

アメナリーフ錠200 mg

第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
ASP2151	一般名：アメナメビル 非核酸類似体のヘルペスウイルスヘリカーゼ・プライマーゼ複合体阻害薬
R5	ASP2151の代謝物
AUC	Area under the time-concentration curve：時間－濃度曲線下面積
AUC _{inf}	投与開始0時間後から無限大時間までの時間－濃度曲線下面積
C _{max}	Maximal blood concentration：最高血中濃度
HQC	高濃度quality control試料
LC/MS/MS	Liquid chromatography /mass spectrometry / mass spectrometry：液体クロマトグラフィータンデムスペクトロメトリー
LLOQ	Lower limit of quantitation：定量下限
LQC	低濃度quality control試料
MQC	中濃度quality control試料
t _{max}	Time to reach C _{max} ：最高濃度到達時間
ULOQ	Upper limit of quantitation：定量上限
ULOQ	Upper limit of quantitation：定量上限

目次

	頁
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法	4
2.7.1.1 背景及び概観	4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約.....	10
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	13
2.7.1.4 付録.....	13

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 生物学的試験の概要

生物薬剤学に関する項目を検討した試験の一覧を表 2.7.1-1に示す。

表 2.7.1-1 生物薬剤学に関する試験一覧

試験番号 実施国	試験目的	対象被験者 (被験者数)	投与方法 ASP2151用量、剤形、投与条件	報告書の 添付場所 (2.7.6) 資料区分
15L-CL-006 米国	製剤間比較 食事の影響	健康成人 24例	800mg、カプセル剤及び錠剤、空腹時単回投与 800mg、錠剤、空腹時及び食後単回投与	5.3.1.2-1 (2.7.6.2) 評価
15L-CL-002 フランス	食事の影響	健康成人男性 8例	300mg、カプセル剤、空腹時及び食後単回投与	5.3.1.1-1 (2.7.6.1) 参考

2.7.1.1.2 製剤開発の経緯

市販予定製剤は、ASP2151を200 mg含有する淡黄色の楕円形のフィルムコーティング錠である。

本剤の開発早期は、安全性、忍容性及び薬物動態を検討するための4つの臨床薬理試験を、カプセル剤で実施した。その後、錠剤を作製したことから、カプセル剤と錠剤の相対的バイオアベイラビリティを比較した（15L-CL-006試験）。

以降の臨床試験では、錠剤を用いた。すなわち、帯状疱疹患者を対象とした用量設定試験（15L-CL-221試験）及び再発型性器ヘルペス患者を対象とした用量設定試験（15L-CL-101試験）では、100mg 錠及び200 mg錠を用い、第III相試験を含むその後のすべて臨床試験では、200 mg錠のみを使用した。

臨床試験で用いた200 mg錠と市販予定製剤は、同一含量の同一処方製剤である。

カプセル剤及び錠剤の処方を表 2.3.P-2及び表 2.3.P-3に示した。

臨床試験で使用した製剤とロット番号を表 2.7.1-2及び表 2.7.1-3に示した。

表 2.7.1-2 臨床薬理試験等で使用した製剤の剤形・含量及びロット番号

試験番号 実施国	試験目的	剤形	含量 (mg)	ロット番号
15L-CL-001 日本	安全性、忍容性及び薬物動態の 検討	カプセル剤	5	()
			25	()
			50	()
			200	()
15L-CL-002 フランス	安全性、忍容性及び薬物動態の 検討 食事の影響	カプセル剤	5	()
			25	()
			50	()
			200	()
15L-CL-003 日本	健康高齢男性被験者の薬物動態 の検討	カプセル剤	50	()
			200	()
15L-CL-004 フランス	安全性及び忍容性の検討 薬物動態の性差の検討	カプセル剤	200	()
15L-CL-006 米国	カプセル剤及び錠剤のバイオア ベイラビリティの比較	カプセル剤	200	()
		錠剤	200	()
15L-CL-008 フランス	薬物相互作用（ケトコナゾール） の検討	錠剤	200	()
15L-CL-009 フランス	薬物相互作用（リファンピシン） の検討	錠剤	200	()
15L-CL-010 フランス	薬物相互作用（ミダゾラム）の 検討	錠剤	200	()
15L-CL-013 米国	肝機能障害を有する被験者の薬 物動態の検討	錠剤	200	()
15L-CL-014 米国	腎機能障害を有する被験者の薬 物動態の検討	錠剤	200	()
15L-CL-018 フランス	薬物相互作用（ワルファリン） の検討	錠剤	200	()
15L-CL-019 米国	安全性の検討	錠剤	200	()
M522101-EU21 英国	薬物相互作用（シクロスポリン） の検討	錠剤	200	(400 mg投与用) (1200 mg投与用)
M522101-EU22 英国	薬物相互作用（リトナビル）の 検討	錠剤	200	(400 mg群用) (1200 mg群用)
M522101-EU23 英国	薬物相互作用（モンテルカスト） の検討	錠剤	200	()
M522101-EU24 英国	薬物相互作用（ミダゾラム）の 検討	錠剤	200	()
M522101-EU25 英国	薬物相互作用（ブプロピオン） の検討	錠剤	200	()
M522101-J21 日本	安全性、忍容性及び薬物動態の 検討	錠剤	200	()
M522101-J22 日本	QT/QTc及び薬物動態の検討	錠剤	200	()

表 2.7.1-3 患者を対象とした臨床試験で使用した製剤の剤形・含量及びロット番号

試験番号 実施国	試験目的	剤形	含量 (mg)	ロット番号
15L-CL-221 日本	帯状疱疹患者を対象とした用量設定試験	錠剤	100	()
			200	()
M522101-J01 日本	帯状疱疹患者を対象とした比較試験	錠剤	200	()
M522101-J11 日本	単純疱疹患者を対象とした比較試験	錠剤	200	()
M521101-J12 日本	単純疱疹患者を対象とした一般臨床試験	錠剤	200	()
15L-CL-101 米国	再発型性器ヘルペス患者を対象とした用量設定試験	錠剤	100	()
			200	()

2.7.1.1.3 血漿中及び尿中のASP2151及び代謝物濃度の定量法

血漿中及び尿中のASP2151の未変化体及び主要代謝物（R5）は、液体クロマトグラフィータンデムスペクトロメトリー（LC/MS/MS）法で測定した。国内試験及び評価資料の臨床試験で用いた各測定法のバリデーション結果を表 2.7.1-4に示した。定量下限は、血漿中ASP2151濃度では1又は5 ng/mLであり、代謝物で2 ng/mLであった。また、尿中ASP2151で1又は50 ng/mLであり、代謝物で20 ng/mLであった。

表 2.7.1-4分析法及びバリデーション試験の要約

報告書番号	15L-ME- XXXXXXXXXX	15L-ME- XXXXXXXXXX	15L-ME- XXXXXXXXXX	15L-ME- XXXXXXXXXX	15L-ME- XXXXXXXXXX	15L-ME- XXXXXXXXXX
報告書の添付箇所	5.3.1.4-1	5.3.1.4-2	5.3.1.4-3	5.3.1.4-4	5.3.1.4-5	5.3.1.4-6
定量物質	ASP2151	ASP2151	ASP2151	ASP2151	ASP2151	ASP2151
試料	血漿	尿	血漿	血漿	尿	血漿 / 尿
検出方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
内標準物質	d ₆ -ASP2151	d ₆ -ASP2151	d ₆ -ASP2151	d ₆ -ASP2151	d ₆ -ASP2151	d ₆ -ASP2151
検量線範囲 (ng/mL)	1-1000	1-1000	1-1000	1-1000	1-1000	1-1000
真度 (%)						
LLOQ (conc.)	-15.0 (1)	-16.0 (1)	3.6 (1.00)	—	—	—
LQC (conc.)	-0.5 (2)	-7.5 (2)	5.1 (2.00)	—	—	—
MQC (conc.)	1.5 (40)	-5.7 (40)	1.7 (40.08)	—	—	—
ULOQ又はHQC (conc.)	-2.7 (800)	-7.1 (800)	3.9 (801.60)	—	—	—
精度 (%)						
LLOQ(conc)	2.4 (1)	6.0 (1)	4.1 (1.00)	—	—	—
LQC (conc.)	4.0 (2)	5.4 (2)	4.9 (2.00)	—	—	—
MQC (conc.)	2.8 (40)	2.7 (40)	2.6 (40.08)	—	—	—
ULOQ又はHQC (conc.)	1.7 (800)	1.8 (800)	2.2 (801.60)	—	—	—
安定性						
室温	24時間	24時間	—	—	—	—
冷蔵 (4°C)	—	—	—	—	—	—
冷凍 (-20°C)	31日	31日	—	184日	185日	—
超低温 (-80°C)	—	—	—	184日	189日	—
概略	血漿 100 µL に内標準物質 を加えフィル ター濾過後に 測定	尿 100 µLに 内標準物質を 加えフィルタ ー濾過後に測 定	血漿 200 µLに内 標準物質を加 えフィルター 濾過後に測定	長期安定性 試験	長期安定性 試験	血漿20倍希 釈、尿100倍 希釈までの 希釈の妥当 性確認
臨床試験番号	15L-CL-001 15L-CL-003 15L-CL-006 15L-CL-221	15L-CL-006	—	—	—	15L-CL-006

表 2.7.1-4分析法及びバリデーション試験の要約 (続き)

報告書番号	15L-ME-	15L-ME-	15L-ME-	15L-ME-	15L-ME-	15L-ME-
報告書の添付箇所	5.3.1.4-7	5.3.1.4-8	5.3.1.4-9	5.3.1.4-10	5.3.1.4-10	5.3.1.4-11
定量物質	ASP2151	ASP2151	ASP2151	ASP2151	R5	ASP2151
試料	血漿	尿	血漿限外濾液	血漿	血漿	尿
検出方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
内標準物質	d ₆ -ASP2151	d ₆ -ASP2151	d ₆ -ASP2151	d ₆ -ASP2151	d ₄ -R5	d ₆ -ASP2151
検量線範囲 (ng/mL)	5-5000	1-1000	5-5000	5-5000	2-2000	50-50000
真度 (%)						
LLOQ (conc.)	-9.0 (5)	-0.2 (100)	-8.0 (5)	2.6 (5)	7.0 (2)	-1.6 (50)
LQC (conc.)	-4.1 (15)	-1.4 (300)	-1.9 (15)	3.1 (15)	3.8 (6)	-1.6 (150)
MQC (conc.)	-2.3 (200)	-2.6 (4000)	-1.9 (200)	2.6 (350)	0.6 (140)	-0.3 (3500)
ULOQ 又は HQC (conc.)	-4.5 (4000)	-6.0 (80000)	-13.0 (4000)	0.1 (3500)	1.1 (1400)	1.2 (35000)
精度 (%)						
LLOQ (conc.)	3.7 (5)	9.6 (100)	3.7 (5)	5.7 (5)	5.1 (2)	7.0 (50)
LQC (conc.)	2.9 (15)	4.5 (300)	3.6 (15)	3.0 (15)	3.7 (6)	5.9 (150)
MQC (conc.)	2.4 (200)	2.8 (4000)	4.3 (200)	2.1 (350)	2.1 (140)	1.8 (3500)
ULOQ 又は HQC (conc.)	2.1 (4000)	3.0 (80000)	3.0 (4000)	1.5 (3500)	1.7 (1400)	2.9 (35000)
安定性						
室温	7日	—	24時間	24時間	24時間	24時間
冷蔵 (4°C)	7日	—	—	—	—	—
冷凍 (-20°C)	184日	—	23日	195日	195日	183日
超低温 (-80°C)	—	—	—	195日	195日	183日
概略	検量線範囲の変更	尿サンプルを100倍希釈した際の妥当性評価	限外ろ過後の血漿100 µLに内標準物質を加え上清を測定	血漿100 µLに内標準物質を加えtert-ブチルメチルエーテルで抽出後測定	血漿100 µLに内標準物質を加えtert-ブチルメチルエーテルで抽出後測定	尿25 µLに内標準物質を加え測定
臨床試験番号	—	15L-CL-001 15L-CL-003 15L-CL-006	15L-CL-006	M522101-J21 M522101-J22	M522101-J21 M522101-J22	M522101-J21

表 2.7.1-4分析法及びバリデーション試験の要約 (続き)

報告書番号	15L-ME-	KE 532	KE 532	KE 533	KE 533
報告書の添付箇所	5.3.1.4-11	5.3.1.4-12	5.3.1.4-12	5.3.1.4-13	5.3.1.4-13
定量物質	R5	ASP2151	R5	ASP2151	R5
試料	尿	血漿	血漿	尿	尿
検出方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
内標準物質	d ₄ -R5	d ₆ -ASP2151	d ₄ -R5	d ₆ -ASP2151	d ₄ -R5
検量線範囲(ng/mL)	20-20000	5-5000	2-2000	50-50000	20-20000
真度 (%)					
LLOQ (conc.)	0.2 (20)	5.6 (5)	3.7 (2)	-1.9 (50)	3.7 (20)
LQC (conc.)	-2.6 (60)	1.2 (10)	1.1 (4)	-2.3 (100)	2.7 (40)
MQC (conc.)	1.3 (1400)	2.1 (500)	1.4 (200)	-3.6 (5000)	0.5 (2000)
ULOQ 又は HQC (conc.)	3.6 (14000)	0.4 (4000)	0.8 (1600)	-0.9 (40000)	2.7 (16000)
精度 (%)					
LLOQ (conc.)	11.7 (20)	4.5 (5)	5.2 (2)	10.8 (50)	5.7 (20)
LQC (conc.)	5.4 (60)	3.9 (10)	6.2 (4)	6.8 (100)	6.9 (40)
MQC (conc.)	2.7 (1400)	2.6 (500)	4.0 (200)	3.3 (5000)	3.1 (2000)
ULOQ 又は HQC (conc.)	3.7 (14000)	2.1 (4000)	3.8 (1600)	3.5 (40000)	2.6 (16000)
安定性					
室温	24時間	24時間	24時間	24時間	24時間
冷蔵 (4°C)	-	-	-	-	-
冷凍 (-20°C)	183日	187日	187日	181日	181日
超低温 (-80°C)	183日	-	-	-	-
概略	尿25 µLに内標準物質を加え測定	血漿100 µLに内標準物質を加えtert-ブチルメチルエーテルで抽出後測定	血漿100 µLに内標準物質を加えtert-ブチルメチルエーテルで抽出後測定	尿25 µLに内標準物質を加え測定	尿25 µLに内標準物質を加え測定
臨床試験番号	M522101-J21	M522101-J21 M522101-J22	M522101-J21 M522101-J22	M522101-J21	M522101-J21

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 健康成人における単回経口投与試験（製剤間の相対的バイオアベイラビリティ比較及び、食事の影響）

（試験番号：15L-CL-006 資料番号：5.3.1.2-1、評価資料）

健康成人24名を対象にASP2151 800 mgを単回経口投与した後の薬物動態を検討した。

3群3期のクロスオーバー試験を実施し、各投与間には6日間の休薬期間を設けた。

- Treatment A: ASP2151カプセル剤 800 mg (200 mg ×4カプセル) を絶食下経口投与
- Treatment B: ASP2151錠剤 800 mg (200 mg ×4錠) を絶食下経口投与
- Treatment C: ASP2151錠剤 800 mg (200 mg ×4錠) を食後経口投与

ASP2151の血漿中未変化体濃度の推移を図 2.7.1-1に、相対的バイオアベイラビリティの検討結果を表 2.7.1-5に、食事の影響の検討結果を表 2.7.1-6に示す。

C_{max} 及び AUC_{inf} の比較から、錠剤投与の相対的バイオアベイラビリティは、カプセル剤投与と比較してそれぞれ88.47%及び85.65%に低下した。錠剤の食後投与時の血漿中濃度は絶食投与時に比べて、 C_{max} で155.44%、 AUC_{inf} で192.38%に増加した。

t_{max} の中央値は、空腹時投与ではカプセル剤及び錠剤のいずれも2.0時間であったのに対し、食後投与（錠剤）では4.0時間に延長した。

図 2.7.1-1 錠剤又はカプセル 800 mg投与時の血漿中未変化体濃度の平均値（標準誤差）の推移（薬物動態解析対象集団）

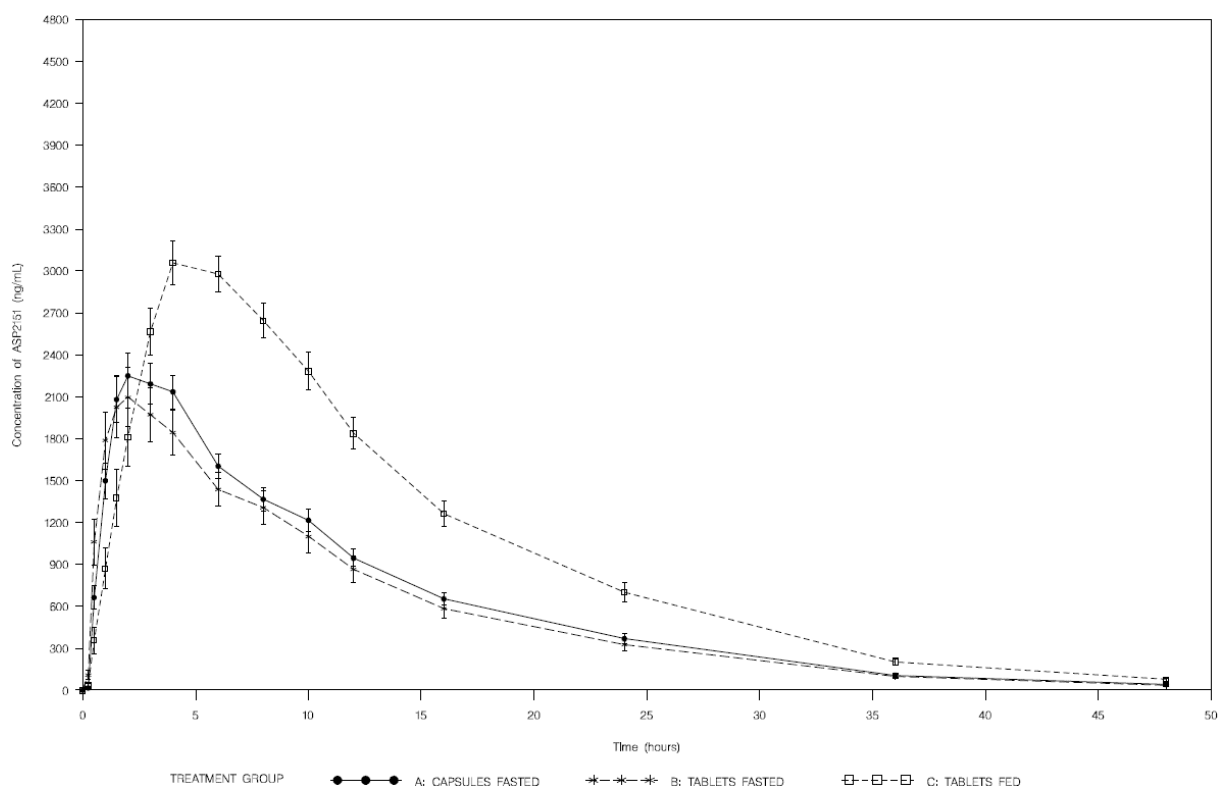


図2.7.6-7から引用

表 2.7.1-5 ASP2151カプセル剤に対するASP2151錠の空腹時投与での
相対的バイオアベイラビリティの検討結果（薬物動態解析対象集団）

項目	n	幾何平均値 ^a		幾何平均比 (%) ^b (錠剤/カプセル剤)	幾何平均比の 90%信頼区間 (%) ^b	P値
		錠剤	カプセル剤			
AUC _{inf}	24	24053.86	28083.31	85.65	77.16 - 95.08	NA
C _{max}	24	2005.61	2267.01	88.47	78.43 - 99.79	
t _{max}	24	2.00	2.00	NA		

NA：該当せず

a：対数変換値の最小二乗平均を逆対数変換して算出した。t_{max}は中央値を示した。

b：対数変換値のデータを逆対数変換し、百分率で示した。

表2.7.6-15から引用

表 2.7.1-6 ASP2151錠投与での食事の影響の検討結果（薬物動態解析対象集団）

項目	n	幾何平均値 ^a		幾何平均比 (%) ^b (食後/空腹時)	幾何平均比の 90%信頼区間 (%) ^b	P値
		食後	空腹時			
AUC _{inf}	22	46275.94	24053.86	192.38	167.04 - 221.57	NA
C _{max}	22	3117.60	2005.61	155.44	133.58 - 180.89	
t _{max}	22	4.00	2.00	NA		

NA：該当せず

a：対数変換値の最小二乗平均を逆対数変換して算出した。t_{max}は中央値を示した。

b：対数変換値のデータを逆対数変換し、百分率で示した。

表2.7.6-16から引用

2.7.1.2.2 健康成人男性における単回経口投与試験（食事の影響）

（試験番号：15L-CL-002 資料番号：5.3.1.1-1、参考資料）

健康成人男性を対象にASP2151 300 mg（カプセル剤）を絶食及び食後条件下で単回経口投与した後の薬物動態を検討した。

ASP2151の血漿中未変化体濃度の推移を図 2.7.1-2に、薬物動態パラメータ値を表 2.7.1-7に示す。食後投与時の血漿中濃度は絶食投与時に比べて、C_{max}で1.82倍、AUC_{inf}で1.90倍に増加した。

