来院が可能な治験スケジュールを設定した。また、対照薬は単純疱疹の治療薬としては、ACV よりも VACV が汎用されている現状を踏まえて、VACV とすることが適切と考えた。さらに、有効性の主要評価項目について、第Ⅲ相比較試験（BRL42810/055 試験）では、治療効果が総合的に判断される全般改善度と設定したが、追加第Ⅲ相比較試験（M521101-01 試験）では病変部位（皮疹）が治癒するまでの日数を設定した。なお、病変部位（皮疹）が治癒するまでの日数は、①抗ウイルス薬の臨床効果を適切に反映する、比較的客観的な評価変数であると考え、②本剤あるいは類薬（VACV）の海外臨床試験^{21)、22)} で「病変部位（皮疹）が治癒するまでの日数」が主要評価項目として用いられており、本剤の用法・用量は異なるものの本剤の有効性は検証されていることから、臨床的に適切な評価項目であると考えた。

機構は、以下のよう考える。

第Ⅲ相比較試験（BRL42810/055 試験）で、事後的に実施された解析結果であるものの、本剤の有

²⁰⁾ ①選択・除外基準に抵触するもの、②副作用、症状増悪などの臨床的理由による治験中止例、③データの欠損が著しいもの、④併用薬剤の規定の違反例、⑤治験薬剤の服用が規定を著しく違反したもの、⑥その他、治験計画の違反例のいずれかに該当するかどうか問題症例の取扱基準に従って検討され、42 例（本剤群 24 例、ACV 群 18 例）が不採用となり、PC 解析より除外された。主な不採用理由は、対象外疾患 16 例（本剤群 6 例、ACV 群 10 例）、中止 13 例（本剤群 11 例、ACV 群 2 例）及び観察不良 6 例（本剤群 3 例、ACV 群 3 例）等であった。

²¹⁾ Tyring SK et al, *Arch Dermatol.* 134(2): 185-191. 1998

²²⁾ Sacks SL et al, *Clin Infect Dis.* 41(8): 1097-1104. 2005、Spruance SL et al, *Arch Intern Med.* 156(15): 1729-1735. 1996

効性を示唆するデータが得られているとする申請者の考えは理解でき、追加第Ⅲ相比較試験（M521101-01 試験）で治験スケジュールを変更し、実施したことは受け入れ可能と考える。また、対照薬を VACV とすることは受け入れ可能と考えられること、海外臨床試験における知見を踏まえて設定された主要評価項目である「病変部位（皮疹）が治癒するまでの日数」は、適切な評価項目と考えることから、追加第Ⅲ相比較試験（M521101-01 試験）の成績から本剤の有効性を検討することは可能であるとする。

2) 本剤の有効性について

申請者は、本剤の単純疱疹に対する有効性について、以下のとおり説明した。

追加第Ⅲ相比較試験（M521101-01 試験）は、単純疱疹の代表的な病型である口唇・顔面ヘルペス、カポジ水痘様発疹症、性器ヘルペス（初発型、再発型）を対象とした VACV に対する本剤の非劣性を検証することを目的として実施し、有効性について、VACV 群に対する本剤群のハザード比 [95%信頼区間] は 0.918 [0.774, 1.088] であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定した非劣性マージンである 0.76 を上回り、VACV に対する本剤の非劣性が検証されたことから、本剤の有効性は示されたと考える。

機構は病型別の本剤の有効性について、申請者に説明を求めた。

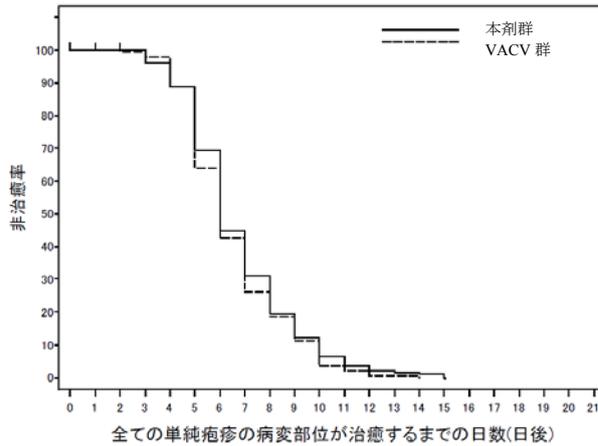
申請者は、以下のとおり説明した。

単純疱疹の各病型における本剤のハザード比 [95%信頼区間] は下表のとおりであり、VACV 群に対する本剤群の病型別のハザード比が 0.762~1.456 であり、VACV に対する相対的な効果は一貫したものではなかったが、投与群、病型、投与群と病型の交互作用を含む Cox モデルにおいて交互作用は統計学的に有意ではなく ($p=0.3013$)、病型による有効性に明らかな差異は認められなかった。また、各病型におけるハザード比の点推定値は、いずれも 0.76 を上回り、各病型のハザード比の 95%信頼区間に、全体のハザード比である 0.918 が含まれることから、病型別の結果はばらつきの範囲内の変動であると考えられ、本剤はいずれの病型に対しても VACV と同様の有効性が期待できると考える。なお、病型別の有効性について一貫性を検討可能な計画として立案しなかったものの、各病型の「すべての単純疱疹の病変部位が治癒するまでの日数」に関して VACV に対する本剤のハザード比の真値が 1 の場合に点推定値が非劣性限界値 (0.76) を上回る確率を 80%以上となるように各病型の最低目標例数を 22 例と設定した。