図 2.7.1-2 ASP2151 300 mg を空腹時又は食後単回経口投与時の血漿中未変化体濃度（平均値）の推移：薬物動態解析対象集団

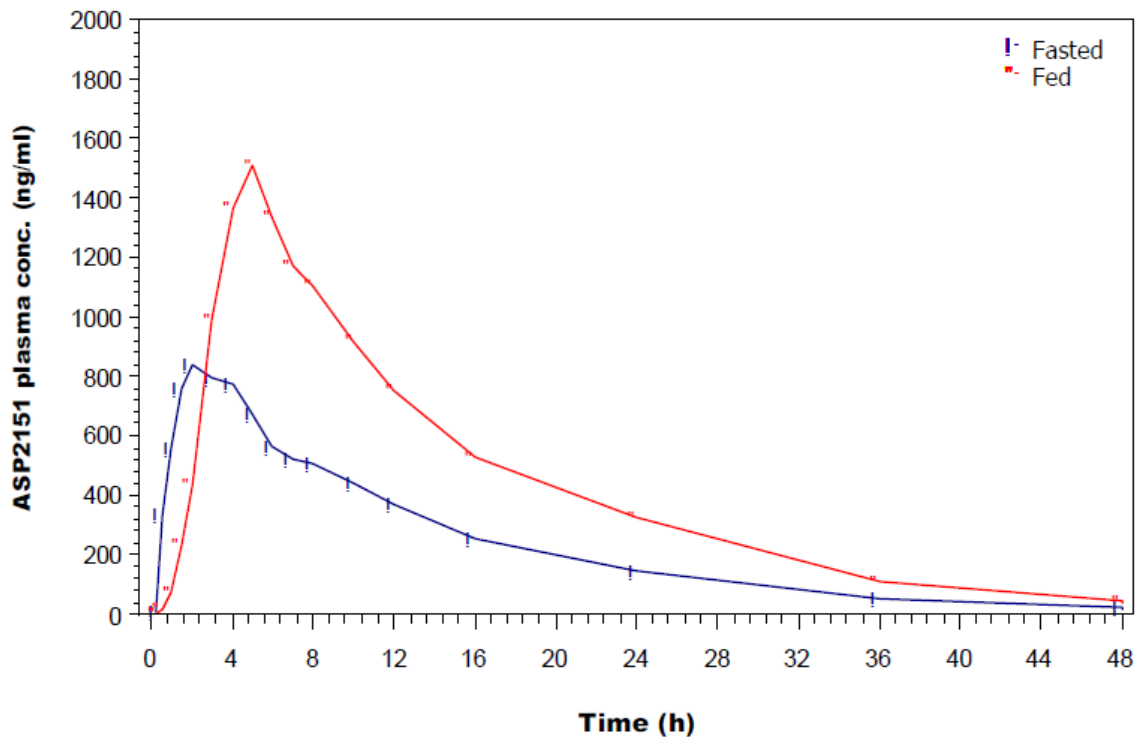


図2.7.6-5から引用

表 2.7.1-7 ASP2151カプセル剤投与での食事の影響の検討結果（薬物動態解析対象集団）

項目	n	平均 ^a		最小二乗平均比 ^b (食後/空腹時)	最小二乗平均比の 90%信頼区間 ^b
		食後	空腹時		
AUC _{inf}	8	20725	11231	1.90	1.55 - 2.32
C _{max}	8	1576	937	1.82	1.34 - 2.48
t _{max}	8	5.00	2.00	NA	

NA：該当せず

^a：対数変換値の最小二乗平均を逆対数変換して算出した。t_{max}は中央値を示した。

^b：対数変換値のデータを逆対数変換し、比で示した。

総括報告書（5.3.1.1-1）Table 6及びTable 7を改変

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 製剤比較（カプセル剤と錠剤の相対的バイオアベイラビリティ）

$C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の比較から、錠剤投与の相対的バイオアベイラビリティは、カプセル剤投与と比較してそれぞれ88.47%及び85.65%に低下した。

2.7.1.3.2 食事の影響

カプセル剤の食後投与時の血漿中ASP2151濃度は絶食投与時に比べて、 $C_{\max}$ で1.82倍、 $AUC_{\inf}$ で1.90倍に増加し、ASP2151の吸収性は食事により上昇した（2.7.1.2.2）。

また、錠剤の食後投与時でも $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ は絶食投与時に比べて有意に高く（155.44%及び192.38%）、吸収性は食事により上昇した（2.7.1.2.1）。

両試験の結果から、本剤のバイオアベイラビリティは食事の影響を受けた。

2.7.1.4 付録

該当なし

アメナリーフ錠200 mg

第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

2.7.2 臨床薬理試験

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
ASP2151	一般名：アメナメビル 非核酸類似体のヘルペスウイルスヘリカーゼ・プライマーゼ複合体阻害剤
R5	ASP2151の主要代謝物
Ae	Urinary excretion amount：尿中排泄量
Ae _{last}	投与開始0時間後から定量された時間までの尿中排泄量
Ae _{inf}	投与開始0時間後から無限大時間までの尿中排泄量
AGP	α_1 -Acid glycoprotein： α_1 -酸性糖蛋白質
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Asparatate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the time-concentration curve：時間－濃度曲線下面積
AUC ₂₄	投与開始0時間後から24時間までの時間－濃度曲線下面積
AUC _{last}	投与開始0時間後から定量された時間までの時間－濃度曲線下面積
AUC _{inf}	投与開始0時間後から無限大時間までの時間－濃度曲線下面積
AUC _{tau}	投与開始0時間後から投与間隔時間までの時間－濃度曲線下面積
C ₂₄	投与開始24時間後の血漿中濃度
C _{max}	Maximal drug concentration：最高血漿（血液）中濃度
CL/F	Total body clearance from plasma after extravascular administration：見かけの全身クリアランス
CL _R	Renal clearance：腎クリアランス
CV	Coefficient of variation：変動係数
CYP	Cytochrome P450：チトクロムP450
ECGAS	Electrocardiogram analysis set：心電図解析対象集団
HDL	High density lipoprotein：高比重リポ蛋白質
HIV	Human Immunodeficiency Virus：ヒト免疫不全ウイルス
HSA	Human serum albumin：ヒト血清アルブミン
IC ₅₀	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
Ki	Inhibition constant：阻害定数
Km	Michaelis constant：ミカエリス定数
LC/MS/MS	Liquid chromatography / mass spectrometer / mass spectrometer：液体クロマトグラフタンデム質量分析計
LDL	Low density lipoprotein：低比重リポ蛋白質
PK/PD	Pharmacokinetics/Pharmacodynamics：薬物動態/薬力学
QT	Time in msec from start of the Q wave to end of the T wave：Q波開始からT波終了までの時間

略号一覧

略号	省略していない表現
QTc	QT interval corrected for heart rate : 心拍数で補正したQT間隔
$t_{\max}$	Time to reach $C_{\max}$: 最高濃度到達時間
$t_{1/2}$	Elimination half-life : 消失半減期
$V_{\max}$	Maximal velocity : 最大速度
V_z/F	Apparent volume of distribution during the terminal phase after eztravascular administration : 見かけの分布容積
λ_z	(Terminal) elimination rate constant : 消失速度定数

目次

	頁
2.7.2 臨床薬理試験.....	5
2.7.2.1 背景及び概観.....	5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約.....	9
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	45
2.7.2.4 薬力学及び母集団薬物動態解析.....	52
2.7.2.5 特別な試験.....	52
2.7.2.6 付録.....	56

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

臨床薬理試験は、ヒト生体試料を用いた非臨床試験と臨床試験を実施した。

ヒト生体試料による非臨床試験では、血漿蛋白結合、血球移行性、*in vitro*代謝、ヒト代謝物分析、*in vitro*酵素誘導、*in vivo*酵素阻害及びその他の薬物動態試験（配座異性体の検討）についての評価を行った。

ASP2151の臨床試験は、日本及び外国の健康被験者の薬物動態、带状疱疹患者のPK/PD、年齢における薬物動態への影響、肝機能障害及び腎機能障害の薬物動態への影響、QT間隔への影響、薬物相互作用の評価を行った。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験の構成と概観

ASP2151のヒト生体試料を用いた非臨床試験を実施し、その一覧を表 2.7.2-1に示した。その結果、血漿蛋白結合、血球移行性、ASP2151の代謝プロファイルに種差はないと判断した。また、ASP2151はCYP2B6、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4に対する誘導能があり、CYP2C8を阻害することが示された。

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験

試験内容	試験番号 (資料区分)	試験系	報告書の 添付場所
血漿蛋白結合	15L-ME- XXXXXXXXXX (評価資料)	マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿	4.2.2.3-4
血漿蛋白結合 (結合種)	15L-ME- XXXXXXXXXX (評価資料)	ヒト血清蛋白	4.2.2.3-5
血球移行性	15L-ME- XXXXXXXXXX (評価資料)	マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血液	4.2.2.3-6
<i>In vitro</i> 代謝	15L-ME- XXXXXXXXXX (評価資料)	マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト肝ミクロソーム 及び肝細胞	4.2.2.4-1
	15L-ME- XXXXXXXXXX (評価資料)	マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びヒト肝 ミクロソーム	4.2.2.4-2
	15L-ME- XXXXXXXXXX (評価資料)	ヒト肝ミクロソーム	4.2.2.4-3
	15L-ME- XXXXXXXXXX (評価資料)	ヒト肝ミクロソーム	4.2.2.4-4
ヒト代謝物分析	15L-ME- XXXXXXXXXX (評価資料)	ヒト血漿、尿及び糞	4.2.2.4-9
<i>In vitro</i> 酵素誘導	15L-ME- XXXXXXXXXX (評価資料)	ヒト肝細胞	4.2.2.6-1
	KE XXXXXXXXXX 173 (評価資料)	ヒト肝細胞	4.2.2.6-2
<i>In vitro</i> 酵素阻害	15L-ME- XXXXXXXXXX (評価資料)	ヒト肝ミクロソーム	4.2.2.6-3
	15L-ME- XXXXXXXXXX (評価資料)	ヒト肝ミクロソーム	4.2.2.6-4
その他の薬物動態試験 (配座異性体の検討)	15L-ME- XXXXXXXXXX (参考資料)	マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿	4.2.2.7-1

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の構成と概観

開発当初の第I相臨床試験（15L-CL-001、15L-CL-002、15L-CL-003、15L-CL-004、15L-CL-007）はカプセル剤又は液剤として投与され、その後の試験ではすべて錠剤で投与された。カプセル剤と錠剤の製剤比較及び食事の影響は2.7.1.2.1及び2.7.1.2.2項にまとめた。ASP2151の臨床薬理試験は19試験実施し、その内、国内で実施した3試験を評価資料、国内で実施した2試験及び外国で実施した14試験を参考資料とした。その一覧を表 2.7.2-2及び表 2.7.2-3に示した。

表 2.7.2-2 臨床薬理試験（国内試験）

試験内容	試験番号 実施国 (資料区分)	対象被験者 症例数（登録）	用法・用量	報告書の 添付場所 (2.7.6)
単回 投与試験	15L-CL-001 日本 (評価)	健康成人男性 40例 ASP2151カプセル：各群6例 プラセボ：10例	ASP2151カプセル 5 mg、25 mg、100 mg、 300 mg、600 mg プラセボ 絶食、単回、経口	5.3.3.1-1 (2.7.6.3)
	M522101-J21 日本 (参考)	健康成人男性 18例 ASP2151錠：各群6例 プラセボ：6例	ASP2151錠 1200 mg、2400 mg プラセボ 食後、単回、経口	5.3.3.1-2 (2.7.6.4)
7日間反復 投与試験	15L-CL-003 日本 (評価)	健康非高齢男性：18例 (20歳以上45歳未満) 健康高齢男性：18例 (65歳以上80歳未満) ASP2151カプセル：各群6例 プラセボ：12例	ASP2151カプセル 300 mg、600 mg プラセボ 食後、反復7日間、経口	5.3.3.3-1 (2.7.6.7)
TQT試験	M522101-J22 日本 (参考)	健康成人：46例	ASP2151錠 400 mg、1200 mg、2400 mg プラセボ モキシフロキサシン錠 400 mg 食後、単回、経口	5.3.4.1-1 (2.7.6.20)
PK/PD 試験	15L-CL-221 日本 (参考)	帯状疱疹患者 403例 ASP2151 100 mg：102例 200 mg：102例 400 mg：97例 VACV 1000 mg：102例	ASP2151錠 100 mg、200 mg、400 mg VACV 錠 1000 mg 食後、反復7日間、経口	5.3.5.1-1 (2.7.6.21)

表 2.7.2-3 臨床薬理試験（外国試験）

試験内容	試験番号 実施国 (資料区分)	対象被験者 症例数（登録）	用法・用量	報告書の 添付場所 (2.7.6)
単回投与 試験	15L-CL-002 フランス (参考)	健康成人男性 64例 ASP2151：各群6例 プラセボ：16例	ASP2151カプセル 5 mg、25 mg、100 mg、300 mg、 600 mg、1200 mg、1800 mg、 2400 mg プラセボ 絶食、単回、経口	5.3.1.1-1 (2.7.6.1)
14日間 反復投与 試験	15L-CL-004 フランス (参考)	健康成人男性：24例 健康成人女性：24例 ASP2151：各群男女各4例 プラセボ：16例	ASP2151カプセル 200 mg、400 mg、800 mg、 1200 mg プラセボ 食後、反復14日間、経口	5.3.3.3-2 (2.7.6.8)
マスバラ ンス試験	15L-CL-007 オランダ (参考)	健康成人男性 6例	ASP2151液剤 200 mg 絶食、単回、経口	5.3.3.1-3 (2.7.6.5)
肝機能 障害者 対象試験	15L-CL-013 米国 (参考)	肝機能正常者：8例 中等度肝機能障害者：8例	ASP2151錠 400 mg 絶食、単回、経口	5.3.3.3-3 (2.7.6.9)
腎機能 障害者 対象試験	15L-CL-014 米国 (参考)	腎機能正常者：9例 軽度腎機能障害者：8例 中等度腎機能障害者：8例 高度腎機能障害者：8例	ASP2151 錠 400 mg 絶食、単回、経口	5.3.3.3-4 (2.7.6.10)
薬物 相互作用 試験	15L-CL-008 フランス (参考)	健康成人男性 22例	ASP2151 錠 400 mg 食後、単回、経口 ケトコナゾール錠 400 mg 食後、反復 11 日間、経口	5.3.3.4-1 (2.7.6.11)
	15L-CL-009 フランス (参考)	健康成人男性 22例	ASP2151錠 400 mg 食後、単回、経口 リファンピシシカプセル 600 mg 食前、反復 9 日間、経口	5.3.3.4-2 (2.7.6.12)
	15L-CL-010 フランス (参考)	健康成人男性 44例 ASP2151 200 mg +ミダゾラム：22例 ASP2151 400 mg +ミダゾラム：22例	ASP2151錠 200 mg、400 mg 食後、反復10日間、経口 ミダゾラム錠 7.5 mg 食後、単回、経口	5.3.3.4-3 (2.7.6.13)

試験内容	試験番号 実施国 (資料区分)	対象被験者 症例数 (登録)	用法・用量	報告書の 添付場所 (2.7.6)
薬物 相互作用 試験	15L-CL-018 フランス (参考)	健康成人男性 37例 ASP2151 200 mg +ワルファリン：18例 ASP2151 400 mg +ワルファリン：19例	ASP2151錠 200 mg、400 mg 食後、反復 17 日間、経口 ワルファリン錠 25 mg 食後、単回、経口	5.3.3.4-4 (2.7.6.14)
	M522101-EU21 英国 (参考)	健康成人男性 26例 ASP2151 400 mg/シクロスポリン100 mg投与先行：13例 ASP2151 1200 mg/シクロスポリン100 mg投与先行：13例	ASP2151 錠 400 mg、1200 mg 食後、単回、経口 シクロスポリンカプセル 100 mg 食後、反復 8 日間 (1 日 2 回、 最終日のみ 1 回)、経口	5.3.3.4-5 (2.7.6.15)
	M522101-EU22 英国 (参考)	健康成人男性 48例 ASP2151 400 mg +リトナビル：24例 ASP2151 1200 mg +リトナビル：24例	ASP2151 400 mg、1200 mg 食後、単回、経口 リトナビル錠 600 mg 食後、単回、経口	5.3.3.4-6 (2.7.6.16)
	M522101-EU23 英国 (参考)	健康成人男性 24例	ASP2151錠 400 mg 食後、単回、経口 モンテルカスト錠 10 mg 食後、単回、経口	5.3.3.4-7 (2.7.6.17)
	M522101-EU24 英国 (参考)	健康成人男性 18例	ASP2151錠 400 mg 食後、反復 10 日間、経口 ミダゾラム液 7.5 mg 食後、単回、経口	5.3.3.4-8 (2.7.6.18)
	M522101-EU25 英国 (参考)	健康成人男性 24例	ASP2151錠 400 mg 食後、反復 10 日間、経口 ブプロピオン錠 150 mg 食後、単回、経口	5.3.3.4-9 (2.7.6.19)

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験の要約

2.7.2.2.1.1 血漿蛋白結合

試験番号 15L-ME- [2.6.4.4.2.1] (評価資料)

血漿に¹⁴C-ASP2151を添加し、限外濾過法により血漿蛋白結合率を求めた。ヒトの血漿蛋白結合率は、50～5000 ng/mLの濃度範囲で75.0%～75.3%であり、薬物濃度に依存した変化は認められなかった。その他の動物種では、マウスが75.3%～77.3%、ラットが70.4%～71.7%、モルモットが64.1%～68.3%、ウサギが82.9%～83.9%及びイヌが72.6%～73.7%であり、蛋白結合に種差はないと判断した。

2.7.2.2.1.2 結合蛋白種

試験番号 15L-ME- [2.6.4.4.2.2] (評価資料)

ヒト血清蛋白 (HSA、AGP、 γ -グロブリン、HDL及びLDL) に¹⁴C-ASP2151を添加し、限外濾過法により蛋白結合率を求めた。蛋白結合率は、50～5000 ng/mLの濃度範囲で薬物濃度に依存した変化は認められず、HSAが42.9%～44.0%、AGPが6.6%～7.5%、 γ -グロブリンが4.2%～5.8%、HDLが22.1%～24.1%、LDLが15.7%～18.6%であった。ASP2151は検討した蛋白の中でHSAに対する結合率が最も高く、ヒト血清蛋白の組成を考えるとASP2151は主にHSAに結合すると推定された。

2.7.2.2.1.3 血球移行性

試験番号 15L-ME- [2.6.4.4.3.1] (評価資料)

ヒトの血球移行率は、50～5000 ng/mLの濃度範囲で46.7%～49.5%であり、薬物濃度に依存した変化は認められなかった。その他の動物種では、マウスが46.9%～48.9%、ラットが43.3%～51.9%、ウサギが39.3%～40.9%、イヌが52.2%～55.1%であり、血球移行性に種差はないと判断した。

2.7.2.2.1.4 *In vitro*代謝試験

2.7.2.2.1.4.1 肝ミクロソーム及び凍結肝細胞を用いた*in vitro*代謝試験

試験番号 15L-ME- [2.6.4.5.1.1及び2.6.4.5.1.2] (評価資料)

動物種はマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトとした。これらの肝ミクロソーム又は凍結肝細胞に¹⁴C-ASP2151を終濃度10 μ mol/Lとなるように添加し、37°Cで60分又は6時間インキュベートした。ミクロソーム又は凍結肝細胞非存在下でASP2151の代謝物が認められなかったことから、¹⁴C-ASP2151は化学的に安定であった。ミクロソーム又は凍結肝細胞ともに、いずれの動物種でも1種類の主代謝物と数種類の副代謝物が認められるパターンを示し、ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。

2.7.2.2.1.4.2 肝ミクロソームにおけるASP2151の*in vitro*代謝安定性

試験番号 15L-ME- [2.6.4.5.1.3] (評価資料)

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びヒト肝ミクロソームにASP2151を終濃度50 ng/mLになるように添加し、ASP2151の濃度を経時的に測定することで肝固有クリアランスを算出した。肝固有クリアランスは、雌性ラットではASP2151の代謝活性が低すぎて算出できなかったが、ラット (雄) >ウサギ (雌) >ヒト (男性) >マウス (雄) >モルモット (雌) $\geq$ イヌ (雄) >ラット (雌) の順で高かった。

2.7.2.2.1.4.3 ASP2151代謝に関与するCYP分子種の同定

試験番号 15L-ME- [2.6.4.5.1.4] (評価資料)

ヒト肝ミクロソームにASP2151を終濃度20 ng/mLになるように添加し、37°Cで0.5時間インキュベートし、反応液中ASP2151の減少量からASP2151の代謝活性を算出した。その結果、ASP2151の代謝活性は、CYP2B6のマーカであるS-メフェニトインN-脱メチル化活性、CYP2C19のマーカであるS-メフェニトイン4'-水酸化活性、CYP3A4/5のマーカであるテストステロン6β-水酸化活性と相関を示したことから、ヒト肝ミクロソームではCYP2B6、2C19及び3A4/5がASP2151の代謝に関与していることが示唆された。その中でも、テストステロン6β-水酸化活性と最も強い相関を示したことから、主としてCYP3A4/5がASP2151の代謝に関与していると予想された。

2.7.2.2.1.4.4 R5 (代謝物) の生成に関与するCYP分子種の同定

試験番号 15L-ME- [2.6.4.5.1.5] (評価資料)

R5の生成に関与する酵素反応速度定数 (K_m 及び V_{max}) を算出するために、ヒト肝ミクロソームにASP2151を終濃度1~100 $\mu\text{mol/L}$ になるように添加し、37°Cで30分間インキュベートした。その結果、得られた K_m 及び V_{max} の値は、それぞれ90.95 $\mu\text{mol/L}$ 及び0.8583 nmol/min/mg proteinであった。R5の生成に最も強い相関がCYP3A4/5活性に認められ、CYP2B6活性及びCYP2C8活性に優位な相関が認められた。しかし、偏相関解析の結果、CYP2B6及びCYP2C8の関与は否定された。また、特異的なCYP阻害剤とインキュベートした結果からも、ケトコナゾールによる阻害作用が最も強く、R5の生成にはCYP3A4/5が関与することが示された。

2.7.2.2.1.5 ヒト代謝物分析

2.7.2.2.1.5.1 ヒト経口投与後の代謝物分析

試験番号 15L-ME- [2.6.4.5.2.5] (評価資料)

健康成人男性に ^{14}C -ASP2151の200 mgを単回経口投与した際の血漿、尿及び糞中の代謝物プロファイルを確認した。また、未知代謝物の構造をLC/MS/MSで推定した。ASP2151の推定代謝経路図を2.6.4.5.2.1に示した。その結果、血漿中には未変化体及び代謝物のR5が存在した。尿中には未変化体及びR5を含む数種の代謝物が存在した。糞中には未変化体及び2種類の未知代謝物が存在した。

2.7.2.2.1.6 酵素誘導

2.7.2.2.1.6.1 *In vitro*酵素誘導試験

試験番号 15L-ME- [2.6.4.7.1.1] (評価資料)

ヒト肝細胞にASP2151を終濃度1、10及び100 $\mu\text{mol/L}$ になるように添加し、酵素活性及びmRNAレベルを測定することで、ASP2151のヒトCYP分子種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4) に対する酵素誘導能を評価した。その結果、ASP2151にはCYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4誘導能があることが示唆された。CYP2C19の誘導活性はCYP3A4に比べ弱かった。また、CYP1A2を誘導する能力はないと判断した。

2.7.2.2.1.6.2 CYP2B6の*in vitro*酵素誘導試験

試験番号 KE-173 [2.6.4.7.1.2] (評価資料)

ヒト肝細胞にASP2151を終濃度2、20及び200 $\mu\text{mol/L}$ になるように添加し、酵素活性及びmRNAレベルを測定することで、ASP2151のCYP2B6に対する酵素誘導能を評価した。その結果、ASP2151

はCYP2B6誘導能があることが示唆された。

2.7.2.2.1.7 酵素阻害

2.7.2.2.1.7.1 *In vitro*酵素阻害試験

試験番号 15L-ME- [2.6.4.7.2.1] (評価資料)

ヒト肝ミクロソームにCYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4/5の基質とASP2151を終濃度0.1、0.3、1、3、10、30及び100 $\mu\text{mol/L}$ になるように添加し、37°Cで所定時間インキュベートした。また、ASP2151の時間依存的な阻害作用を検討するため30分間プレインキュベートした際の阻害作用も確認した。その結果、ASP2151はCYP2C8に対する直接阻害作用を示し、 IC_{50} は69 $\mu\text{mol/L}$ であった。その他のCYP分子に対しては弱い阻害作用($\text{IC}_{50}>100 \mu\text{mol/L}$)又は阻害作用はないことが示された。また、各CYP分子種に対するASP2151の時間依存的な阻害作用は弱かった。

2.7.2.2.1.7.2 CYP2C8の*in vitro*酵素阻害試験

試験番号 15L-ME- [2.6.4.7.2.2] (評価資料)

ヒト肝ミクロソームにCYP2C8の基質とASP2151を最終濃度7~130 $\mu\text{mol/L}$ になるように添加し、37°Cで5分間インキュベートした。基質代謝物の生成量を測定して酵素活性を算出し、阻害様式及び K_i 値を検討した。その結果、ASP2151はCYP2C8に対して混合型阻害を示し、その K_i 値は約32 $\mu\text{mol/L}$ であった。

2.7.2.2.1.8 その他の薬物動態試験

2.7.2.2.1.8.1 血漿中における配座異性体の割合

試験番号 15L-ME- [2.6.4.8.1] (評価資料)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿に終濃度1 $\mu\text{g/mL}$ になるようにASP2151を添加し、37°Cで0、6、15、30、45、60、120及び240分間インキュベートし、*in vitro*における配座異性体の割合を算出した。その結果、ASP2151中にはマイナーな配座異性体はほとんど含まれないと考えられた。

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1 健康被験者における単回及び反復投与試験

2.7.2.2.2.1.1 国内試験

(1) 健康成人における単回投与試験

試験番号 15L-CL-001 [5.3.3.1-1] (評価資料)

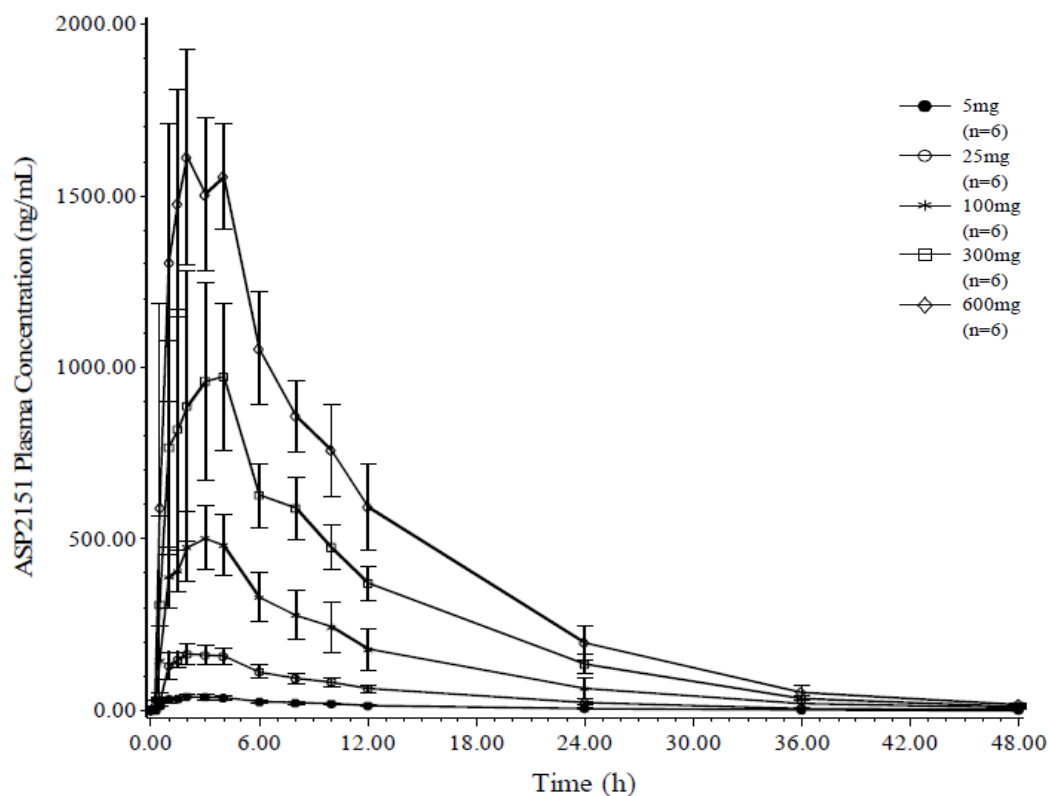
健康成人男性40例 [5 Steps、各Step 8例 (プラセボ群2例、ASP2151群6例)] を対象に、プラセボ又はASP2151カプセルを絶食下で単回経口投与した後の薬物動態を検討した。StepはASP2151の投与量が最も低い5 mgから、25 mg、100 mg、300 mg、600 mgの順に実施した。

用量別の血漿中未変化体濃度の推移を図 2.7.2-1に、薬物動態パラメータの主要な要約統計量を表 2.7.2-4に示した。

健康成人男性にASP2151カプセルを5~600 mgの範囲で単回経口投与したとき、 C_{max} は42.86~1677.58 ng/mL であり、用量に比例した上昇は認められなかった。また AUC_{inf} は473.51~18709.84 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ であり、 C_{max} と同様、用量に比例した上昇は認められなかった。

$t_{\max}$ 及び $t_{1/2}$ は用量にかかわらずほぼ一定であり、 $t_{\max}$ は1.92～3.17時間、 $t_{1/2}$ は6.86～7.75時間であった。CL/Fは用量の増加に伴って増大し、5 mgでは11.12 L/hであったものが、600 mgでは32.69 L/hであった。

図 2.7.2-1 健康成人にASP2151カプセル（5 mg、25 mg、100 mg、300 mg、600 mg）を単回投与したときの血漿中未変化体濃度推移



総括報告書（5.3.3.1-1）図11.4.1から引用

表 2.7.2-4 健康成人にASP2151カプセル（5 mg、25 mg、100 mg、300 mg、600 mg）を単回投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
5	42.86 (3.99)	1.92 (0.92)	473.51 (113.12)	7.75 (1.58)	11.12 (2.88)
25	176.63 (21.91)	2.67 (1.21)	1984.29 (303.45)	7.42 (0.59)	12.85 (2.04)
100	525.61 (76.90)	2.17 (0.75)	5871.53 (1668.59)	7.09 (1.40)	18.36 (5.71)
300	1040.88 (263.92)	3.17 (0.75)	11724.33 (1923.17)	6.88 (0.56)	26.20 (4.49)
600	1677.58 (217.61)	3.00 (1.10)	18709.84 (2959.03)	6.86 (0.62)	32.69 (4.78)

総括報告書（5.3.3.1-1）表11.4.1から改変、n=6、平均（標準偏差）

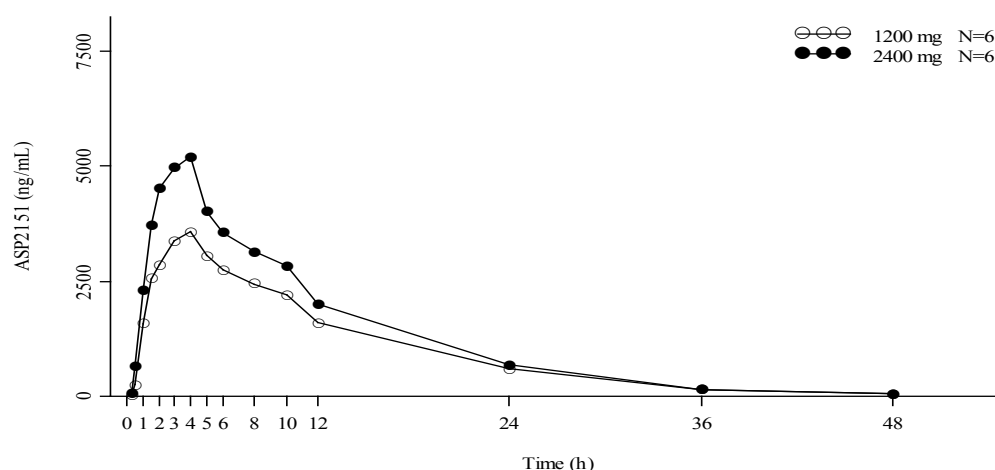
(2) 健康成人における単回投与試験

試験番号 M522101-J21 [5.3.3.1-2] (参考資料)

健康成人男性18例 [2 Steps、各Step 9例 (プラセボ群3例、ASP2151群6例)] を対象に、プラセボ又はASP2151錠を食後に単回経口投与した後の薬物動態を検討した。用量は1200 mg、2400 mgとした。

ASP2151を食後投与した際の血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.2-2に、薬物動態パラメータの主要な要約統計量を表 2.7.2-5に示した。 C_{max} は、1200 mg群で3572.5 ng/mL、2400 mg群で5269.7 ng/mLであった。また、 AUC_{last} 及び AUC_{0-inf} は1200 mg投与群でそれぞれ48243 ng·h/mL 及び 48772 ng·h/mL、2400 mg投与群でそれぞれ62425 ng·h/mL 及び 62893 ng·h/mLであった。 C_{max} 及びAUCで投与量に比例した上昇は認められず、1200 mgに比べて2400 mgの吸収率が低いことが示唆された。 t_{max} 及び $t_{1/2}$ には両群間で顕著な差は認められなかった。CL/Fは用量の増加に伴って増大し、1200 mgでは26918 mL/hであったものが、2400 mgでは39493 mL/hであった。

図 2.7.2-2 健康成人にASP2151錠 (1200 mg、2400 mg) を単回投与したときの血漿中未変化体濃度の推移



総括報告書 (5.3.3.1-2) Figure 11.1から引用

表 2.7.2-5 健康成人にASP2151錠 (1200、2400 mg) を単回投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	CL/F (mL/h)
1200	3572.5 (1003.7)	3.833 (0.408)	7.057 (0.288)	48243 (14598)	48772 (14827)	26918 (9463.8)
2400	5269.7 (1388.9)	3.333 (1.211)	6.577 (0.515)	62425 (12912)	62893 (12905)	39493 (7875.6)

1200 mg : ASP2151 1200 mg群、2400 mg : ASP2151 2400 mg群 各群n=6、平均 (標準偏差)

総括報告書 (5.3.3.1-2) Table 11.2から改変

(3) 健康成人における反復投与試験

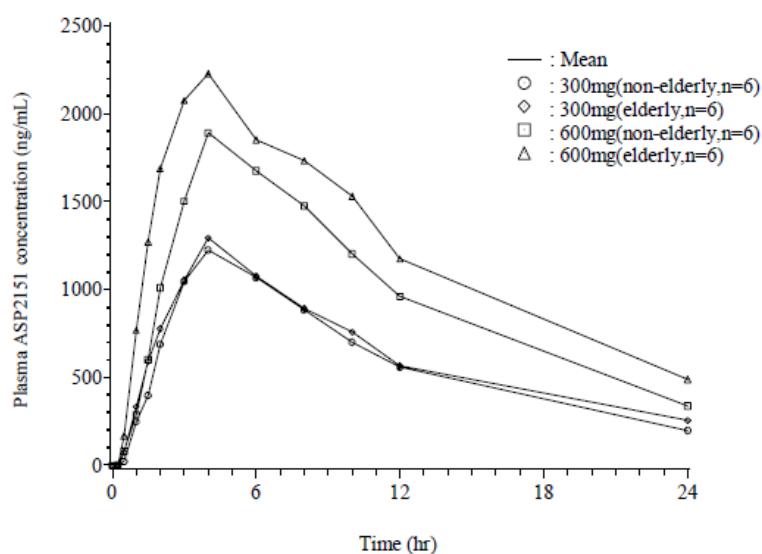
試験番号 15L-CL-003 [5.3.3.3-1] (評価資料)

健康非高齢男性18例及び健康高齢男性18例、計36例 [4 Steps、各Step 9例 (プラセボ群3例、ASP2151群6例)] を対象に、プラセボ又はASP2151カプセルを食後に1日1回7日間、反復経口投与した後の薬物動態を検討した。Stepは健康非高齢男性を対象にASP2151を300 mg、600 mg、健康高齢男性に300 mg、600 mgの順に実施した。

投与群別の血漿中未変化体濃度の推移を図 2.7.2-3及び図 2.7.2-4に、薬物動態パラメータの主要な要約統計量を表 2.7.2-6に示した。

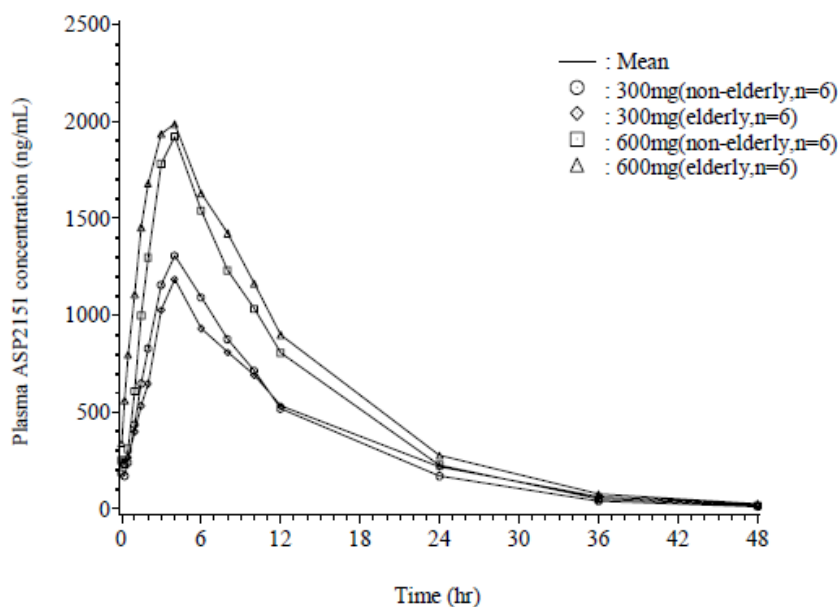
投与1日目の C_{max} 及び AUC_{inf} は、非高齢男性及び高齢男性ともに用量の増加に伴って上昇したが、その割合は用量増加の割合に対して低く、本剤の薬物動態には頭打ちの傾向がみられた。投与1日目に対する7日目の C_{max} 及び AUC_{24} は、非高齢男性300 mg群を除き、反復投与によってやや低下する傾向を示した。 AUC_{24} の低下は高用量で大きく、非高齢男性よりも高齢男性で顕著であった。 $t_{1/2}$ は各群ともに1日目より7日目で短くなっており、 AUC_{24} の低下の原因のひとつとして、反復投与によって本剤の代謝酵素が誘導された可能性が考えられた。

図 2.7.2-3 健康成人にASP2151カプセル (300 mg、600 mg) を反復投与したときの
投与1日目の血漿中未変化体濃度推移



総括報告書 (5.3.3.3-1) 図8.1から引用

図 2.7.2-4 健康成人にASP2151カプセル（300 mg、600 mg）を反復投与したときの
投与7日目の血漿中未変化体濃度推移



総括報告書（5.3.3.3-1）図8.2から引用

表 2.7.2-6 健康成人にASP2151カプセル（300 mg、600 mg）を反復投与したときの
血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与群	投与日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	C ₂₄ (ng/mL)	AUC ₂₄ (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
非高齢男性 300 mg	1日目	1260.51 (359.74)	3.92 (1.43)	7.67 (0.66)	197.42 (56.87)	13725.72 (3645.87)	15930.36 (4423.52)	19.98 (5.02)
	7日目	1323.75 (376.18)	3.67 (0.82)	6.58 (0.55)	171.01 (49.00)	14053.04 (3736.39)	15568.91 (4294.61)	22.37 (4.72)
非高齢男性 600 mg	1日目	1980.90 (457.03)	4.67 (1.04)	7.63 (0.65)	337.40 (123.80)	22321.15 (7081.62)	26077.31 (8570.85)	24.98 (7.31)
	7日目	1927.61 (366.47)	3.83 (0.41)	6.37 (0.32)	225.90 (61.18)	20505.42 (5477.61)	22450.95 (6034.78)	30.96 (7.76)
高齢男性 300 mg	1日目	1301.32 (251.40)	4.33 (0.82)	9.26 (1.67)	255.14 (81.58)	14721.39 (2547.23)	18266.35 (3959.34)	17.31 (4.96)
	7日目	1193.28 (365.57)	4.33 (0.82)	7.67 (1.31)	218.36 (84.86)	13529.39 (3229.94)	15791.54 (4053.83)	23.37 (6.11)
高齢男性 600 mg	1日目	2338.90 (532.45)	4.50 (1.76)	8.68 (2.00)	489.94 (221.84)	28490.51 (7859.67)	34974.81 (10996.87)	19.25 (8.37)
	7日目	2129.53 (421.55)	3.17 (1.17)	6.88 (0.96)	277.44 (92.13)	23566.27 (4547.78)	26303.26 (5620.84)	26.46 (6.28)

総括報告書（5.3.3.3-1）表8.1から改変、各群n=6、平均（標準偏差）

2.7.2.2.1.2 外国試験

(1) 健康成人における単回投与試験

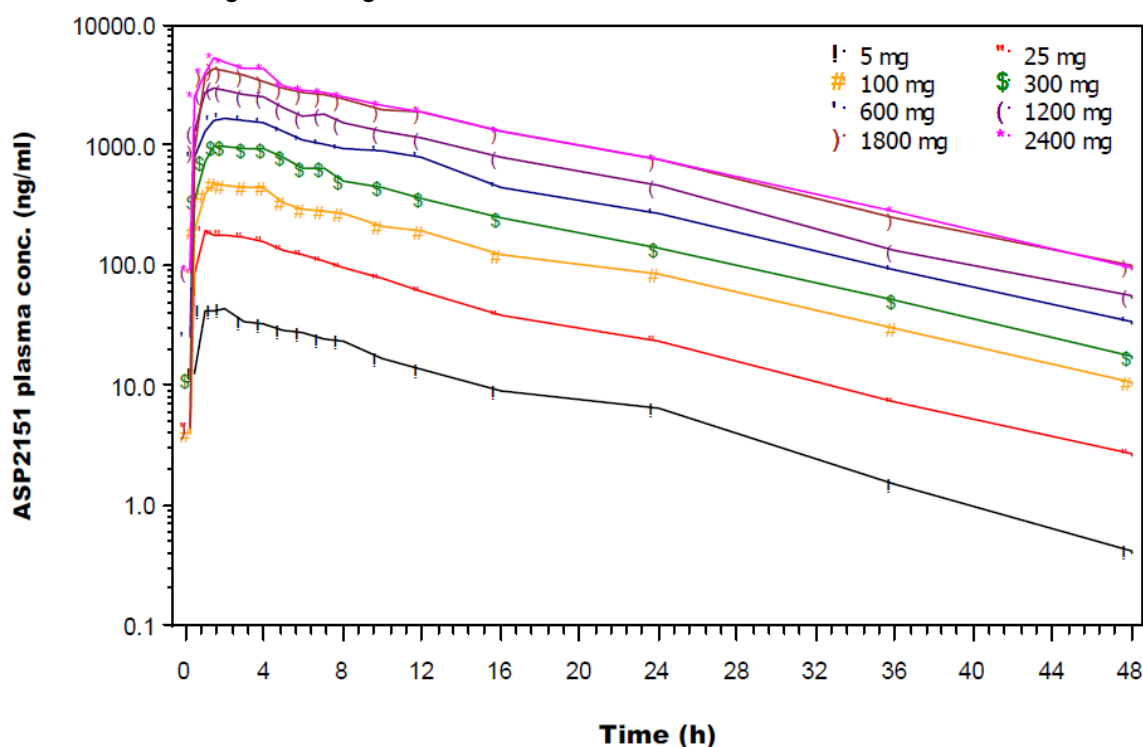
試験番号 15L-CL-002 [5.3.1.1-1] (参考資料)