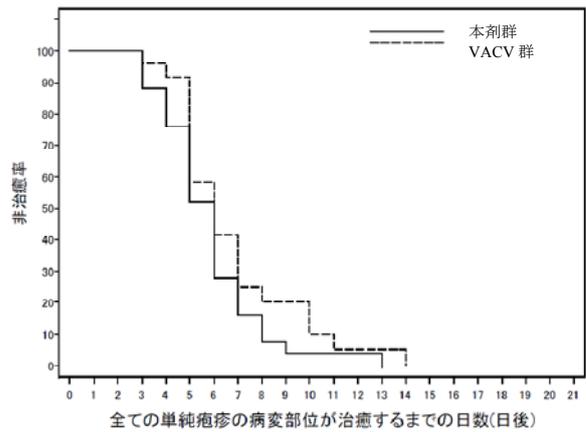
表 病型別のすべての単純疱疹の病変部位が治癒するまでの日数 (PPS)

病型	投与群	例数	打ち切り例数	全ての単純疱疹の病変部位が治癒するまでの日数 (日)			ハザード比 [95%信頼区間]
				25%点	50%点	75%点	
口唇・顔面ヘルペス	本剤群	199	6	5	6	8	0.889 [0.727, 1.087]
	VACV 群	197	2	5	6	8	
カボジ水痘様発疹症	本剤群	25	0	5	6	7	1.456 [0.813, 2.608]
	VACV 群	25	2	5	6	8	
初発型性器ヘルペス	本剤群	24	3	6	7	9	0.866 [0.473, 1.584]
	VACV 群	23	1	5	7	9	
再発型性器ヘルペス	本剤群	31	1	5	6	7	0.762 [0.448, 1.297]
	VACV 群	31	1	5	5	6	

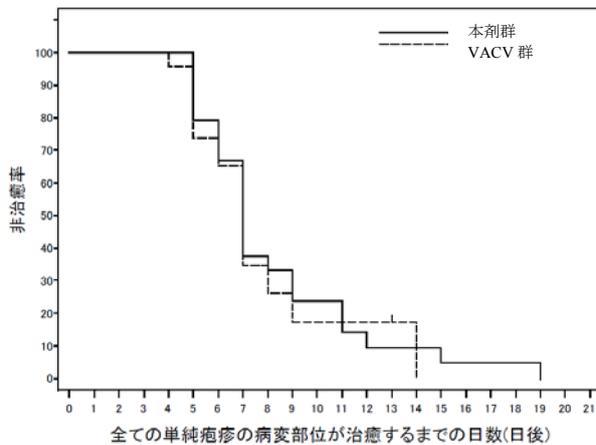
口唇・顔面ヘルペス



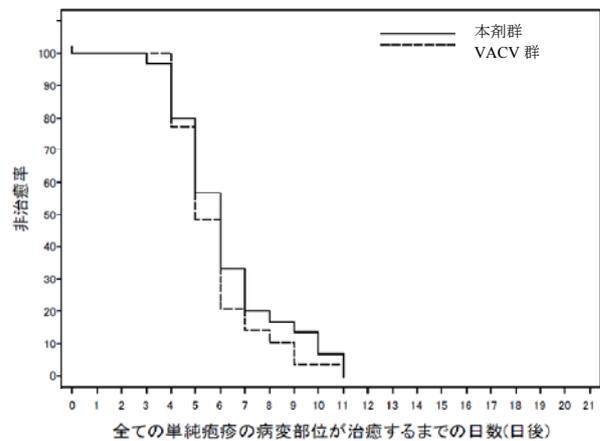
カボジ水痘様発疹症



初発型性器ヘルペス



再発型性器ヘルペス



機構は、本剤の有効性について以下のように考える。

単純疱疹を対象とした追加第Ⅲ相比較試験 (M521101-01 試験) において、VACV 群に対する本剤群のハザード比 [95%信頼区間] は、0.918 [0.774, 1.088] であり、VACV に対して本剤の非劣性が示されたことから、単純疱疹に対する本剤の有効性は期待できると考える。また、評価例数が少なく、病型別の有効性を厳密に評価することには限界があるものの、各病型別の有効性について、大きな差異はないものと考えられる。