健康成人男性64例〔8グループ、各グループ 8例 (プラセボ群2例、ASP2151群6例)〕を対象に、5 mg～2400 mgのプラセボ又はASP2151カプセルを絶食下で単回経口投与した後の薬物動態を検討した。投与は5 mg、25 mg、100 mg、300 mg、600 mg、1200 mg、1800 mg、2400 mgの順に実施した。

投与群別の血漿中未変化体濃度の推移を図 2.7.2-5に、薬物動態パラメータの主要な要約統計量を表 2.7.2-7に示した。

ASP2151 (5 mg～2400 mg) を単回経口投与したとき、ASP2151の C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} の増加は用量比を下回った。 t_{lag} 及び t_{max} は用量によって一定の変化を示さなかった。 $t_{1/2}$ は用量の影響を受けず、 CL/F 及び V_z/F は用量の増加に伴って増加した。また、本治験で検討した範囲では、 Ae_{last} 及び Ae_{inf} の増加も用量比を下回り、 $\%Ae_{last}$ 及び $\%Ae_{inf}$ は用量の増加に伴って減少するものと考えられた。 CL_R は低用量投与時と比較して、1200 mg～2400 mgの高用量投与時に低下する傾向がみられた。

図 2.7.2-5 健康成人にASP2151カプセル (5 mg、25 mg、100 mg、300 mg、600 mg、1200 mg、1800 mg、2400 mg) を単回投与したときの血漿中未変化体濃度の推移



総括報告書 (5.3.1.1-1) Figure 3から引用

表 2.7.2-7 健康成人にASP2151カプセル (5 mg、25 mg、100 mg、300 mg、600 mg、1200 mg、1800 mg、2400 mg) を単回投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{lag} (h)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
5	47.2 (10.1)	450 (94)	479 ^a (100 ^a)	0.250 (0.000)	1.33 (0.52)	7.81 ^a (1.06 ^a)	10.9 ^a (2.6 ^a)	123 ^a (36 ^a)
25	203 (36)	2045 (277)	2076 (288)	0.042 (0.102)	1.67 (0.82)	7.91 (0.94)	12.3 (1.9)	139 (24)
100	528 (206)	5945 (1810)	6077 (1865)	0.125 (0.137)	1.92 (1.07)	8.01 (1.50)	17.7 (5.0)	203 (64)
300	1093 (201)	11847 (2514)	12077 (2718)	0.083 (0.129)	2.50 (1.18)	7.85 (1.62)	25.9 (5.6)	283 (31)
600	1803 (407)	21366 (2674)	21773 (2723)	0.083 (0.129)	2.33 (0.98)	8.13 (1.20)	27.9 (3.7)	327 (65)
1200	3056 (777)	35225 (8306)	35874 (8603)	0.042 (0.102)	1.83 (0.68)	8.04 (0.78)	35.4 (9.9)	404 (88)
1800	4534 (926)	54469 (10425)	55770 (10974)	0.125 (0.137)	1.50 (0.32)	8.38 (1.45)	33.5 (7.8)	405 (123)
2400	5402 (1336)	58742 (14327)	60053 (14925)	0.042 (0.102)	1.58 (0.20)	8.34 (1.50)	41.9 (9.7)	497 (115)

a : n=5

総括報告書 (5.3.1.1-1) Table 4から改変、各群n=6、平均 (標準偏差)

(2) 健康成人における単回投与試験

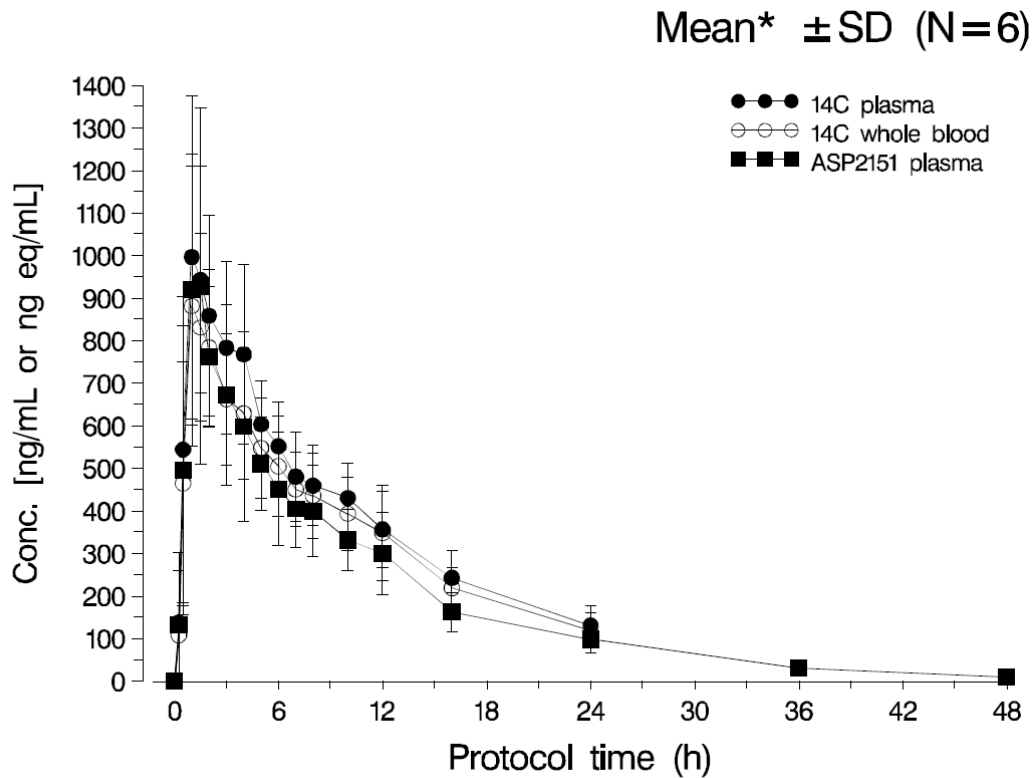
試験番号 15L-CL-007 [5.3.3.1-3] (参考資料)

健康成人男性6例を対象に、¹⁴C標識ASP2151 200 mgを液剤として単回経口投与した後のASP2151の薬物動態を検討した。

血漿及び全血中¹⁴C放射能濃度並びに血漿中未変化体濃度の推移を図 2.7.2-6に、薬物動態パラメータの主要な要約統計量を表 2.7.2-8に示した。

血漿中¹⁴C放射能、全血中¹⁴C放射能及び血漿中未変化体のt_{max}の平均値は1.33～1.58時間、t_{1/2}の平均値は約8～9時間であった。AUC_{last}及びAUC_{inf}の平均値は、血漿中¹⁴C放射能が血漿中の未変化体に比べ、それぞれ約16%及び約25%高かったことから、ASP2151は大部分が未変化体として血漿中に分布し (血漿中¹⁴C放射能の80%超)、代謝物が生成したことが示唆された。¹⁴C放射能の結合は血球及び血漿で同程度であった。投与後168時間 (8日目) までに、投与した¹⁴C放射能の20.6%が尿中、74.6%が糞便中に排泄され、主要な排泄経路は糞便であった。呼気中には¹⁴C放射能が検出されなかった。ASP2151未変化体の%Ae_{last}の平均値は10.5%と、¹⁴C放射能の累積尿中排泄率の半分程度であったことから、代謝物の生成が示唆された。

図 2.7.2-6 健康成人に¹⁴C-ASP2151 200 mgを単回投与したときの血漿及び全血中¹⁴C放射能濃度並びに血漿中未変化体濃度推移



*: arithmetic mean

総括報告書（5.3.3.1-3）Figure 12.10-8から引用

表 2.7.2-8 健康成人に¹⁴C-ASP2151 200 mgを単回投与したときの血漿及び全血中¹⁴C放射能並びに血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng eq/mL)	t _{max} (h)	t _{lag} (h)	AUC _{last} (ngeq·h/mL)	AUC _{inf} (ngeq·h/mL)	t _{1/2} (h)
血漿中 ¹⁴ C放射能	1041 (324)	1.42 (0.81)	0.08 (0.13)	10076 (2912)	10997 (2530)	8.03 (0.807)
全血中 ¹⁴ C放射能	919 (284)	1.33 (0.52)	0.13 (0.14)	8530 (2263)	10425 (2265)	9.19 (2.13)
血漿中ASP2151未 変化体	1018 (404)	1.58 (0.74)	0.00 (0.00)	8691 (2492)	8817 (2508)	7.65 (0.492)
血漿中に対する全血中の ¹⁴ C放射能の薬物動態パラメータの比（単位なし）						
	0.885 (0.0429)	-	-	0.852 (0.0639)	0.951 (0.0708)	-

- : 算出せず

総括報告書（5.3.3.1-3）Table 4から改変、n=6、平均（標準偏差）

(3) 健康成人における反復投与試験

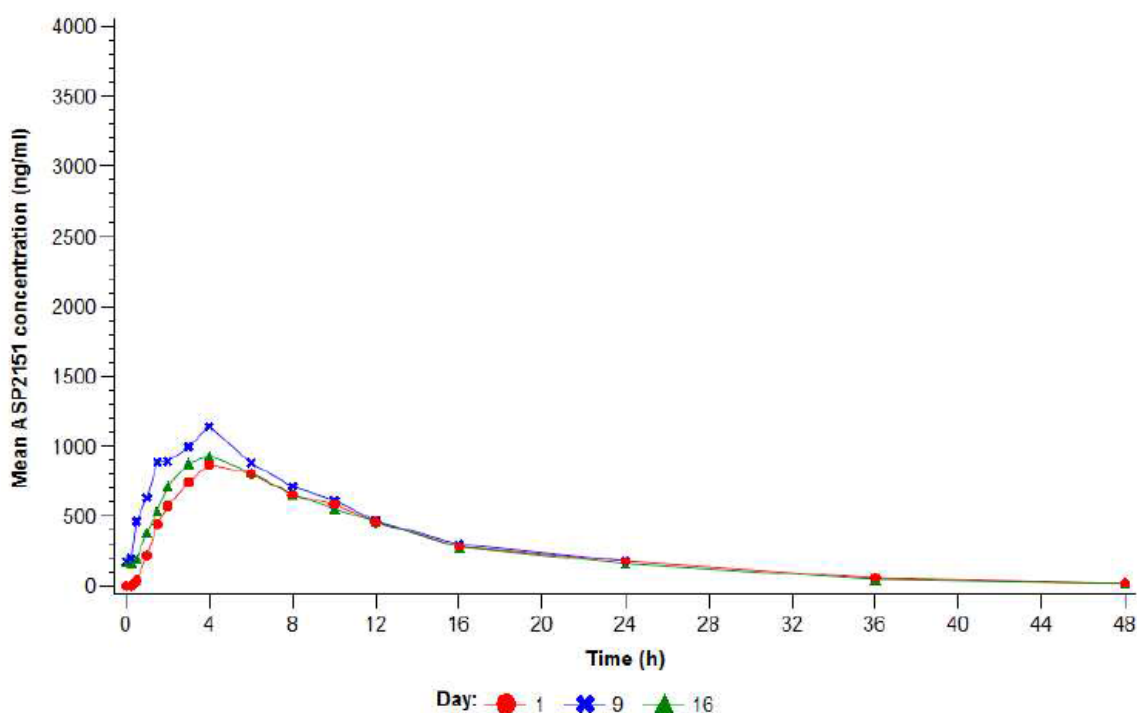
試験番号 15L-CL-004 [5.3.3.3-2] (参考資料)

健康成人男女48例 [4 Groups、各Group 12例 (プラセボ群：男女各2例、ASP2151群：男女各4例)] を対象に、プラセボ又はASP2151カプセルを食後に単回経口投与した後に1日休薬し、続いて食後に1日1回14日間反復経口投与した後の薬物動態を検討した。投与は200 mg、400 mg、800 mg、1200 mgの順に実施した。

投与群別の血漿中ASP2151濃度の推移を図 2.7.2-7、図 2.7.2-8、図 2.7.2-9及び図 2.7.2-10に、薬物動態パラメータの主要な要約統計量を表 2.7.2-9に示した。

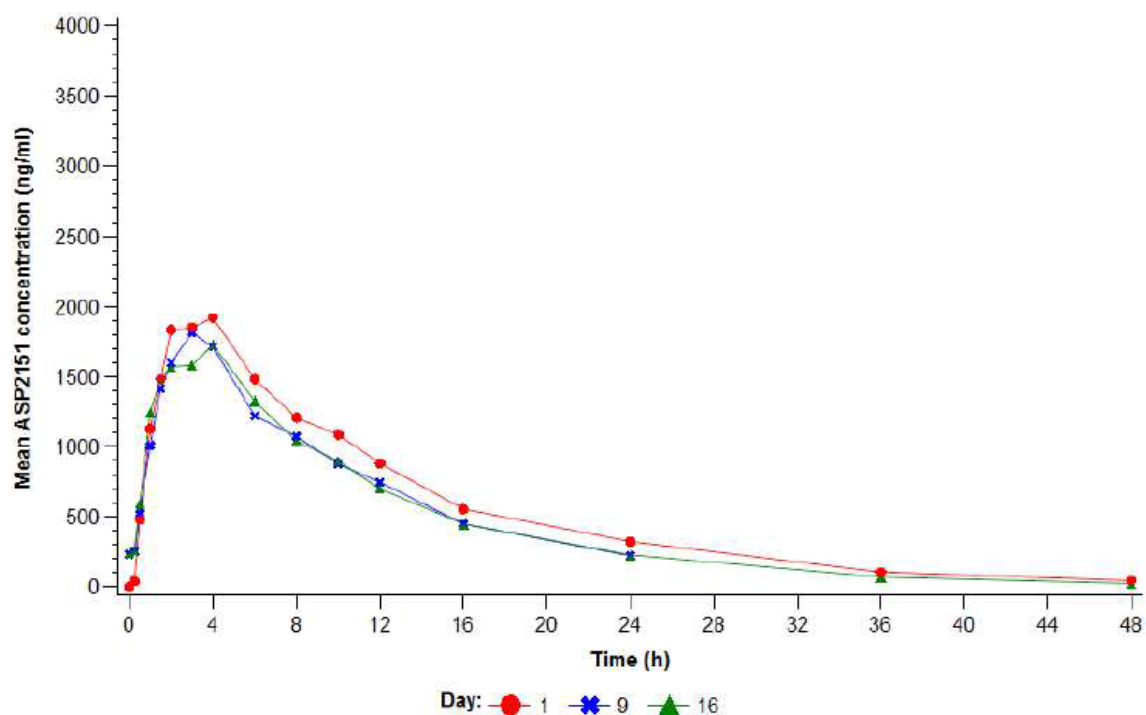
ASP2151を単回投与したとき、800 mg以上で用量比例性を下回る C_{max} 及びAUCの増加が認められ、非線形性を示した。ASP2151を反復投与したとき、400 mg以上で、反復投与によるAUCの減少、 $t_{1/2}$ の短縮及びCL/Fの上昇がみられたことから、ASP2151の代謝が自己誘導されることが示唆された。自己誘導は投与開始後1週間で最大化すると考えられた。反復投与の影響の程度は $t_{1/2}$ では比較的小さかったことから、ASP2151の初回通過効果が反復投与により大きくなると考えられた。薬物動態パラメータについて、統計学的に有意な性差は示されなかった。

図 2.7.2-7 健康成人にASP2151カプセル 200 mgを単回及び反復投与したときの
1、9及び16日目における血漿中未変化体濃度推移



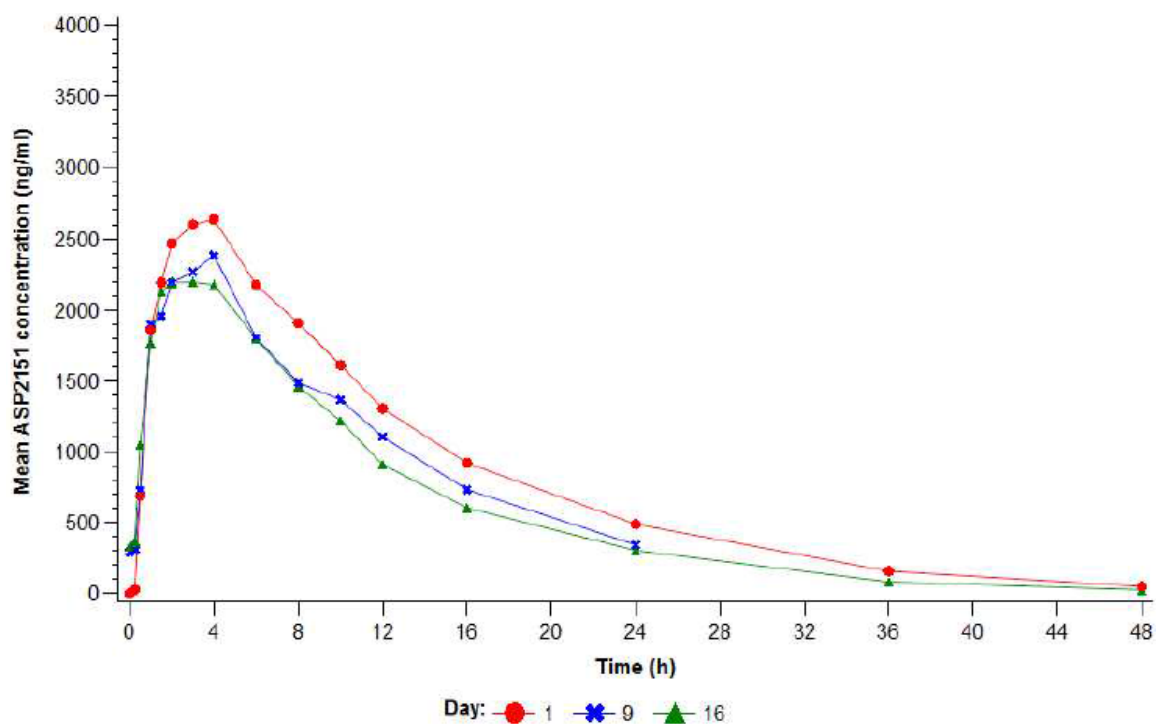
総括報告書 (5.3.3.3-2) Figure 6から引用

図 2.7.2-8健康成人にASP2151カプセル 400 mgを単回及び反復投与したときの
1、9及び16日目における血漿中未変化体濃度推移



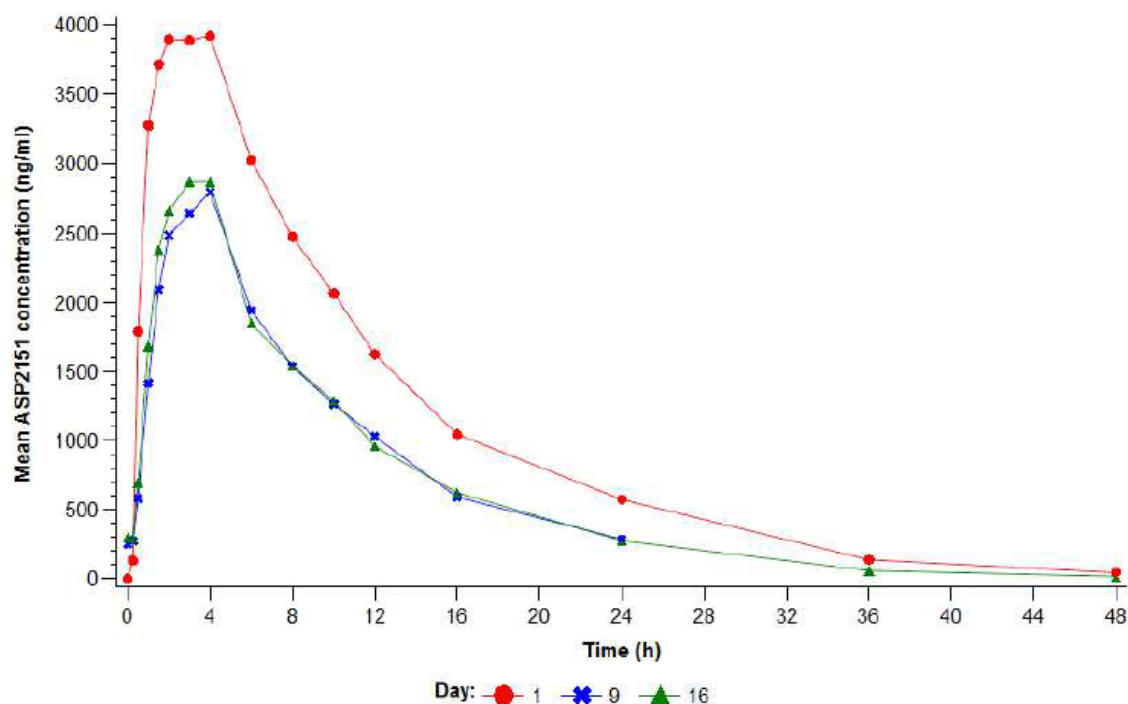
総括報告書 (5.3.3.3-2) Figure 7から引用

図 2.7.2-9 健康成人にASP2151カプセル 800 mgを単回及び反復投与したときの
1、9及び16日目における血漿中未変化体濃度推移



総括報告書 (5.3.3.3-2) Figure 8から引用

図 2.7.2-10 健康成人にASP2151カプセル 1200 mgを単回及び反復投与したときの
1、9及び16日目における血漿中未変化体濃度推移



総括報告書 (5.3.3.3-2) Figure 9から引用

表 2.7.2-9 健康成人にASP2151カプセル (200 mg、400 mg、800 mg、1200 mg) を単回及び
反復投与したときの1、9及び16日目における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
ASP2151 200 mg群	Day 1	928 (271)	4.50 (1.41)	12553 (2750)	7.81 (1.16)	16.6 (3.4)	188 (56)
	Day 9	1206 (371)	3.88 (1.71)	12611 (3577)	ND -	16.8 (4.0)	ND -
	Day 16	1004 (179)	3.94 (1.52)	11063 (1956)	7.63 (1.21)	18.6 (3.4)	204 (47)
ASP2151 400 mg群	Day 1	2059 ^a (574) ^a	2.93 ^a (1.10) ^a	25941 (7945)	8.00 (1.71)	16.8 (5.1)	188 (53)
	Day 9	1876 (525)	3.38 (0.52)	19022 (6767)	ND -	23.1 (6.9)	ND -
	Day 16	1880 (569)	2.81 (1.41)	19083 (6020)	7.11 (1.04)	22.8 (6.9)	227 (52)
ASP2151 800 mg群	Day 1	2815 (561)	3.31 (0.88)	38356 (7575)	7.13 (1.29)	21.7 (5.0)	220 (43)
	Day 9	2519 (747)	3.00 (1.41)	27834 (9349)	ND -	32.3 (13.3)	ND -
	Day 16	2497 (769)	2.63 (1.16)	25839 (7513)	6.50 (1.01)	33.8 (12.2)	309 (89)
ASP2151 1200 mg群	Day 1	4454 (1079)	2.56 (1.24)	50094 (14215)	6.31 (0.62)	26.1 (8.8)	232 (56)
	Day 9	2894 (520)	3.50 (0.93)	27697 (7178)	ND -	46.2 (13.2)	ND -
	Day 16	3144 (987)	2.56 (1.37)	28273 (7607)	6.09 (0.73)	45.9 (15.5)	413 (190)