以上の機構の判断については専門協議で議論したい。

3) ウイルス学的効果について

機構は、本剤の単純疱疹におけるウイルス学的効果を検討した結果、本剤のウイルス学的効果は示されていると考えた。なお、「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、<審査の概略> (2) 耐性化の検討について」の項でも議論したように、HSV-1 及び HSV-2 の本剤及び ACV に対する耐性化の動向については、製造販売後も引き続き調査する必要があると考える。

以上の機構の判断については専門協議で議論したい。

①ウイルス学的検査の信頼性について

機構は、ウイルス検査手順はウイルス学的効果の評価に影響を与えると考えることから、追加第Ⅲ相比較試験 (M521101-01 試験) において試験開始後に実施されたウイルス検査用の資材を変更したことについて、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

20 年 月 日 (最初の被験者の登録日) から 20 年 月 日までに登録された 46 例全例で PCR によるウイルス同定結果が陰性と報告された一方で、35/46 例はウイルス分離・培養結果が陽性であったため、PCR 検査の不具合が疑われた。ウイルス同定が陰性であった 46 例のうち、ウイルス分離・培養結果が陽性であった症例 (35 例) については、分離・培養後の上清検体を用いて再度 PCR 検査を実施し、35 例全例でウイルスが同定された。ウイルス学的検査実施機関による検討の結果、PCR 検査の不具合の原因は検体採取容器中の培地にあり、培地成分の であることが疑われたため、PCR 検査が可能であり、下表のようにウイルスの分離・培養試験における感度が初期培地と同等となる新規培地を検討し、検体採取容器の培地を変更することとした。

表 初期培地と新規培地のウイルス分離・培養結果

HSV-2 希釈倍率	初期培地		新規培地	
	Day 1	Day 3	Day 1	Day 3
$\times 10^{-1}$	+	+	+	+
$\times 10^{-2}$	+	+	+	+
$\times 10^{-3}$	+	+	+	+
$\times 10^{-4}$	+	+	+	+
$\times 10^{-5}$	-	+	-	+
$\times 10^{-6}$	-	+	-	+

HSV-2 懸濁液を初期培地及び新規培地で希釈し、追加第Ⅲ相比較試験のウイルス学的試験と同様の手順で Vero 細胞に感染実験を実施した結果、全ての HSV-2 希釈倍率で CPE (cytopathic effect) の検出状況に差は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

一般に、抗ウイルス薬の試験において、ウイルス学的検査は試験の開始前にその感度、特異性及び定量性等が十分にバリデートされた手順を用いて実施するのが原則である。しかしながら、追加第Ⅲ相比較試験 (M521101-01 試験) において、培地変更前後でウイルス分離・培養検査の感度は大きく異なるものではなく、培地の変更による分離・培養検査を用いる「病変部からウイルスが消失するまでの日数」の評価に対する影響は大きくは異ならないと考えられることから、試験結果の信頼性が大きくは損なわれることはなかったと考える。

②ウイルス学的効果について

追加第Ⅲ相比較試験（M521101-01 試験）における本剤のウイルス学的効果は下表のとおりであった。

表 単純疱疹の病変部位のウイルスが消失するまでの日数（PPS）

投与群	評価例数	打ち切り例数	単純疱疹の病変部位のウイルスが消失するまでの日数（日）			ハザード比 [95%信頼区間]
			25%点	50%点	75%点	
本剤群	232	12	2	3	4	1.023 [0.846, 1.236]
VACV 群	226	10	2	3	4	

ウイルス分離・培養で HSV が一度でも「陽性」と判定された症例が対象。
7日後までにウイルス消失していない場合は当該症例を打ち切り例とした。

申請者は、本剤群と VACV 群とのウイルス消失までの日数について、本剤群と VACV 群でほぼ同様であり、本剤の有効性について、主要評価項目である臨床効果で得られた結果を支持する成績が得られたと説明した。

機構は、HSV-1 と HSV-2 でウイルス学的効果に差異が認められないか申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

各試験の本剤群における HSV-1 及び HSV-2 別の「単純疱疹の病変部位のウイルスが消失するまでの日数」の集計結果を示した。各試験ともに評価例数が少ないことから、追加第Ⅲ相比較試験（M521101-01 試験）以外は、各試験の症例を合計した集計も実施した。その結果、いずれの試験においても、HSV-1 と HSV-2 で「単純疱疹の病変部位のウイルスが消失するまでの日数」の中央値は 3～4 日とほぼ同様であり、本剤のウイルス学的効果にウイルス型別の差異は認められないと考えられた。

表 本剤群におけるウイルス型別の「単純疱疹の病変部位のウイルスが消失するまでの日数」

試験（評価例数 ^{a)} ）	HSV ^{b)}	例数	打ち切り例数	単純疱疹の病変部位のウイルスが消失するまでの日数（日）		
				25%点	50%点	75%点
前期第Ⅱ相比較試験 (39 例)	HSV-1	23	6	2	3	6
	HSV-2	5	2	3	4	-
後期第Ⅱ相比較試験 (127 例)	HSV-1	15	2	1	3	3
	HSV-2	6	0	1	3	4
第Ⅲ相比較試験 (127 例)	HSV-1	39	8	2	3	5
	HSV-2	6	1	3	3.5	4
上記 3 試験の合計 (293 例)	HSV-1	77	16	2	3	5
	HSV-2	17	3	3	3	4
追加第Ⅲ相比較試験 (279 例)	HSV-1	204	1	2	3	4
	HSV-2	26	0	2	3	5

a：有効性の主要な解析対象症例数

b：HSV-1 と VZV の両方が同定された症例は HSV-1 に含む、HSV-1 と HSV-2 の両方が同定された症例は除外

機構は、本剤のウイルス学的効果について、以下のように考える。

追加第Ⅲ相比較試験（M521101-01 試験）成績より、本剤は VACV と同様のウイルス学的効果が認められたとする申請者の説明は受け入れ可能であると考ええる。

また、ウイルス型別のウイルス学的効果については、国内臨床試験において HSV-2 が検出された症例は HSV-1 と比較して少ないこと、追加第Ⅲ相比較試験（M521101-01 試験）とそれ以外の試験の HSV-1/HSV-2 判別方法が異なり、試験を併合して比較することは困難であること等から HSV-2 について十分な情報があるとは言えないものの、ウイルスが消失するまでの日数については、いずれの試験においても概ね同様であり、ウイルス学的効果は同様に認められるとする申請者の説明は受け入れ可能であると考ええる。

(2) 安全性について

機構は、追加第Ⅲ相比較試験（M521101-01 試験）における有害事象発現率は、本剤群 22.1%（62/281 例）及び VACV 群 15.0%（42/280 例）であり、本剤群で高値を示したものの、本剤群で多く認められた事象は鼻咽頭炎（本剤群 11 例及び VACV 群 5 例）及び傾眠（本剤群 6 例及び VACV 群 2 例）でいずれも軽度～中等度であり、鼻咽頭炎については全例で因果関係が否定されたこと、傾眠については VACV 群の 1 例を除き、因果関係は否定されていないが、処置なく回復していることから、VACV と比較して安全性上の懸念となる差異は認められていないと考える。

機構は、単純疱疹を対象とした臨床試験と帯状疱疹を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況を比較し、単純疱疹に本剤を投与した際に新たな安全性のリスクが認められないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

単純疱疹及び帯状疱疹を対象として国内で実施された臨床試験の有害事象及び副作用は下表のとおりである。

表 単純疱疹患者又は帯状疱疹患者において 1%以上で認められた有害事象及び副作用

事象名 ^{a)}	単純疱疹 (706 例) ^{c)}		帯状疱疹 (599 例) ^{d)}	
	有害事象 ^{b)}	副作用	有害事象 ^{b)}	副作用
発現率	135 (19.1)	63 (8.9)	187 (31.2)	74 (12.4)
腹部不快感	5 (0.7)	3 (0.4)	8 (1.3)	3 (0.5)
下痢	8 (1.1)	5 (0.7)	7 (1.2)	4 (0.7)
鼻咽頭炎	11 (1.6)	0 (0)	15 (2.5)	0 (0)
ALT 増加	9 (1.3)	7 (1.0)	22 (3.7)	17 (2.8)
AST 増加	5 (0.7)	3 (0.4)	12 (2.0)	12 (2.0)
血中 CPK 増加	10 (1.4)	5 (0.7)	16 (2.7)	9 (1.5)
尿中ブドウ糖陽性	4 (0.6)	0 (0)	7 (1.2)	2 (0.3)
尿中血陽性	1 (0.1)	1 (0.1)	9 (1.5)	1 (0.2)
ヘモグロビン減少	2 (0.3)	0 (0)	6 (1.0)	4 (0.7)
赤血球数減少	4 (0.6)	1 (0.1)	6 (1.0)	4 (0.7)
白血球数減少	6 (0.9)	1 (0.1)	6 (1.0)	4 (0.7)
白血球数増加	12 (1.7)	4 (0.6)	9 (1.5)	5 (0.8)
好中球百分率減少	1 (0.1)	0 (0)	6 (1.0)	1 (0.2)
頭痛	11 (1.6)	8 (1.1)	12 (2.0)	7 (1.2)
傾眠	7 (1.0)	7 (1.0)	3 (0.5)	3 (0.5)
上気道の炎症	1 (0.1)	0 (0)	6 (1.0)	0 (0)
接触性皮膚炎	2 (0.3)	0 (0)	14 (2.3)	0 (0)