総括報告書 (5.3.3.3-2) Table 4及びTable 5から改変、各群n=8、平均 (標準偏差)

AUC : Day 1はAUC_{inf}、Day 9及びDay 16はAUC_{tau}

a : n=7

2.7.2.2.2.1.3 内因性要因を検討した試験

(1) 肝機能障害者における単回投与試験

試験番号 15L-CL-013 [5.3.3.3-3] (参考資料)

男女16例（肝機能正常者8例、中等度肝機能障害者8例）を対象に、ASP2151 400 mgを絶食下で単回経口投与した後のASP2151の薬物動態を検討した。中等度肝機能障害者8例は、Child-Pugh分類B（スコア7～9点）に該当する者を選択した。

投与群別の薬物動態パラメータの主要な要約統計量を表 2.7.2-10に示した。

血漿中未変化体の薬物動態プロファイルは肝機能正常者と中等度肝機能障害者で類似しており、両者のCL/Fの平均値に差はなかった。一方、R5の $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の平均値は、肝機能正常者と比較して中等度肝機能障害者で約27%及び約21%低かった。

ASP2151の Ae_{last} の平均値は、肝機能正常者と中等度肝機能障害者で同程度であった。一方、R5の Ae_{last} の平均値は、肝機能正常者と比較して中等度肝機能障害者で約25%減少した。また、肝機能正常者と中等度肝機能障害者の血漿蛋白結合率に差は認められなかった。

肝機能と、ASP2151未変化体及び代謝物R5の薬物動態パラメータの間に、臨床的に意義のある相関は認められなかったことから、中等度肝機能障害はASP2151 400 mg単回投与時の薬物動態に対して、明らかな影響を及ぼさないものと考えた。

表 2.7.2-10 肝機能正常者及び中等度肝機能障害者にASP2151錠 400 mgを単回投与したときの血漿中未変化体及びR5の薬物動態パラメータ

項目	ASP2151		R5	
	肝機能正常者	中等度肝機能障害者	肝機能正常者	中等度肝機能障害者
	n=8	n=8	n=8	n=8
$C_{\max}$ (ng/mL)	1444.8 (610.46)	1318.3 (590.00)	160.7 (85.66)	117.3 (75.72)
C_{24} (ng/mL)	206.8 (96.44)	193.4 (73.64)	-	-
AUC_{last} (ng·h/mL)	16124.9 (5900.61)	14770.9 (4044.37)	1924.0 (769.41)	1511.6 (797.46)
$AUC_{\inf}$ (ng·h/mL)	16213.0 (5888.97)	14967.5 (3991.71)	1985.5 (771.66)	1564.3 (792.48)
$t_{\max}$ (h)	2.25 (1.0, 8.0)	3.00 (1.0, 4.0)	2.75 (1.0, 8.0)	3.01 (1.0, 4.0)
$t_{1/2}$ (h)	7.7 (1.91)	8.9 (2.64)	8.6 (2.37)	9.9 (2.89)
CL/F (L/h)	28.6 (13.51)	28.4 (7.44)	-	-
V_z/F (L)	308.1 (154.07)	379.8 (190.12)	-	-
t_{200} (h)	22.4 (6.50)	22.0 (4.10)	-	-
f_u (%)	22.1 (1.07)	23.0 (1.74)	-	-
MR	-	-	0.122	0.105

数値は平均値（標準偏差）、ただし $t_{\max}$ は中央値（最小値，最大値）

-：算出せず／該当せず

MR: R5/ASP2151 ($AUC_{\inf}$)

総括報告書（5.3.3.3-3）Table 4、Table 12.4.2.1及びTable 12.4.2.2から改変

(2) 腎機能障害者における単回投与試験

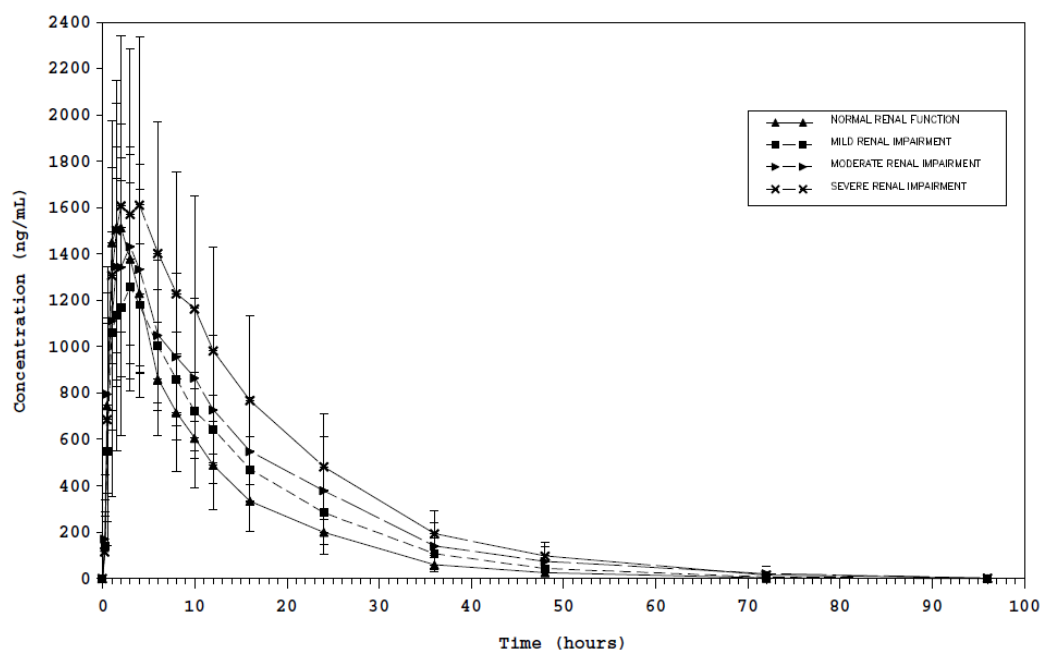
試験番号 15L-CL-014 [5.3.3.3-4] (参考資料)

男女33例（腎機能正常者9例、腎機能障害者24例）を対象に、ASP2151 400 mgを絶食下で単回経口投与した後のASP2151の薬物動態を検討した。腎機能障害者24例はCockcroft-Gault式に基づき、クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min以下の軽度腎機能障害者（8例）、30 mL/min以上50 mL/min未満の中等度腎機能障害者（8例）、30 mL/min未満の高度腎機能障害者（8例）に分類した。

投与群別の血漿中未変化体濃度の推移を図 2.7.2-11に、血漿中R5濃度の推移を図 2.7.2-12に、薬物動態パラメータの主要な要約統計量を表 2.7.2-11に示した。

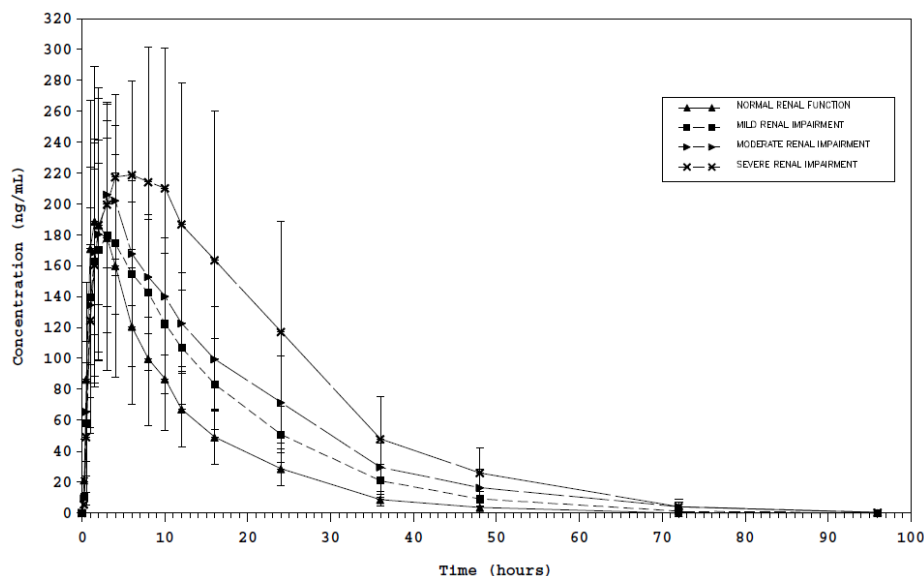
ASP2151及びR5のCL_Rの平均値は、腎機能障害の重症度が高いほど低下した。この結果と一致して、軽度、中等度及び高度腎機能障害群のAUC_{inf}は、腎機能正常群と比較してASP2151でそれぞれ約20%、約35%、約78%上昇し、代謝物R5ではそれぞれ約47%、約87%、約155%上昇した。また、ASP2151のCL/Fはそれぞれ約18%、約19%及び約43%低下した。ただし、腎機能障害者での安全性データが限られていること及び有効性データがないことから、本治験でみられたASP2151の薬物動態への影響の臨床的意義の有無を結論付けることは困難である。更に、R5の主要な排泄経路は腎臓であることが示唆されたが、R5は非活性代謝物のため、腎機能障害者での暴露量の増加はASP2151の暴露量の増加と比較して臨床的な意義は小さいと考えられた。

図 2.7.2-11 軽度、中等度及び高度腎機能障害者並びに腎機能正常者にASP2151錠 400 mgを単回投与したときの血漿中未変化体濃度推移



総括報告書 (5.3.3.3-4) Figure 1から引用

図 2.7.2-12 軽度、中等度及び高度腎機能障害者並びに腎機能正常者にASP2151錠 400 mgを
単回投与したときの血漿中R5濃度推移



総括報告書（5.3.3.3-4）Figure 2から引用

表 2.7.2-11 軽度、中等度及び高度腎機能障害者並びに腎機能正常者にASP2151錠 400 mgを
単回投与したときの血漿中未変化体及びR5の薬物動態パラメータ

項目	腎機能正常者	軽度腎機能障害者	中等度腎機能障害者	高度腎機能障害者
	(n=9)	(n=8)	(n=8)	(n=8)
ASP2151				
C _{max} (ng/mL)	1612.1(537.3)	1459.6(456.0)	1550.4(428.2)	1890.0(684.4)
C ₂₄ (ng/mL)	199.5(94.9)	284.1(99.8)	379.2(231.7)	482.0(227.4)
AUC _{last} (ng·h/mL)	16710.9(5612.9)	19587.1(4872.5)	23857.1(10621.6)	30408.4(12553.1)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	16865.6(5583.8)	19769.5(4873.7)	24040.6(10652.2)	30621.0(12499.9)
t _{max} (h)	1.7(0.6)	3.3(2.0)	3.0(2.3)	2.9(2.3)
t _{1/2} (h)	8.1(1.6)	8.4(2.1)	9.5(2.8)	9.8(1.4)
CL/F (L/h)	26.1(8.3)	21.3(5.2)	21.1(13.4)	14.9(5.5)
V _z /F (L)	300.6(105.1)	255.7(94.3)	250.2(69.9)	210.0(83.0)
t ₂₀₀ (h)	22.2(5.3)	27.6(5.4)	30.1(10.2)	34.9(7.3)
f _u (%)	21.8(1.7)	21.7(3.1)	22.4(3.1)	23.0(3.5)
R5				
C _{max} (ng/mL)	197.4(98.3)	198.4(60.9)	218.0(50.4)	251.9(91.5)
AUC _{last} (ng·h/mL)	2243.1(831.2)	3228.5(899.8)	4029.7(934.0)	5737.0(2435.8)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	2307.0(831.7)	3292.6(920.0)	4105.1(949.1)	5832.7(2429.1)
t _{max} (h)	2.1(0.6)	2.9(1.6)	3.7(1.9)	4.8(2.4)
t _{1/2} (h)	8.6(1.9)	9.3(2.5)	10.7(3.3)	10.5(1.3)
MR	0.14(0.04)	0.17(0.04)	0.20(0.08)	0.20(0.06)

数値は平均値（標準偏差）

MR: R5/ASP2151（AUC_{inf}）

総括報告書（5.3.3.3-4）Table 4及びTable 5から改変

2.7.2.2.1.4 薬物相互作用

(1) 健康成人におけるケトコナゾールとの薬物相互作用試験

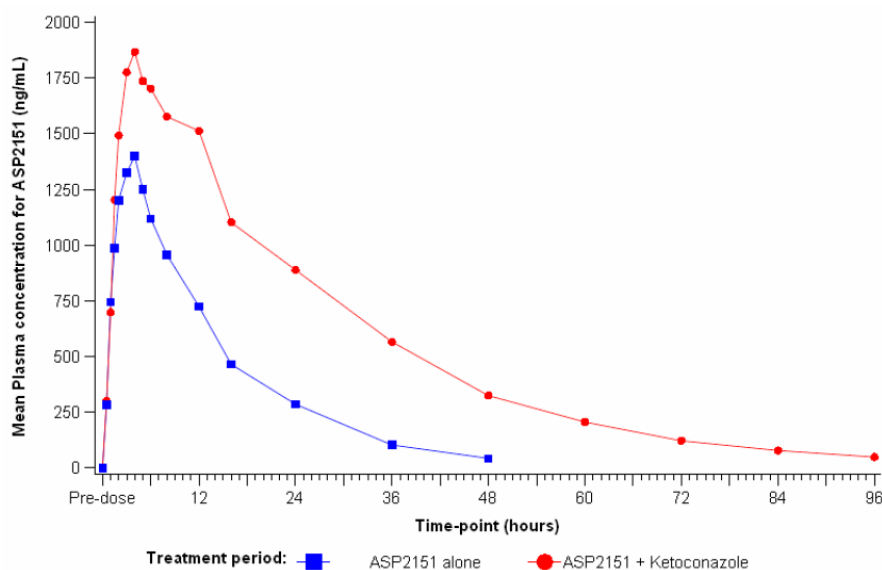
試験番号 15L-CL-008 [5.3.3.4-1] (参考資料)

健康成人男性22例を対象に、ASP2151を単回経口投与した際の薬物動態に及ぼすケトコナゾールの反復投与の影響を検討した。1日目にASP2151 400 mgを単回経口投与した後、3～13日目にケトコナゾール400 mgを反復経口投与し、10日目にASP2151を併用投与した。

ケトコナゾール併用時及び非併用時の血漿中ASP2151濃度推移を図 2.7.2-13に、それぞれの薬物動態パラメータの主要な要約統計量を表 2.7.2-12に示した。ケトコナゾール反復投与がASP2151の薬物動態に及ぼす影響を表 2.7.2-13に示した。

ASP2151の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} は、いずれもASP2151単独投与よりもASP2151+ケトコナゾール併用投与の方が高かった。 $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} の幾何平均比(90%信頼区間)は、それぞれ1.30(1.17～1.45)及び2.58(2.32～2.87)であった。また、 $t_{\max}$ は両投与条件で同程度で、 $t_{1/2}$ の平均値は併用投与で約2.2倍延長した。したがって、ケトコナゾールはASP2151の吸収速度に影響を及ぼさず、初回通過効果及びクリアランスを阻害することが示唆された。

図 2.7.2-13 ASP2151単独投与時及びASP2151+ケトコナゾール併用投与時の血漿中ASP2151濃度推移



総括報告書 (5.3.3.4-1) Figure 12.4.2から引用

表 2.7.2-12 ASP2151単独投与時及びASP2151+ケトコナゾール併用投与時の血漿中ASP2151の薬物動態パラメータ

	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	t_{lag} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	V_z/F (L)	CL/F (L/h)
ASP2151 単独	1481.51 (328.60)	3.68 (1.09)	0.05 (0.15)	8.07 (1.89)	20054.79 (5087.93)	20645.14 (5560.95)	232.73 (46.78)	20.84 (5.92)
ASP2151+ ケトコナゾール併用	1933.81 (448.09)	4.14 (0.83)	0.02 (0.11)	17.45 (2.93)	51582.85 (11455.94)	52891.62 (12048.04)	198.89 (51.00)	8.00 (2.11)

総括報告書 (5.3.3.4-1) Table 3から改変、n=22、平均(標準偏差)

表 2.7.2-13 ケトコナゾール反復投与がASP2151の薬物動態に及ぼす影響

項目	最小二乗平均値		幾何平均比 (ASP2151+ケトコナゾール 併用/ASP2151単独)	幾何平均比の 90%信頼区間
	ASP2151単独	ASP2151+ケトコナ ゾール併用		
AUC _{inf} (ng·h/mL)	19916.9	51483.0	2.58	2.32-2.87
C _{max} (ng/mL)	1447.5	1886.5	1.30	1.17-1.45

総括報告書（5.3.3.4-1）Table 4から引用

(2) 健康成人におけるリファンピシンとの薬物相互作用試験

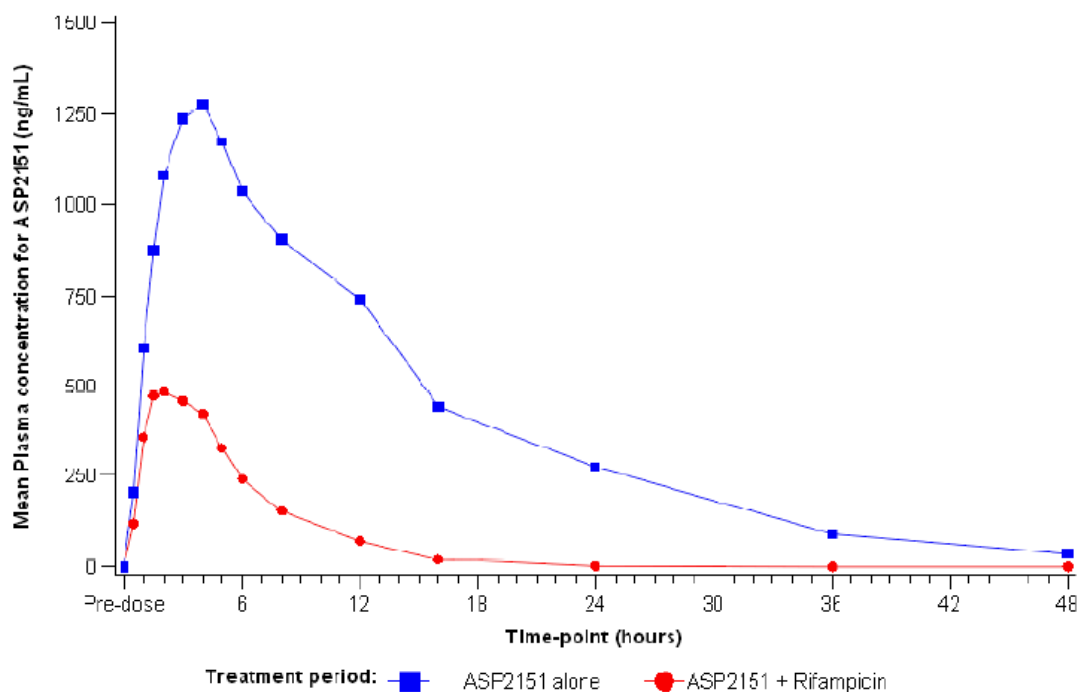
試験番号 15L-CL-009 [5.3.3.4-2]（参考資料）

健康成人男性22例を対象に、ASP2151を単回経口投与した際の薬物動態に及ぼすリファンピシンの反復投与の影響を検討した。1日目にASP2151 400 mgを単回経口投与した後、3～11日目にリファンピシン600 mgを反復経口投与し、10日目にASP2151を併用投与した。

リファンピシン併用時及び非併用時の血漿中ASP2151濃度推移を図 2.7.2-14に、それぞれの薬物動態パラメータの主要な要約統計量を表 2.7.2-14に示した。リファンピシン反復投与がASP2151の薬物動態に及ぼす影響を表 2.7.2-15に示した。