例数 (%)

a : MedDRA/J Ver15.1 (副作用は Ver14.0)

b : 「単純疱疹の追加第Ⅲ相比較試験」及び「帯状疱疹の追加第Ⅲ相比較試験」以外の試験については、副作用及び随伴症状、臨床検査値の異常変動を合わせて「有害事象」として集計された。

c : 単純疱疹患者を対象とした国内臨床試験 5 試験の併合

d : 帯状疱疹患者を対象とした国内臨床試験 4 試験の併合

単純疱疹を対象とした臨床試験での本剤投与群の有害事象発現率（臨床検査値異常を含む）は 19.1%（135/706 例）であった。その主な事象は、白血球数増加、鼻咽頭炎、頭痛、血中 CPK 増加、ALT 増加及び下痢等であり、単純疱疹で比較的多く認められた有害事象のほとんどが、帯状疱疹でも比較的多く認められていた。また、個別の有害事象発現率を単純疱疹と帯状疱疹で比較したところ、帯状疱疹と比較して単純疱疹で発現率が著しく高い有害事象は認められなかった。

以上より、単純疱疹を対象とした臨床試験と帯状疱疹を対象とした臨床試験で有害事象の発現頻度及び個々の有害事象の発現状況に大きな違いはなく、単純疱疹に本剤を投与した際に新たな安全性の

リスクが発現する可能性は低いと考えた。

また、申請者は、本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害を有する患者では高い血中濃度が持続するおそれがあることから、腎機能障害合併患者における本剤の安全性について、以下のとおり説明した。

国内追加第Ⅲ相比較試験（M521101-01 試験）では腎機能障害を有する患者を除外したが、本剤の安全性と腎機能の関連について検討するため、クレアチンクリアランスと有害事象発現率について検討した。クレアチンクリアランスが 60mL/min 未満の部分集団では、本剤群の 4/5 例及び VACV 群の 2/6 例に有害事象が認められ、60mL/min 以上の集団と比較して発現頻度が高かった。しかし、腎機能低下を有する患者が少数であり、腎機能の低下と有害事象との関連性は明らかではないが、特定の事象に対する発現傾向の偏りは認められなかった。

臨床試験では、腎機能障害を有する症例数が少数例であり、腎機能の低下と有害事象発現との関連性は明らかではなかったものの、本剤は主として腎臓から排泄されることから、既承認の効能・効果である帯状疱疹と同様に、単純疱疹でも腎機能に応じて用法・用量を調整するとともに、患者の状態を注意深く観察しながら慎重に投与する必要があると考える。

機構は、本剤投与後の急性腎不全に関して、国内外の臨床試験及び製造販売後の安全性情報を踏まえて発現頻度、発現までの時間、重症度、転帰等について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

これまでに実施された国内臨床試験において、因果関係を問わず「急性腎不全」、「腎不全」、「腎機能障害」、「腎障害」の報告は認められなかった。海外臨床試験において、帯状疱疹又は単純疱疹患者では、「腎機能障害」が 1 例報告されたのみであり、本剤との因果関係は否定されている。

海外試験に参加した帯状疱疹又は単純疱疹以外の患者では、「急性腎不全」が 13 例、「腎機能障害」が 20 例の計 33 例が報告されており、33 例中 31 例が重篤な事象であった。本剤の使用理由の内訳は、B 型肝炎が 30 例、サイトメガロウイルスが 1 例、不明が 2 例であった。因果関係が否定できない事象は、「腎機能障害」3 例、「急性腎不全」1 例の計 4 例であり、急性腎不全 1 例を除く 3 例が重篤な事象であった。本剤の使用理由の内訳は、B 型肝炎 3 例、不明 1 例であった。

国内製造販売後では、「急性腎不全」3 例、「腎障害」2 例、「腎機能障害」1 例の計 6 例の報告があり、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。これら 6 例の使用理由は、いずれも「帯状疱疹」であった。発現時期は、投与開始 2～16 日目であり、重篤 5 例、非重篤 1 例であった。転帰は、回復又は軽快 5 例、未回復 1 例であった。なお、製造販売後の副作用集積に伴い、『「使用上の注意」の改訂について』（平成 24 年 7 月 10 日付 薬食安発 0710 第 1 号）に基づき、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に「急性腎不全」を追記している。

海外製造販売後においては、帯状疱疹又は単純疱疹患者では、「急性腎不全」7 例、「腎不全」3 例、「腎機能障害」3 例の計 13 例の報告があり、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。その他の疾患に対する使用例では、「急性腎不全」2 例、「腎不全」2 例、「腎機能障害」1 例の計 5 例の報告があり、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。これら 5 例の使用理由は、B 型肝炎 3 例、無顆粒球症 1 例、不明 1 例であった。発現時期は、不明の 6 例を除き、投与開始 1～50 日目であり、すべて重篤な事象であった。転帰は、回復又は軽快 2 例、未回復 2 例、死亡 7 例、不明 7 例であった。なお、企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）には副作用として「急性腎

不全」等の記載はないが、「Overdose」の項に「腎疾患を基礎に持った患者に対し腎機能レベルに照らした本剤の適切な減量がなされなかった場合に、まれに急性腎不全が報告されている。」と記載しており、国内の添付文書でも「使用上の注意」の「過量投与」の項において同内容の注意喚起を行っている。

機構は、本剤投与後の横紋筋融解症に関して、国内外の臨床試験及び製造販売後の安全性情報を踏まえて発現頻度、発現までの時間、重症度、転帰等について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

国内外の臨床試験では、因果関係を問わず「横紋筋融解症」の報告は認められなかった。

国内製造販売後では4例報告され、いずれも本剤との因果関係は否定されず、使用理由はいずれも「帯状疱疹」であった。また、投与開始1～6日目に発現しており、全例とも、重篤であったが、いずれも転帰は回復又は軽快であった。海外における製造販売後では1例の報告があり、本剤との因果関係は否定されておらず、使用理由は、「導入化学療法施行後の不明熱」であった。また、投与開始6日目に発現しており、重篤であったが、転帰は回復であった。なお、製造販売後の副作用集積に伴い、『「使用上の注意」の改訂について』（平成24年7月10日付 薬食安発0710第1号）に基づき、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に「横紋筋融解症」を追記している。

機構は、以下のとおり考える。

単純疱疹患者を対象とした国内臨床試験における有害事象のプロファイルについて、帯状疱疹患者を対象とした国内臨床試験で認められた有害事象と同様であり、単純疱疹患者で帯状疱疹患者と比較して有害事象の発現頻度が上回る傾向はないとする申請者の見解は受け入れ可能と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(3) 効能・効果について

機構は、単純疱疹に対する本剤の有効性は示され、安全性についても単純疱疹患者に投与した際に、懸念となるような新たな事象は特段認められていないことから、効能・効果として、「単純疱疹」と設定することに問題はないと判断した。

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

(4) 用法・用量について

申請者は、申請用法・用量について以下のとおり説明した。

前期第Ⅱ相試験(BRL42810/039)では、用法は、*in vitro*試験で本剤の活性代謝物(PCV-TP)のHSV感染細胞内での半減期から1日2回と設定し、投与期間は単純疱疹の病態及び類薬の用法・用量を参考に5日間とした。1回用量は、血中濃度がPCVのHSV-1、HSV-2に対するIC₅₀を確実に上回る500mgとし（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、<審査の概略> (1) 本薬の抗ウイルス活性について」の項参照）、対象病型は限定せずに単純疱疹に対する本剤の有効性及び安全性を検討した。その結果、本剤の有効率は87.2% (34/39例)と、単純疱疹に対し有用な薬剤であることが示唆されたものの、病型別の有効率について、初発型性器ヘルペス66.7% (4/6例)及びその他の皮膚単

純ヘルペス 40% (2/5 例) では有効率が低く、一部の患者では感染細胞内での PCV-TP の濃度が低く、効果が不十分とも考えられたため、後期第Ⅱ相試験では用法を 1 日 2 回から 1 日 3 回に変更した。

後期第Ⅱ相試験 (BRL42810/071) では、初発型性器ヘルペス及びカポジ水痘様発疹症を対象に本剤 1 回 125mg、250mg 及び 500mg を TID にて 5 日間投与したときの有効性及び安全性を検討し、十分な治療効果が期待できる用量は 1 回 250mg 以上と推察され、安全性について、群間に大きな差異はなかったことから、第Ⅲ相試験の用法・用量は 1 回 250mg 1 日 3 回投与することが妥当と判断した。

当該用法・用量で実施した追加第Ⅲ相比較試験 (M521101-01 試験) では、VACV に対する本剤の非劣性が検証され、有害事象の発現率は、本剤群で VACV 群と比較してやや高かったが、副作用の発現率は両群で大きな違いはなく、また、重篤な有害事象の発現は認められなかったことから、本剤 1 回 250mg 1 日 3 回 5 日間投与と設定することは妥当な用法・用量と考えた。

機構は、腎機能障害患者における投与量調節の目安の適切性について説明するよう申請者に求めた。申請者は、以下のとおり説明した。

本邦においては、腎機能障害を伴う単純疱疹患者に対する本剤の用法・用量調節は検討していないが、本剤の薬物動態は欧米人と日本人で差がないと判断しており²³⁾、外国人の腎機能が正常及び腎機能が低下した帯状疱疹患者における試験成績に基づき、単純疱疹患者における暴露量を算出したところ、帯状疱疹患者における用法・用量を参考に、調節して投与した時の推定暴露量は下表のとおりであり、用法・用量を調節して投与した時の AUC は、腎機能正常患者の暴露量と同程度又はそれ以上を示すと推定されることから、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、< 審査の概略 > (1) 有効性について」の項を踏まえると、本剤の有効性が示されることが期待され、安全性については、腎機能正常患者における AUC を上回るものの、帯状疱疹患者における推定 1 日暴露量 (下表参照) を上回らないと考えられることから、腎機能障害患者における用法・用量の目安として、CL_{cr} が 20~39mL/min の患者では本剤 250mg を 1 日 2 回、CL_{cr} が 20mL/min 未満の患者では本剤 250mg を 1 日 1 回投与に設定することは可能と判断した。