ASP2151のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値は、ASP2151+リファンピシン併用投与の方が顕著に低く、単独投与と比較してそれぞれ約58%及び約83%低下した[C_{max}の幾何平均比及び90%信頼区間：0.42（0.37～0.49）、AUC_{inf}の幾何平均比及び90%信頼区間：0.17（0.15～0.19）]。t_{1/2}の平均値は併用投与の方が約63%短く、V_z/F及びCL/Fの平均値はいずれも併用投与の方が大きかったことから、リファンピシンはASP2151の初回通過効果及びクリアランスを亢進することが示唆された。

図 2.7.2-14 ASP2151単独投与時及びASP2151+リファンピシン併用投与時の血漿中ASP2151濃度の推移



総括報告書（5.3.3.4-2）Figure 1から引用

表 2.7.2-14 ASP2151単独投与時及びASP2151+リファンピシン併用投与時の
血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	t_{lag} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	V_z/F (L)	CL/F (L/h)
ASP2151 単独	1354.68 (281.97)	3.45 (1.19)	0.14 (0.35)	7.99 (1.15)	18798.60 (4714.35)	19256.93 (4935.44)	252.14 (69.68)	22.14 (5.86)
ASP2151+ リファンピ シン併用	595.27 (217.78)	2.18 (1.15)	0.23 (0.51)	2.92 (0.56)	3169.51 (938.46)	3233.57 (930.26)	563.85 (206.54)	133.45 (39.76)

総括報告書（5.3.3.4-2）Table 3から改変、n=22、平均（標準偏差）

表 2.7.2-15 リファンピシン反復投与がASP2151の薬物動態に及ぼす影響

項目	最小二乗平均値		幾何平均比 (ASP2151+リファンピシン 併用/ASP2151単独)	幾何平均比の 90%信頼区間
	ASP2151単独	ASP2151+リファン ピシン併用		
AUC_{inf} (ng·h/mL)	18658.5	3114.7	0.17	0.15-0.19
$C_{\max}$ (ng/mL)	1324.8	562.9	0.42	0.37-0.49

総括報告書（5.3.3.4-2）Table 4から引用

(3) 健康成人におけるミダゾラムとの薬物相互作用試験

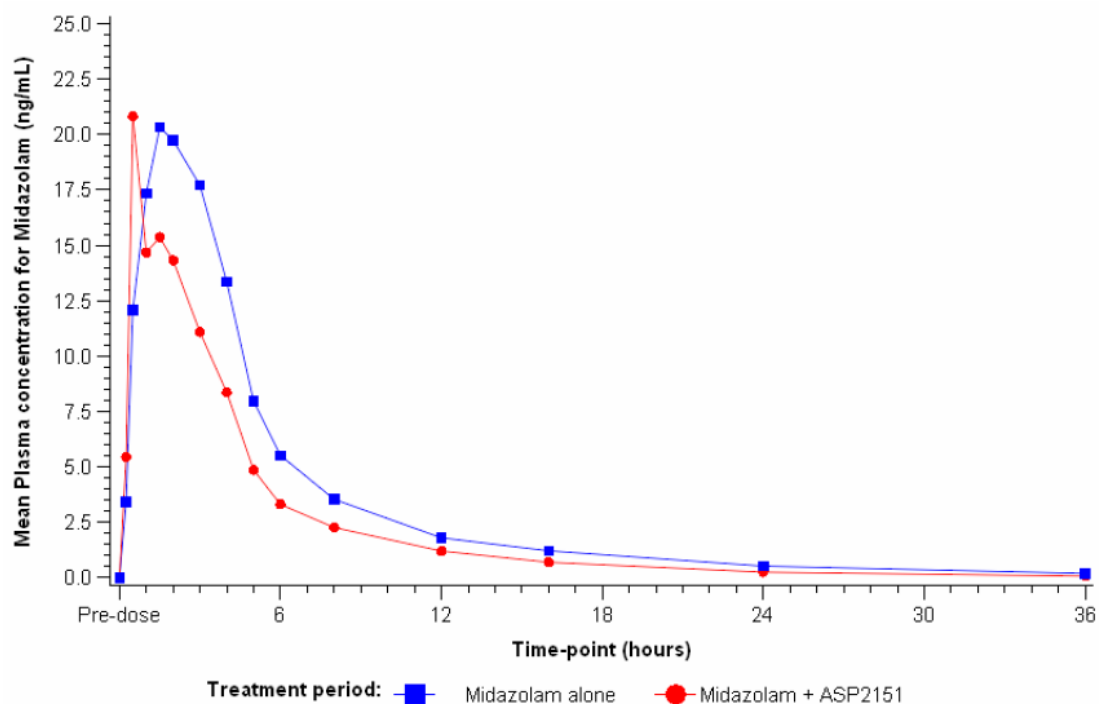
試験番号 15L-CL-010 [5.3.3.4-3]（参考資料）

健康成人男性44例を対象に、ミダゾラムを単回経口投与した際の薬物動態に及ぼすASP2151錠 200 mg及び400 mgの反復投与の影響を検討した。被験者44例を1:1の比でランダム化し、1日目にミダゾラム7.5 mgを単回経口投与した後、3～12日目にASP2151 200 mg又は400 mgを反復経口投与し、12日目にミダゾラムを併用投与した。

各群のASP2151併用時及び非併用時の血漿中ミダゾラム濃度の推移を図 2.7.2-15及び図 2.7.2-16に、それぞれの薬物動態パラメータの主要な要約統計量を表 2.7.2-16に示した。ASP2151反復投与がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を表 2.7.2-17に示した。

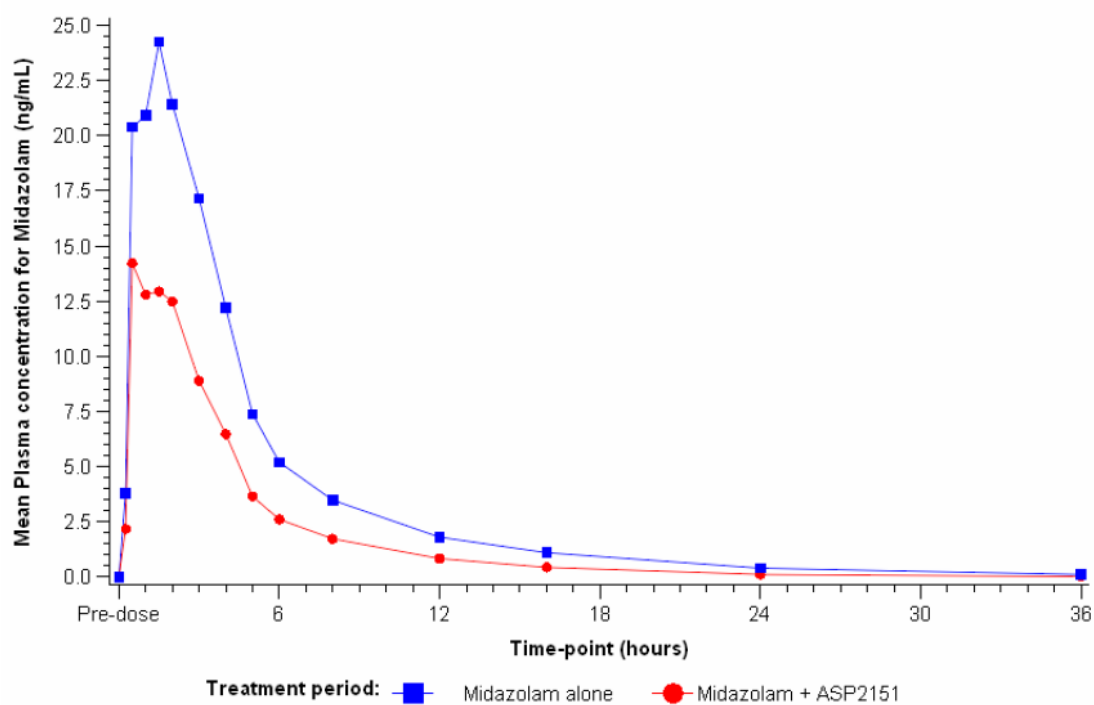
ASP2151反復投与は、200 mg及び400 mgのいずれの投与量でもミダゾラムの薬物動態に影響を及ぼした。その影響は400 mgの方が顕著であり、ミダゾラムの $C_{\max}$ 、 AUC_{inf} はミダゾラム単独投与よりもミダゾラム+ASP2151併用投与の方で低かった [$C_{\max}$ の幾何平均比及び90%信頼区間:0.63 (0.50～0.80)、 AUC_{inf} の幾何平均比及び90%信頼区間:0.53 (0.47～0.61)]。また、 $t_{1/2}$ の平均値は併用投与の方が短く、 V_z/F 及び CL/F の平均値は併用投与の方が高かった。以上のことから、ASP2151がミダゾラムの初回通過効果及びクリアランスを亢進することが示唆された。

図 2.7.2-15 ミダゾラム単独投与時及びミダゾラム+ASP2151併用投与時の
血漿中ミダゾラム濃度推移 (ASP2151 200 mg群)



総括報告書 (5.3.3.4-3) Figure 12.4.2から引用

図 2.7.2-16 ミダゾラム単独投与時及びミダゾラム+ASP2151併用投与時の
血漿中ミダゾラム濃度推移 (ASP2151 400 mg群)



総括報告書 (5.3.3.4-3) Figure 12.4.3から引用

表 2.7.2-16 ミダゾラム単独投与時及びミダゾラム+ASP2151併用投与時の
血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	V _z /F (L)	CL/F (L/h)
ASP2151 200 mg群	ミダゾラム 単独	28.85 (13.66)	1.77 (0.94)	5.74 (2.46)	115.13 (60.73)	118.16 (64.66)	560.91 (151.78)	80.11 (37.01)
	ミダゾラム+ ASP2151併用	30.32 (19.12)	1.35 (1.03)	4.76 (1.87)	80.37 (36.76)	81.93 (37.52)	673.59 (243.21)	109.01 (43.39)
ASP2151 400 mg群	ミダゾラム 単独	35.32 (22.67)	1.47 (0.88)	5.32 (1.83)	117.59 (54.20)	119.73 (55.79)	542.48 (202.52)	78.21 (39.16)
	ミダゾラム+ ASP2151併用	21.88 (12.89)	1.39 (1.05)	4.33 (1.39)	61.16 (25.56)	62.48 (25.70)	865.06 (431.98)	143.79 (68.03)

総括報告書 (5.3.3.4-3) Table 3から改変、n=22、平均 (標準偏差)

表 2.7.2-17 ASP2151反復投与がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響

投与群	項目	最小二乗平均値		幾何平均比 (ミダゾラム+ASP2151併用 /ミダゾラム単独)	幾何平均比の 90%信頼区間
		ミダゾラム単独	ミダゾラム+ ASP2151併用		
ASP2151 200 mg群	AUC _{inf} (ng·h/mL)	104.5	74.8	0.72	0.65-0.79
	C _{max} (ng/mL)	26.3	25.9	0.98	0.82-1.18
ASP2151 400 mg群	AUC _{inf} (ng·h/mL)	107.4	57.3	0.53	0.47-0.61
	C _{max} (ng/mL)	30.2	19.0	0.63	0.50-0.80

総括報告書 (5.3.3.4-3) Table 4から引用

(4) 健康成人におけるワルファリンとの薬物相互作用試験

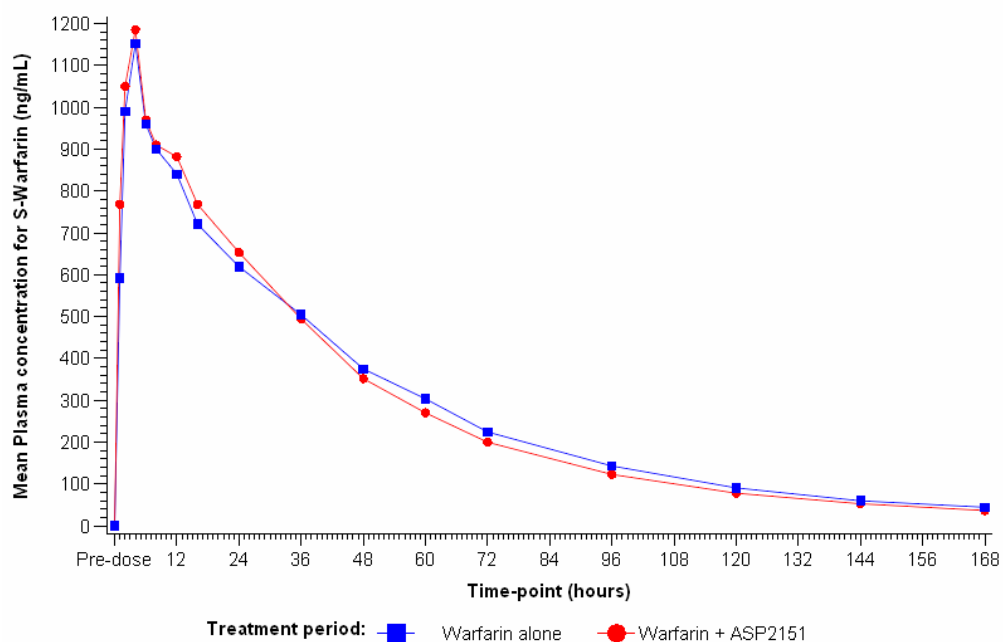
試験番号 15L-CL-018 [5.3.3.4-4] (参考資料)

健康成人男性37例を対象に、ワルファリンを単回経口投与した際の薬物動態に及ぼすASP2151錠 200 mg及び400 mgの反復投与の影響を検討した。第1期の1日目にワルファリン 25 mgを単回経口投与した。また、第2期の1日目に被験者を1:1でランダム化し、割り付けられた用量のASP2151を1日1回17日間 (1～17日目) 反復投与し、10日目にワルファリンを併用投与した。2期クロスオーバー試験で実施し、各投与間には2週間の休薬期間を設けた。

各群のASP2151併用時及び非併用時の血漿中S-ワルファリン濃度の推移を図 2.7.2-17及び図 2.7.2-18に示した。それぞれの薬物動態パラメータの主要な要約統計量を表 2.7.2-18に示した。ASP2151の反復投与がS-ワルファリンの薬物動態に及ぼす影響を表 2.7.2-19に示した。

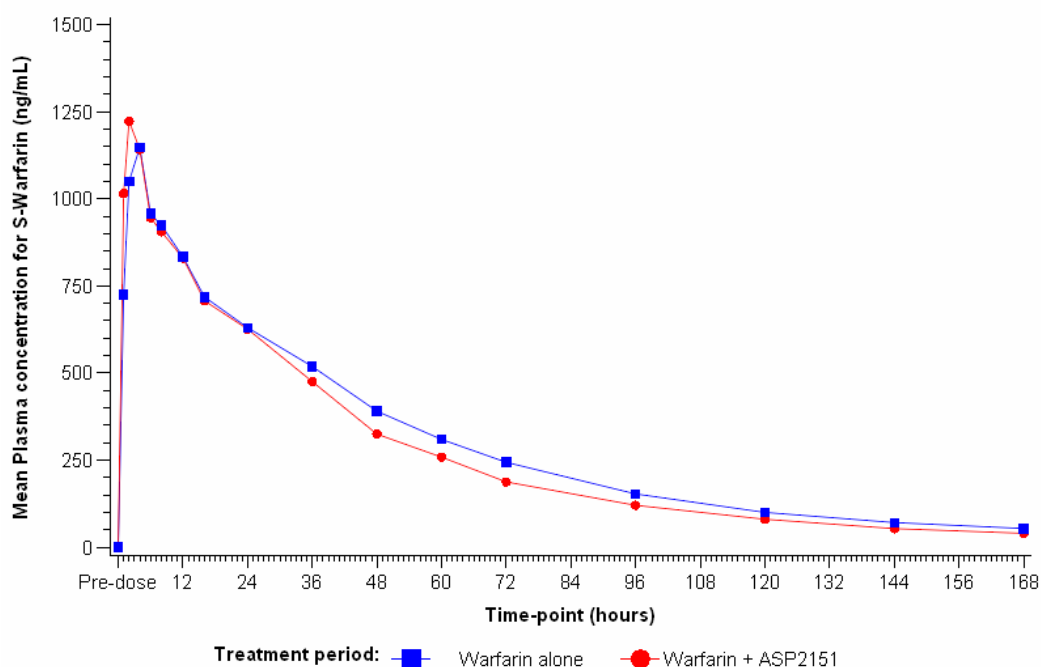
併用投与時のS-ワルファリンのC_{max}は、ASP2151の用量にかかわらず、単独投与時と比較してわずかに上昇した。また、併用投与時のS-ワルファリンのAUC_{inf}は単独投与時と比較してわずかに減少し、減少の程度はASP2151 400 mg群の方が200 mg群よりも大きかった。しかし、単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比 (90%信頼区間) は、ASP2151 200 mg群でC_{max}が1.02 (0.98～1.06)、AUC_{inf}が0.97 (0.94～1.01)、ASP2151 400 mg群でC_{max}が1.08 (1.02～1.15)、AUC_{inf}が0.92 (0.89～0.96) であり、90%信頼区間はいずれも0.80～1.25の範囲内であった。したがって、ASP2151 200又は400 mgの反復投与は、S-ワルファリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

図 2.7.2-17 ワルファリン単独投与時及びワルファリン+ASP2151併用投与時の血漿中
S-ワルファリン濃度の推移（200 mg群）



総括報告書（5.3.3.4-4）Figure 12.4.2から引用

図 2.7.2-18 ワルファリン単独投与時及びワルファリン + ASP2151併用投与時の血漿中
S-ワルファリン濃度の推移（400 mg群）



総括報告書（5.3.3.4-4）Figure 12.4.3から引用

表 2.7.2-18 ワルファリン単独投与時及びワルファリン+ASP2151併用投与時の
血漿中S-ワルファリンの薬物動態パラメータ

		n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	V _z /F (L)	CL/F (L/h)
ASP2151 200 mg群	ワルファリン 単独	18	1200.85 (132.02)	3.33 (0.97)	34.64 (8.56)	48160.96 (16262.37)	50867.40 (19712.21)	11.99 (1.68)	0.25 (0.07)
	ワルファリン + ASP2151併用	18	1224.12 (133.67)	3.11 (1.18)	34.95 (7.08)	47123.87 (15917.65)	49247.55 (18437.02)	12.74 (3.01)	0.26 (0.07)
ASP2151 400 mg群	ワルファリン 単独	17	1179.10 (162.10)	3.24 (1.09)	36.39 (12.24)	50289.05 (18251.34)	54147.61 (24608.71)	11.86 (1.97)	0.25 (0.08)
	ワルファリン + ASP2151併用	15	1269.91 (237.26)	2.20 (1.02)	36.40 (9.65)	45854.41 (18416.68)	48596.27 (23503.33)	13.83 (4.48)	0.27 (0.08)

総括報告書（5.3.3.4-4）Table 3から改変 平均（標準偏差）

表 2.7.2-19 ASP2151の反復投与がS-ワルファリンの薬物動態に及ぼす影響

投与群	項目	最小二乗平均		幾何平均比 (ワルファリン+ASP2151併用 /ワルファリン単独)	
		ワルファリン単独	ワルファリン + ASP2151併用	点推定値	90%信頼区間
ASP2151 200 mg群	C _{max} (ng/mL)	1194.1	1217.1	1.02	0.98-1.06
	AUC _{inf} (ng·h/mL)	48072.1	46724.9	0.97	0.94-1.01
ASP2151 400 mg群	C _{max} (ng/mL)	1168.1	1261.8	1.08	1.02-1.15
	AUC _{inf} (ng·h/mL)	50328.6	46434.2	0.92	0.89-0.96

総括報告書（5.3.3.4-4）Table 4から引用

(5) 健康成人におけるシクロスポリンとの薬物相互作用試験

試験番号 M522101-EU21 [5.3.3.4-5]（参考資料）

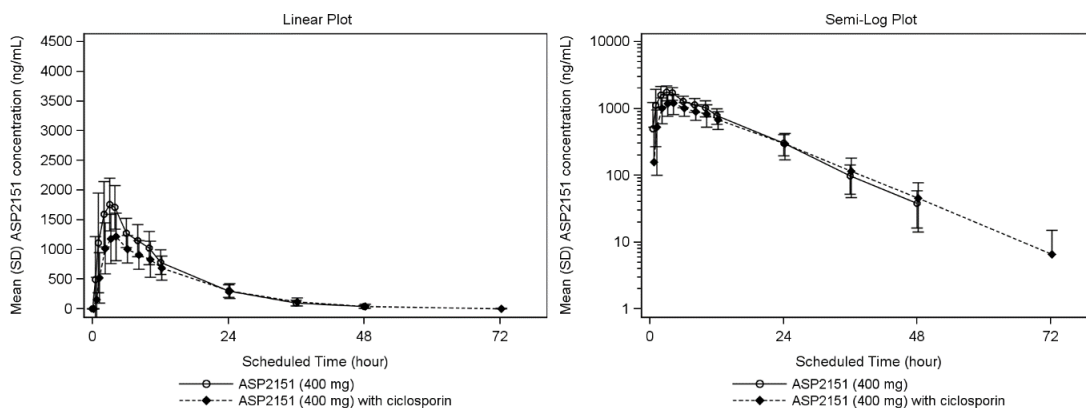
健康成人男性26例を対象として、ASP2151を単回経口投与した際の薬物動態に及ぼすシクロスポリンの反復投与の影響を検討した。1日目及び7日目にASP2151を400 mg又は1200 mg単回経口投与し、3～9日目にシクロスポリン100 mgを1日2回反復投与（10日目朝にも1回投与）した。2期クロスオーバー試験で実施した。