表 帯状疱疹患者における推定 1 日暴露量 (AUC_{0-24h,ss})

CL _{cr} (mL/min)	AUC _{0-24h,ss} (µg·h/mL)				腎機能正常患者 ^{b)}
	≥ 60 ^{a)}	40~59 ^{a)}	20~39 ^{a)}	< 20 ^{a)}	
用法・用量	500mg 1 日 3 回	500mg 1 日 2 回	500mg 1 日 1 回	250mg 1 日 1 回	500mg 1 日 3 回
例数	26	5	12	11	18
平均値	34.4	46.3	41.5	37.8	36.8
最小値	19.1	33.4	21.6	21.4	18.7
最大値	60.8	64.7	70.0	69.3	87.5

AUC：血中濃度-時間曲線下面積

AUC_{0-24h,ss}：時間 0 から 24 時間後までの AUC

AUC_{tau}：時間 0 から投与間隔までの AUC

CL_{cr}：クレアチニンクリアランス

a：腎機能障害患者における AUC_{tau} (実測値) より、用法・用量を調節して投与した時の 1 日曝露量 (AUC_{0-24h,ss}) が推定された。

b：腎機能正常患者における AUC_{tau} (実測値) より、用法・用量を調節して投与した時の 1 日曝露量 (AUC_{0-24h,ss}) が推定された。

AUC_{0-24h,ss} の計算式

CL/F (全身クリアランス) = 本剤の 1 回投与量 × 0.7884/AUC_{tau}

AUC_{0-24h,ss} = 本剤の 1 日投与量 × 0.7884/ (CL/F)

²³⁾ ファムビル錠 250mg 「帯状疱疹」の効能・効果に係る承認申請資料概要 (平成 20 年 4 月 16 日付承認)

表 単純疱疹患者における推定1日曝露量 (AUC_{0-24h,ss})

CL _{cr} (mL/min)	AUC _{0-24h,ss} (μg·h/mL)				腎機能正常患者 ^{b)}
	≥ 60 ^{a)}	40~59 ^{a)}	20~39 ^{a)}	< 20 ^{a)}	
用法・用量	250mg 1日3回	250mg 1日3回	250mg 1日2回	250mg 1日1回	250mg 1日3回
平均値	17.2	34.7	41.5	37.8	18.4
最小値	9.6	25.1	21.6	21.4	9.4
最大値	30.4	48.5	70.0	69.3	43.8

AUC：血中濃度-時間曲線下面積

AUC_{0-24h,ss}：時間0から24時間後までのAUC

AUC_{tau}：時間0から投与間隔までのAUC

CL_{cr}：クレアチニンクリアランス

a：腎機能障害患者におけるAUC_{tau}（実測値）より、用法・用量を調節して投与した時の1日曝露量（AUC_{0-24h,ss}）が推定された。

b：腎機能正常患者におけるAUC_{tau}（実測値）より、用法・用量を調節して投与した時の1日曝露量（AUC_{0-24h,ss}）が推定された。

AUC_{0-24h,ss}の計算式

CL/F（全身クリアランス） = 本剤の1回投与量 × 0.7884/AUC_{tau}

AUC_{0-24h,ss} = 本剤の1日投与量 × 0.7884/（CL/F）

機構は、以下のとおり考える。

追加第Ⅲ相比較試験（M521101-01試験）で本剤1回250mgを1日3回投与でVACVに対する本剤の非劣性が示され、安全性に特段の問題が認められていないことから、本剤1回250mg1日3回投与と設定することに大きな問題はないと考える。

また、腎機能障害を伴う患者に対する用量の調節の目安については、海外試験における薬物動態の結果から得られた推定曝露量に基づき調整するとの考えは受け入れ可能であると考えますが、腎機能が低下した日本人単純疱疹患者における本剤の有効性及び安全性は検討されていないことから、腎機能が低下した単純疱疹患者における有効性及び安全性については、製造販売後にさらに情報を収集すべきと考える。

なお、腎機能障害を伴う患者に対する用量の調節の目安については添付文書以外の資料も用いて臨床現場に情報提供する必要があると考える。

(5) 臨床的位置付けについて

機構は、本邦における既承認薬と比較して本剤の臨床的位置付けを説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

本邦では、単純疱疹に適応を有する薬剤として、ACV及びVACVの経口薬が第一選択薬として臨床現場で汎用されている。なお、VACVはACVのプロドラッグであることから、有効活性成分としては同一である。