シクロスポリン併用時及び非併用時の血漿中ASP2151濃度推移を図 2.7.2-19及び図 2.7.2-20に示した。それぞれの薬物動態パラメータの主要な要約統計量を表 2.7.2-20に示した。シクロスポリンがASP2151の薬物動態に及ぼす影響を表 2.7.2-21に示した。

ASP2151の400 mg投与及び1200 mg投与のいずれでも、投与後約1～12時間の血漿中ASP2151濃度は単独投与時よりも併用投与時の方が低く、その投与条件間差は投与後時間が短いほど顕著であった。投与後24時間以降の血漿中ASP2151濃度は、単独投与時と併用投与時で同程度であった。ASP2151のC_{max}及びAUC_{inf}は、単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比の90%信頼区間が0.80～1.25の範囲内に含まなかったことから、シクロスポリンと有意な薬物相互作用が示された。また、併用投与によるASP2151暴露量の減少は、ASP2151投与量が400 mgのときと1200 mgのときで同程度であった。シクロスポリンは弱いCYP3A4阻害作用を持つため、ASP2151からR5への代謝を阻害する可能性があり、これによりASP2151暴露量が増加して代謝物の暴露量が減少すると予測された。しかし、本治験結果よ

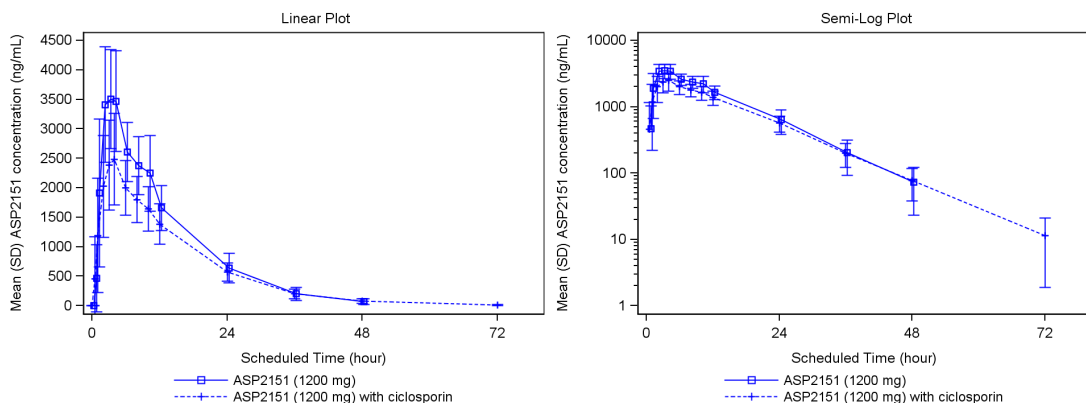
り、シクロスポリンとの併用投与によってASP2151の吸収が単独投与時よりも低くなったと考えられる。

図 2.7.2-19 ASP2151単独投与時及びASP2151+シクロスポリン併用投与時の
血漿中ASP2151濃度推移（400 mg群）



総括報告書（5.3.3.4-5）Figure 1から引用

図 2.7.2-20 ASP2151単独投与時及びASP2151+シクロスポリン併用投与時の
血漿中ASP2151濃度推移（1200 mg群）



総括報告書（5.3.3.4-5）Figure 1から引用

表 2.7.2-20 ASP2151単独投与時及びASP2151+シクロスポリン併用投与時の
血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

項目	統計量	ASP2151 400 mg		ASP2151 1200 mg	
		ASP2151単独 (n=24)	ASP2151+シクロ スポリン併用 (n=24)	ASP2151単独 (n=24)	ASP2151+シクロ スポリン併用 (n=24)
$C_{\max}$ (ng/mL)	幾何平均	1818.0	1202.3	3573.1	2452.1
	被験者間CV (%)	26.1	31.5	26.1	31.4
AUC_{last} (ng·h/mL)	幾何平均	22903.1	18784.4	47282.0	37734.2
	被験者間CV (%)	26.7	31.8	24.6	26.1
AUC_{inf} (ng·h/mL)	幾何平均	23307.4	19013.5	48051.2	37940.8
	被験者間CV (%)	27.1	31.4	25.0	25.9
$t_{\max}$ (h)	中央値	3.000	4.000	3.000	4.000
	最小値-最大値	0.50-4.02	1.00-8.00	2.00-4.00	2.00-8.00
λ_z (1/h)	幾何平均	0.0894	0.0807	0.0930	0.0832
	被験者間CV (%)	12.1	16.4	13.2	14.1
$t_{1/2}$ (h)	幾何平均	7.755	8.593	7.457	8.326
	被験者間CV (%)	12.1	16.4	13.2	14.1
CL/F (L/h)	平均	17.745	21.917	25.695	32.699
	標準偏差	4.6288	5.9182	6.3004	9.3284
V_z/F (L)	幾何平均	192.0	260.8	268.7	379.9
	被験者間CV (%)	23.2	27.2	24.7	29.1

総括報告書 (5.3.3.4-5) Table 14.2.4及びTable 14.2.7から改変

表 2.7.2-21 シクロスポリンがASP2151の薬物動態に及ぼす影響

投与群	項目	最小二乗平均		ASP2151+シクロスポリン併用 /ASP2151単独の幾何平均比	
		ASP2151+ シクロスポリン併用	ASP2151単独	点推定値	90%信頼区間
ASP2151 400 mg群	$C_{\max}$ (ng/mL)	1202.31	1817.98	0.66	0.59-0.74
	AUC_{inf} (ng·h/mL)	19013.46	23307.43	0.82	0.73-0.91
ASP2151 1200 mg群	$C_{\max}$ (ng/mL)	2452.07	3573.07	0.69	0.63-0.74
	AUC_{inf} (ng·h/mL)	37940.80	48051.22	0.79	0.73-0.85

併合解析結果 (5.3.5.3-10) から改変

(6) 健康成人におけるリトナビルとの薬物相互作用試験

試験番号 M522101-EU22 [5.3.3.4-6] (参考資料)

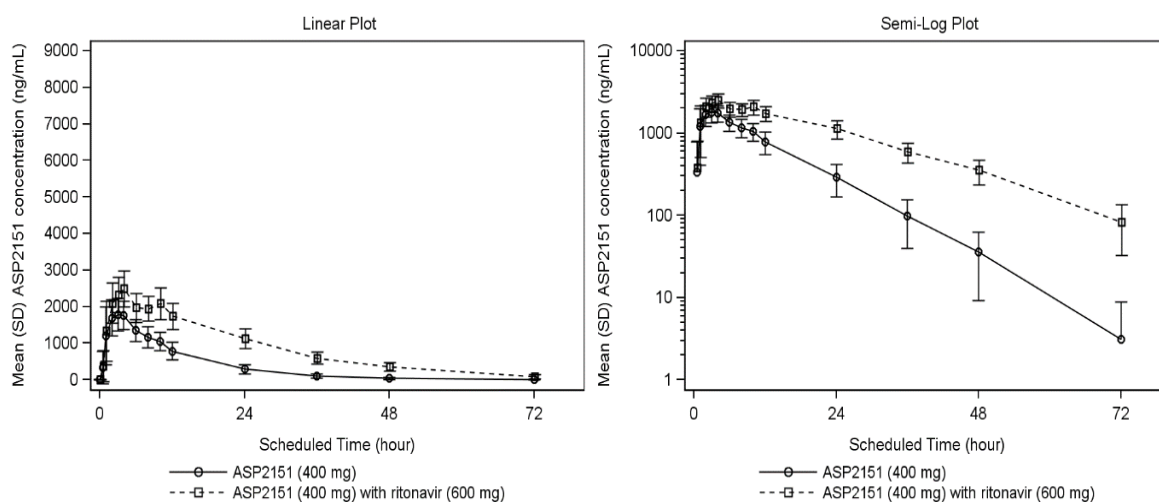
健康成人男性48例を対象として、ASP2151を単回経口投与した際の薬物動態に及ぼすリトナビルの単回投与の影響を検討した。ASP2151 400 mg群又は1200 mg群に1:1でランダム化した。各投与群で被験者をASP2151単独投与先行（第1期：ASP2151単独投与、第2期：ASP2151+リトナビル併用投与）又はASP2151+リトナビル併用投与先行（第1期：ASP2151+リトナビル併用投与、第2期：ASP2151単独投与）に1:1でランダム化した。各期で、1日目に治験薬を単回投与され、3日目に退院した。第1期と第2期の投与間隔（休薬期間）は2週間以上であった。

リトナビル併用時及び非併用時の血漿中ASP2151濃度推移を図 2.7.2-21及び図 2.7.2-22

に示した。それぞれの薬物動態パラメータの主要な要約統計量を表 2.7.2-22に示した。リトナビルがASP2151の薬物動態に及ぼす影響を表 2.7.2-23に示した。

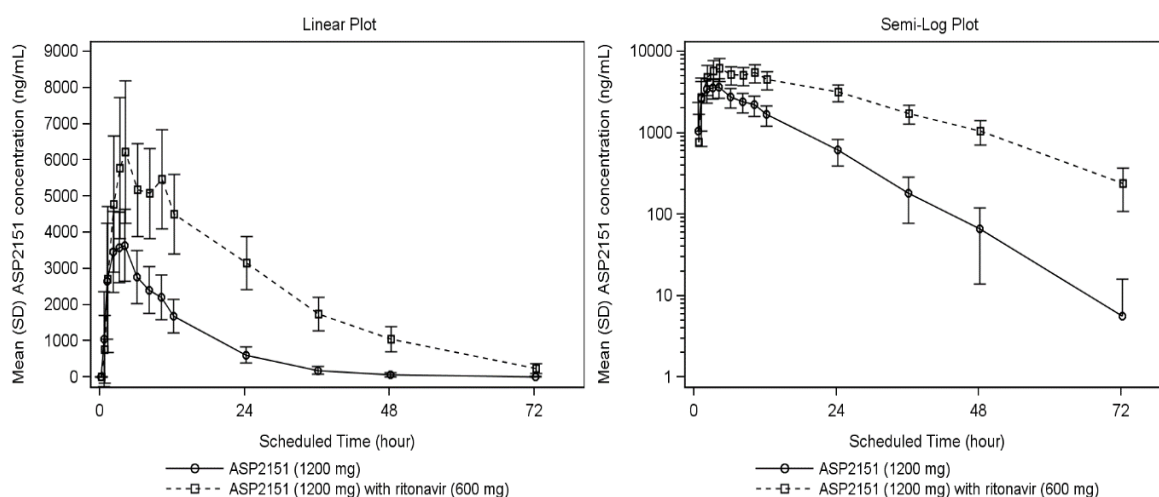
ASP2151の暴露量 (C_{max} 及び AUC_{inf}) は、400 mg群及び1200 mg群のいずれでも、単独投与時よりも併用投与時の方が大きかった。単独投与時に対する併用投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比は、400 mg群、1200 mg群ともに100%を超え、その90%信頼区間はいずれも0.80～1.25の範囲内に含まれなかった。したがって、ASP2151 200 mg又は400 mgの薬物動態は、リトナビルの併用により影響を受けることが示された。

図 2.7.2-21 ASP2151単独投与時及びASP2151+リトナビル併用投与時の
血漿中未変化体濃度の推移 (400 mg群)



総括報告書 (5.3.3.4-6) Figure 1から引用

図 2.7.2-22 ASP2151単独投与時及びASP2151+リトナビル併用投与時の
血漿中未変化体濃度の推移 (1200 mg群)



総括報告書 (5.3.3.4-6) Figure 1から引用

表 2.7.2-22 ASP2151単独投与時及びASP2151+リトナビル併用投与時の
血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

項目	統計量	ASP2151 400 mg群		ASP2151 1200 mg群	
		ASP2151単独 (n=24)	ASP2151+ リトナビル併用 (n=24)	ASP2151単独 (n=24)	ASP2151+ リトナビル併用 (n=24)
C _{max} (ng/mL)	幾何平均	1845.7	2518.7	3804.0	6211.6
	被験者間CV (%)	25.4	21.9	28.8	29.2
AUC _{last} (ng·h/mL)	幾何平均	22987.3	58616.1	48245.8	157352.7
	被験者間CV (%)	34.2	22.2	29.3	25.1
AUC _{inf} (ng·h/mL)	幾何平均	23162.4	60225.3	48532.3	162131.6
	被験者間CV (%)	34.2	23.0	29.3	25.3
t _{max} (h)	中央値	3.000	4.000	3.025	4.000
	最小値-最大値	1.00-4.00	1.00-10.00	1.00-4.12	2.00-12.00
λ _z (1/h)	幾何平均	0.0940	0.0551	0.0966	0.0555
	被験者間CV (%)	14.9	15.9	17.5	19.6
t _{1/2} (h)	幾何平均	7.375	12.575	7.178	12.498
	被験者間CV (%)	14.9	15.9	17.5	19.6
CL/F (L/h)	平均	18.314	6.815	25.735	7.630
	標準偏差	7.2654	1.6607	7.5753	1.9843
V _z /F (L)	幾何平均	183.73	120.49	256.06	133.46
	被験者間CV (%)	25.8	21.0	29.0	30.3

総括報告書 (5.3.3.4-6) Table 14.2.4及びTable 14.2.7から改変

表 2.7.2-23 リトナビルがASP2151の薬物動態に及ぼす影響

投与群	項目	最小二乗平均		ASP2151+リトナビル併用/ASP2151単独の 幾何平均比	
		ASP2151+ リトナビル併用	ASP2151単独	点推定値	90%信頼区間
ASP2151 400 mg群	C _{max} (ng/mL)	2518.72	1845.74	1.36	1.24-1.51
	AUC _{inf} (ng·h/mL)	60225.26	23162.43	2.60	2.34-2.89
ASP2151 1200 mg群	C _{max} (ng/mL)	6211.55	3804.04	1.63	1.46-1.82
	AUC _{inf} (ng·h/mL)	162131.58	48532.27	3.34	3.05-3.66

総括報告書 (5.3.3.4-6) Table 9から改変

(7) 健康成人におけるモンテルカストとの薬物相互作用試験

試験番号 M522101-EU23 [5.3.3.4-7] (参考資料)

健康成人男性24例を対象として、モンテルカストを単回投与した際の薬物動態に及ぼすASP2151の単回投与の影響を検討した。モンテルカスト単回投与先行（第1期：モンテルカスト10 mg単回投与、第2期：モンテルカスト10 mg+ASP2151 400 mg併用投与）又はモンテルカスト+ASP2151併用投与先行（第1期：モンテルカスト10 mg+ASP2151 400 mg併用投与、第2期：モンテルカスト10 mg単回投与）に1:1でランダム化した。各期で1日目に治験薬を単回投与され、4日目に退院した。第1期と第2期の投与間隔（休薬期間）は2週間以上とした。

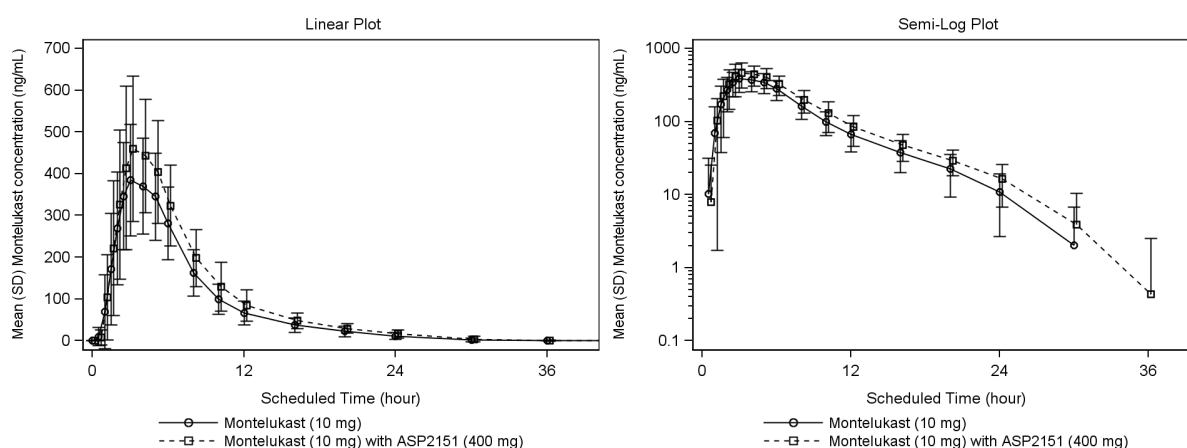
ASP2151併用時及び非併用時の血漿中モンテルカスト濃度推移を図 2.7.2-23に示した。それぞれの薬物動態パラメータの主要な要約統計量を表 2.7.2-24に示した。、ASP2151がモン

テルカストの薬物動態に及ぼす影響を表 2.7.2-25に示した。

モンテルカストの暴露量 ($C_{\max}$ 及び AUC_{inf}) は、単独投与時よりも併用投与時の方が大きかった。単独投与時に対する併用投与時の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} の幾何平均比の90%信頼区間はいずれも0.80~1.25の範囲内に含まれなかった。 $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} の幾何平均は、単独投与時よりも併用投与時の方が1.2倍高かった。 CL/F 及び V_z/F の平均はいずれも併用投与時の方がやや低く、これは併用投与によりAUCが増加したと整合した。

したがって、モンテルカストの薬物動態は、ASP2151の併用により影響を受けることが示された。

図 2.7.2-23 モンテルカスト単独投与時及びモンテルカスト+ASP2151併用投与時の血漿中モンテルカスト濃度推移



総括報告書 (5.3.3.4-7) Figure 1から引用

表 2.7.2-24 モンテルカスト単独投与時及びモンテルカスト+ASP2151併用投与時の血漿中モンテルカストの薬物動態パラメータ

項目	統計量	モンテルカスト10 mg単独 (n=24)	モンテルカスト10 mg+ ASP2151 400 mg併用 (n=24)
$C_{\max}$ (ng/mL)	幾何平均	415.6	505.9
	被験者間CV (%)	24.9	25.7
AUC_{last} (ng·h/mL)	幾何平均	2701.4	3307.1
	被験者間CV (%)	30.6	31.0
AUC_{inf} (ng·h/mL)	幾何平均	2799.2	3418.5
	被験者間CV (%)	29.7	30.0
$t_{\max}$ (h)	中央値	3.00	3.00
	最小値-最大値	2.00-6.00	1.50-5.00
λ_z (1/h)	幾何平均	0.1423	0.1292
	被験者間CV (%)	27.8	18.5
$t_{1/2}$ (h)	幾何平均	4.87	5.37
	被験者間CV (%)	27.8	18.5
CL/F (L/h)	平均	3.72	3.04
	標準偏差	1.079	0.857
V_z/F (L)	幾何平均	25.10	22.65
	被験者間CV (%)	36.3	31.8

総括報告書 (5.3.3.4-7) Table 7から引用

表 2.7.2-25 ASP2151がモンテルカストの薬物動態に及ぼす影響

項目	最小二乗平均		モンテルカスト+ASP2151併用/モンテルカスト単独の幾何平均比	
	モンテルカスト+ASP2151併用	モンテルカスト単独	点推定値	90%信頼区間
C _{max} (ng/mL)	505.91	415.56	1.22	1.15, 1.29
AUC _{inf} (ng·h/mL)	3418.52	2799.22	1.22	1.16, 1.28

総括報告書（5.3.3.4-7）Table 8から改変

(8) 健康成人におけるミダゾラムとの薬物相互作用試験

試験番号 M522101-EU24 [5.3.3.4-8]（参考資料）

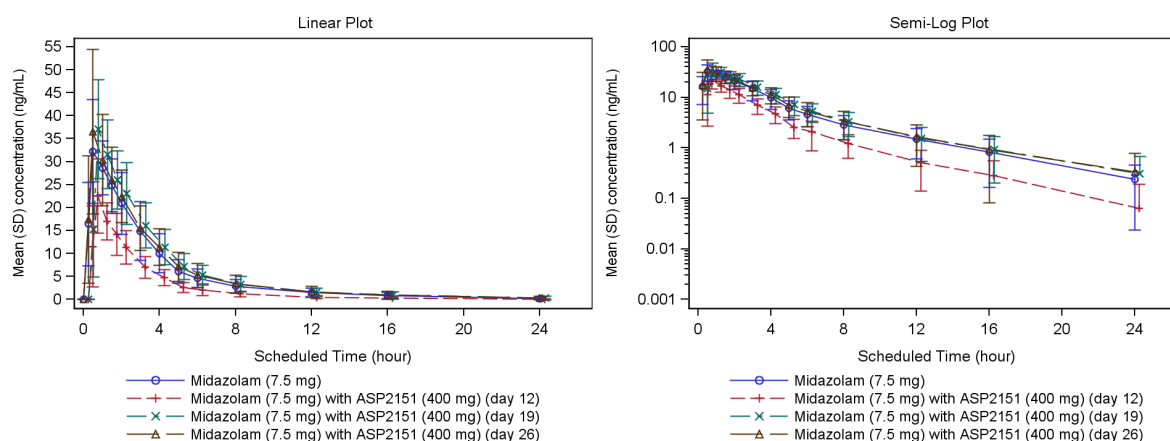
健康成人男性18例を対象として、ミダゾラムを単回経口投与した際の薬物動態に及ぼすASP2151の反復投与の影響を検討した。1、12、19及び26日目にミダゾラム7.5 mgを計4回単回投与し、3～12日目にASP2151 400 mgを連日計10回投与した。

ミダゾラム単独投与時（1日目）、ASP2151反復投与最終日のミダゾラム+ASP2151併用投与時（12日目）及びASP2151反復投与終了後ミダゾラム単独投与時（19及び26日目）の血漿中ミダゾラム濃度推移を図 2.7.2-24に示した。それぞれの薬物動態パラメータの主要な要約統計量を表 2.7.2-26に示した。ASP2151がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を表 2.7.2-27、CYP3A4の回復状況を表 2.7.2-28に示した。