本剤は、海外で経口抗ヘルペスウイルス薬として十数年にわたって広く使用され、単純疱疹治療における国際的な実績を有しており、海外の一般的な成書²⁴⁾、²⁵⁾、ガイドライン²⁶⁾においても、本剤はACV経口薬やVACV経口薬と同じ位置付けで単純疱疹治療における第一選択薬として推奨されている。

本剤は、本邦においても、単純疱疹治療における選択肢を提供するものであると考える。

機構は、本邦において単純疱疹治療薬は限られることから、本剤が治療の選択肢のひとつとして提供されることは意義があると考えます。

²⁴⁾ Fauci AS et al, *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed.: 1095-1102. 2008

²⁵⁾ Lee Goldman et al, *Cecil medicine*., 24th ed.:2125-2128. 2008.

²⁶⁾ Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines*, MMWR 2010;59(No. RR-12):p21. 2010

(6) 小児について

機構は、小児を対象とした本剤の開発の予定について、海外の開発動向を踏まえた上で、申請者の見解を述べるよう求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

海外において、小児の水痘、帯状疱疹及び単純疱疹ウイルス感染症、並びに新生児の単純疱疹ウイルス感染症を対象とした臨床試験で安全性及び薬物動態が検討されたものの、いずれの国でも 12 歳以下の小児に対する承認取得には至らなかった。以後、国外において小児に対する開発は実施されていない。

申請者は、現時点では本剤の小児における開発を予定していないが、今後、国内における医療現場の状況や医療ニーズ等の把握に努めたいと考える。

機構は、申請者の見解を了承した。

(7) 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

機構は、単純疱疹を対象とした追加第Ⅲ相比較試験（M521101-01 試験）におけるカポジ水痘様発疹症及び性器ヘルペスについて、検討された症例数は多くないことから、単純疱疹を対象とした製造販売後調査を実施する必要性について申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

①本開発では、単純疱疹患者に本剤を投与したときの有害事象や副作用のプロファイル、発現頻度は既承認の効能・効果である帯状疱疹患者におけるプロファイルと大きく異ならず、臨床上懸念される新たなリスクは認められなかったこと、②今回の申請の用法・用量は、1回 250mg 1日 3回であり、既承認の用法・用量（1回 500mg 1日 3回）の半量であることから、既承認の用量・用法でのリスクを上回るものではないと考えたこと、③帯状疱疹における製造販売後調査において、臨床上懸念される新たなリスクは認められなかったことから、本承認申請時点では製造販売後に新たなリスクが発生する可能性は低いと考え、製造販売後調査は不要と考えた。

しかしながら、製造販売後調査の必要性を再検討したところ、単純疱疹を対象とした追加第Ⅲ相比較試験（M521101-01 試験）において本剤の投与例数が少ないカポジ水痘様発疹症、性器ヘルペスについては、使用実態下における情報を収集することで適正使用と安全性確保をより充実できると考え、特定使用成績調査を実施することとした。調査計画については、今後検討する予定である。

機構は、「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（2）耐性化の検討について」の項、「4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）有効性について、及び（2）安全性について」の項での検討を踏まえて、製造販売後には、申請者の提案した調査内容に加えて、本邦における HSV の耐性獲得状況、腎機能が低下した単純疱疹患者における有効性及び安全性についても情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については専門協議で議論したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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（5.3.5.1-3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の単純疱疹に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。なお、本邦における HSV の耐性獲得状況、腎機能が低下した単純疱疹患者における有効性及び安全性については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 1 月 21 日

I. 申請品目

[販 売 名]	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 24 年 1 月 31 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 製造販売後調査について

機構は、「審査報告 (1) 、4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (7) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後に実施予定の特定使用成績調査を実施するとともに、本邦における HSV の耐性獲得状況、腎機能が低下した単純疱疹患者における有効性及び安全性についても情報収集する必要があると考えることから、現在計画されている製造販売後調査について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本剤の製造販売後調査として、単純疱疹の病型のうち性器ヘルペス及びカポジ水痘様発疹症を対象とした特定使用成績調査を実施し、本剤の有効性及び安全性について検討する予定である。目標症例数は実施可能性を考慮して、性器ヘルペス 200 例（初発型性器ヘルペスとして 50 例、再発型性器ヘルペスとして 150 例）、カポジ水痘様発疹症 100 例とする予定である。なお、当該調査において、腎機能が低下した単純疱疹患者が組み入れられた場合には積極的に情報を収集する。また、本邦における ACV 及び PCV に対する HSV の耐性獲得状況については、文献等から継続的に情報収集を行う予定である。

機構は、申請者の説明について了承するが、得られた情報については適宜臨床現場に情報提供することが必要と考える。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認しても差し支えないと判断する。なお、本剤の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

単純疱疹

帯状疱疹

(下線部追加)

[用法・用量]

単純疱疹

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。

帯状疱疹

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。

(下線部追加)