ミダゾラムの暴露量（C_{max}及びAUC_{inf}）は、単独投与時よりも併用投与時の方が小さかった。ASP2151反復投与前の単独投与時（1日目）に対する併用投与時（12日目）のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比は100%を下回り、その90%信頼区間はいずれも0.80～1.25の範囲内に含まれなかった。したがって、ミダゾラムの薬物動態は、ASP2151の反復投与により影響を受けることが示された。

ミダゾラム単独投与時の暴露量は、ASP2151反復投与前（1日目）と反復投与終了後7及び14日（19及び26日目）で同程度であった。1日目に対する19及び26日目のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比の95%信頼区間は100%を含んだ。したがって、ASP2151によるミダゾラムの暴露量への影響は、ASP2151最終投与から7日後までに消失した。

図 2.7.2-24 ミダゾラム単独投与時（ASP2151反復投与前後）及びミダゾラム+ASP2151併用投与時の血漿中ミダゾラム濃度推移



総括報告書（5.3.3.4-8）Figure 1から引用

表 2.7.2-26 ミダゾラム単独投与時（ASP2151反復投与前後）及び
ミダゾラム+ASP2151併用投与時の血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータ

項目	統計量	ミダゾラム 単独 ：1日目 (n=18)	ミダゾラム +ASP2151併用 ：12日目 (n=18)	ミダゾラム 単独 ：19日目 (n=18)	ミダゾラム 単独 ：26日目 (n=18)
$C_{\max}$ (ng/mL)	幾何平均	34.5	23.4	38.8	36.8
	被験者間CV (%)	21.2	32.5	23.1	41.4
AUC_{last} (ng·h/mL)	幾何平均	111.0	56.7	121.9	118.9
	被験者間CV (%)	28.0	28.8	30.7	36.2
AUC_{inf} (ng·h/mL)	幾何平均	113.1	58.0	124.4	122.1
	被験者間CV (%)	28.1	29.2	31.7	37.3
$t_{\max}$ (h)	中央値	0.50	0.50	0.50	0.50
	最小値-最大値	0.50-1.52	0.25-1.50	0.50-1.50	0.28-2.00
λ_z (1/h)	幾何平均	0.16	0.21	0.16	0.17
	被験者間CV (%)	37.0	52.7	43.7	52.3
$t_{1/2}$ (h)	幾何平均	4.2	3.3	4.3	4.1
	被験者間CV (%)	37.0	52.7	43.7	52.3
CL/F (L/h)	平均	68.5	134.3	63.0	65.2
	標準偏差	16.88	36.44	18.92	22.25
V_z/F (L)	幾何平均	406.5	622.0	370.8	366.6
	被験者間CV (%)	46.3	47.0	43.1	41.0

総括報告書（5.3.3.4-8）Table 7から引用

表 2.7.2-27 ASP2151がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響

項目	最小二乗平均		ミダゾラム+ASP2151併用 /ミダゾラム単独の幾何平均比	
	ミダゾラム+ ASP2151併用	ミダゾラム単独	点推定値	90%信頼区間
$C_{\max}$ (ng/mL)	23.39	34.45	0.68	0.59, 0.78
AUC_{inf} (ng·h/mL)	57.96	113.10	0.51	0.47, 0.56

総括報告書（5.3.3.4-8）Table 8から改変

表 2.7.2-28 CYP3A4の回復状況

項目		1日目 (比較対照)	12日目	19日目	26日目
$C_{\max}$ (ng/mL)	最小二乗平均	34.45	23.39	38.79	36.79
	1日目に対する幾何平均比 (95%信頼区間)	該当せず	0.68 (0.58, 0.80)	1.13 (0.96, 1.32)	1.07 (0.91, 1.25)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	最小二乗平均	113.10	57.96	124.42	122.07
	1日目に対する幾何平均比 (95%信頼区間)	該当せず	0.51 (0.46, 0.58)	1.10 (0.98, 1.24)	1.08 (0.96, 1.21)

総括報告書（5.3.3.4-8）Table 9から改変

(9) 健康成人におけるブプロピオンとの薬物相互作用試験

試験番号 M522101-EU25 [5.3.3.4-9] (参考資料)

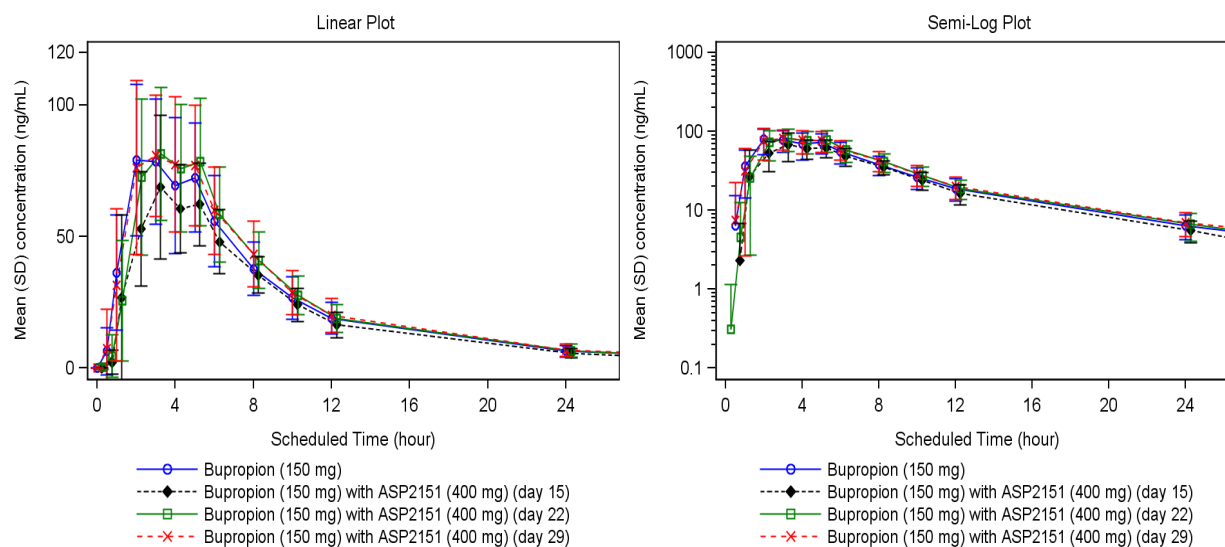
健康成人男性24例を対象として、ブプロピオンを単回経口投与した際の薬物動態に及ぼすASP2151の反復投与の影響を検討した。1、15、22及び29日目にブプロピオン150 mgを単回経口投与した。また、6～15日目にASP2151 400 mgを1日1回10日間反復経口投与した。

ブプロピオン単独投与時 (ASP2151反復投与の前及び後) 及びブプロピオン+ASP2151併用投与時の血漿中ブプロピオン濃度推移を図 2.7.2-25に示した。それぞれの薬物動態パラメータの主要な要約統計量を表 2.7.2-29に示した。ASP2151がブプロピオンの薬物動態に及ぼす影響を表 2.7.2-30、CYP2B6の回復状況を表 2.7.2-31に示した。

ブプロピオンの暴露量 (C_{max} 及び AUC_{inf}) は、単独投与時よりも併用投与時の方が小さかった。ASP2151反復投与前の単独投与時 (1日目) に対する併用投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比は約84%であり、その90%信頼区間はいずれも0.8～1.25の範囲内に含まれなかった。したがって、ブプロピオンの薬物動態は、ASP2151の反復投与により影響を受けることが示された。

ブプロピオン単独投与時の暴露量は、ASP2151反復投与前 (1日目) 及び反復投与後 (22及び29日目) で同程度であった。1日目に対する22日目の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比の95%信頼区間は100%を含んだ。したがって、ASP2151がブプロピオンの薬物動態に及ぼす影響は、ASP2151最終投与から7日後までに消失した。

図 2.7.2-25 ブプロピオン単独投与時 (ASP2151反復投与の前及び後) 及びブプロピオン+ASP2151併用投与時の血漿中ブプロピオン濃度推移



総括報告書 (5.3.3.4-9) Figure 1から引用

表 2.7.2-29 ブプロピオン単独投与時（ASP2151反復投与の前及び後）及び
ブプロピオン+ASP2151併用投与時の血漿中ブプロピオンの薬物動態パラメータ

項目	統計量	ブプロピオン 単独 ： 1日 目	ブプロピオン +ASP2151併用 ： 15日 目	ブプロピオン 単独 ： 22日 目	ブプロピオン 単独 ： 29日 目
		(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)
$C_{\max}$ (ng/mL)	幾何平均	91.28	76.94	92.21	95.00
	被験者間CV (%)	27.2	30.3	28.0	25.2
AUC_{last} (ng·h/mL)	幾何平均	732.3	608.9	742.8	794.2
	被験者間CV (%)	29.9	26.5	31.8	29.4
AUC_{inf} (ng·h/mL)	幾何平均	777.6	653.7	785.5	841.4
	被験者間CV (%)	30.0	26.1	31.1	29.0
$t_{\max}$ (h)	中央値	3.000	3.000	3.000	3.000
	最小値-最大値	2.00-6.00	1.00-5.98	2.00-5.00	1.00-5.00
λ_z (1/h)	幾何平均	0.0710	0.0850	0.0759	0.0635
	被験者間CV (%)	47.7	42.1	37.0	42.7
$t_{1/2}$ (h)	幾何平均	9.764	8.158	9.130	10.920
	被験者間CV (%)	47.7	42.1	37.0	42.7
CL/F (L/h)	平均	200.64	236.46	199.59	185.59
	標準偏差	56.333	57.200	62.041	57.707
V_z/F (L)	幾何平均	2717.3	2700.7	2515.4	2808.8
	被験者間CV (%)	25.5	26.8	23.9	35.2

総括報告書（5.3.3.4-9）Table 14.2.4及びTable 14.2.7から改変

表 2.7.2-30 ASP2151がブプロピオンの薬物動態に及ぼす影響

項目	最小二乗平均		ブプロピオン+ASP2151併用 /ブプロピオン単独の幾何平均比	
	ブプロピオン+ ASP2151併用	ブプロピオン単独 (1日 目)	点推定値	90%信頼区間
$C_{\max}$ (ng/mL)	76.94	91.28	0.84	0.78, 0.91
AUC_{inf} (ng·h/mL)	653.70	777.61	0.84	0.79, 0.90

総括報告書（5.3.3.4-9）Table 7から改変

表 2.7.2-31 CYP2B6の回復状況

項目		1日 目 (比較対照)	15日 目	22日 目	29日 目
$C_{\max}$ (ng/mL)	最小二乗平均	91.28	76.94	92.21	95.00
	1日 目に対する幾何平均比 (95%信頼区間)	該当せず	0.84 (0.77, 0.93)	1.01 (0.92, 1.11)	1.04 (0.95, 1.14)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	最小二乗平均	777.61	653.70	785.52	841.36
	1日 目に対する幾何平均比 (95%信頼区間)	該当せず	0.84 (0.78, 0.90)	1.01 (0.94, 1.09)	1.08 (1.01, 1.16)

総括報告書（5.3.3.4-9）Table 8から改変

2.7.2.2.2.2 薬力学及び母集団薬物動態解析

2.7.2.2.2.2.1 QT/QTc評価試験

試験番号 M522101-J22 [5.3.4.1-1] (参考資料)

健康成人46例を対象として、モキシフロキサシン錠 400 mg 単回経口投与を陽性対照として、プラセボ又はASP2151錠 (400 mg、1200 mg、2400 mg) を単回経口投与したときのQT/QTc間隔への影響を10群5期クロスオーバー試験で評価した。プラセボ及び各用量のASP2151錠は二重盲検下で投与し、モキシフロキサシンは非盲検下で投与した。

(1) QT/QTcの評価

ASP2151投与期の各測定時点の測定時刻を一致させたベースラインからのQTcF間隔の変化量をプラセボ投与期の差で調整した平均 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) の点推定値及び片側95%信頼区間の上限値を表 2.7.2-32に示した。

$\Delta\Delta\text{QTcF}$ の点推定値の範囲は、-2.63 msec~+2.12 msecであった。片側95%信頼区間の上限値は、全測定時点で10 msecを下回っており、最大値は4.24 msec (ASP2151 400 mg投与期の投与後12時間) であったことから、本剤はQTcFに対して影響しないと考えられた。

表 2.7.2-32 各測定時点の測定時刻を一致させたベースラインからのQTcF間隔の変化量の実薬投与期 (プラセボ投与期の差で調整済み) の平均の点推定値及び片側95%信頼区間 (ECGAS)

測定 時点	プラセボ投与期 の平均値 (未調整)	投与期 ^a							
		ASP2151						E	
		A		B		C			
		点推定	上限値	点推定	上限値	点推定	上限値	点推定	下限値
1時間	411.01	-1.58	0.41	1.43	3.38	-2.33	-0.31	1.01	-1.62
2時間	407.97	-0.63	1.33	0.20	2.12	-0.77	1.25	4.87	2.28
3時間	407.32	-0.40	1.79	0.86	3.01	-0.25	1.97	10.30	7.42
4時間	411.37	-1.20	1.04	-1.14	1.06	-2.63	-0.34	8.87	5.92
5時間	410.81	-0.44	1.48	0.73	2.61	0.23	2.18	9.20	6.68
6時間	410.96	-0.33	1.81	1.93	4.04	0.14	2.33	9.35	6.49
8時間	410.53	-0.91	1.07	0.68	2.62	-0.10	1.92	8.18	5.56
10時間	409.49	0.20	2.26	1.71	3.74	1.51	3.62	6.22	3.49
12時間	409.56	2.12	4.24	0.31	2.40	0.19	2.35	6.67	3.88
24時間	414.36	-0.05	2.45	0.80	3.25	0.64	3.18	5.69	2.40

^a A = ASP2151 400 mg、B = ASP2151 1200 mg、C = ASP2151 2400 mg、E = モキシフロキサシン 400 mg

ASP2151 投与期には片側 95%信頼区間を適用した。

モキシフロキサシン投与期には片側 98.33%信頼区間を適用した。

点推定値：差 (実薬投与期-プラセボ投与期) の推定値は、投与前のベースライン値で調整した。

総括報告書 (5.3.4.1-1) Table 11-3から引用

(2) 薬物動態

未変化体及びR5の薬物動態パラメータを表 2.7.2-33に示した。本剤 400 mg、1200 mg及び2400 mgを投与した際の $t_{\max}$ は未変化体とR5でほぼ同様であった。未変化体とR5の $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の中央値は増加したが、用量比例未満の割合であった。

表 2.7.2-33 ASP2151及びR5の薬物動態パラメータ（中央値）

薬物動態 パラメータ	ASP2151			R5		
	400 mg	1200 mg	2400 mg	400 mg	1200 mg	2400 mg
$C_{\max}$ (ng/mL)	1480	3089	4631	228.2	548.2	846.5
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	19930	43290	62960	3630	9002	14865
$t_{\max}$ (h)	5.00	4.00	4.00	5.00	4.00	4.50

総括報告書（5.3.4.1-1）Table 14.3.7.4-1及びTable 14.3.7.4-2から改変

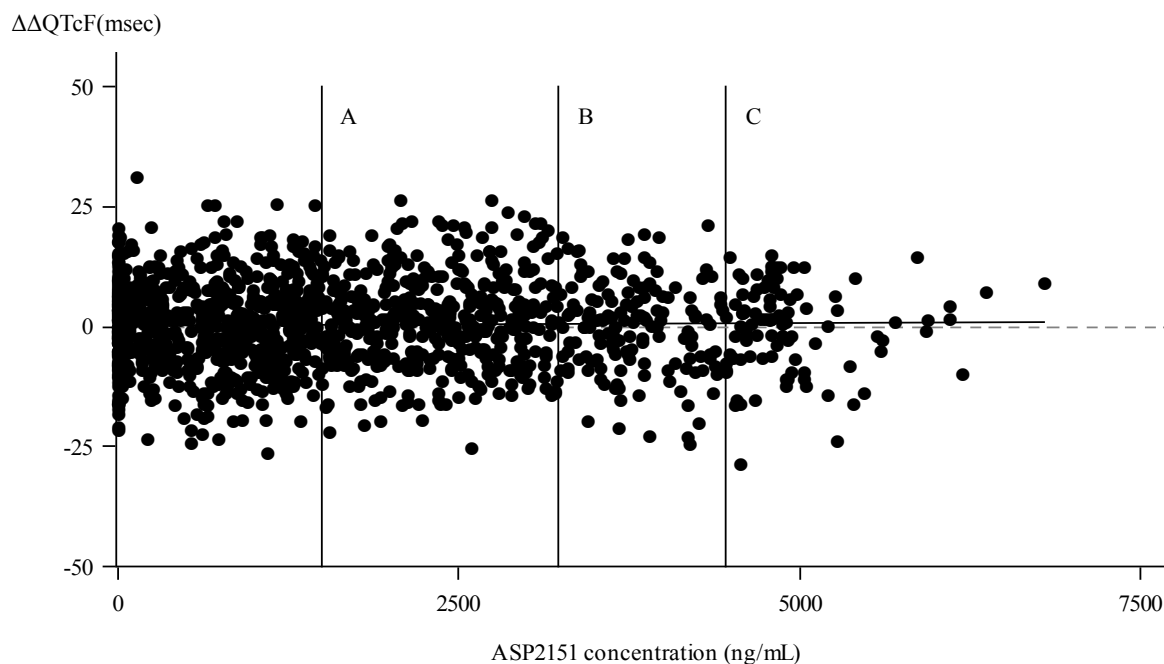
(3) PK/PD

$\Delta\Delta QTcF$ と未変化体及びR5の血漿中濃度との関連性を検討した。 $\Delta\Delta QTcF$ と未変化体及びR5の血漿中濃度との関連を図 2.7.2-26及び図 2.7.2-27に示した。未変化体濃度（ng/mL）を説明変数（ c ）とした $\Delta\Delta QTcF$ に対する回帰式は、 $\Delta\Delta QTcF = 0.18 + 0.00014c$ であった。切片は0.18 msecであり、その95%信頼区間は-1.57～+1.93 msecとゼロを含んでおり、統計学的に有意ではなかった（ $P = 0.84$ ）。また、傾きは0.00014 msec/ng/mLと正であったが、その95%信頼区間は-0.00015～+0.00042で、統計学的に有意ではなかった（ $P = 0.35$ ）。

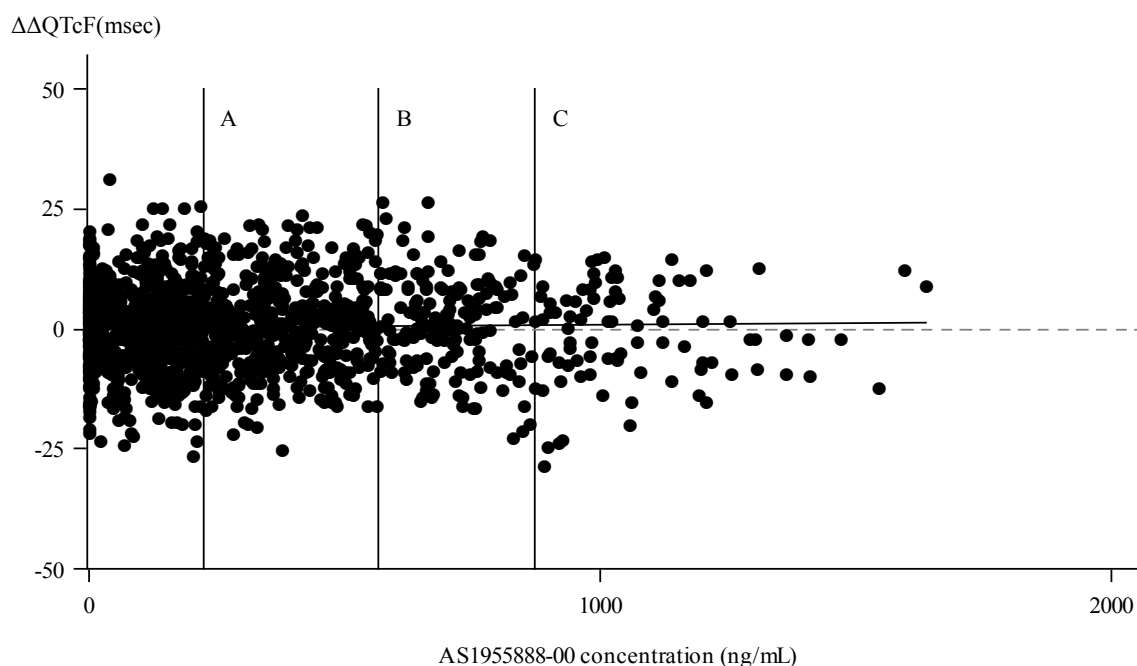
ECGASの $C_{\max}$ の平均値は、1492 ng/mL（400 mg）、3236 ng/mL（1200 mg）及び4462 ng/mL（2400 mg）であった。これらの $C_{\max}$ の平均の値から予測されるQTcFの延長（95%信頼区間の上限値）は、それぞれ0.39 msec（1.75 msec）、0.63 msec（2.04 msec）及び0.80 msec（2.30 msec）であり、10 msecより十分小さかった。

代謝物であるR5の切片及び傾きについても共に有意ではなく、 $C_{\max}$ の平均の値から予測されるQTcFの95%信頼区間の上限値は未変化体と非常に類似した結果が認められた。

これらの結果から、PK/PDとしてASP2151と補正したQT間隔とは統計学的に有意な関連性が示されず、本剤はQTc間隔に対して影響しないと考えられた。

図 2.7.2-26 $\Delta\Delta QTcF$ と血漿中未変化体濃度との関連

総括報告書（5.3.4.1-1）Figure 11-5から引用

図 2.7.2-27 $\Delta\Delta Q_{TcF}$ と血漿中R5濃度との関連

総括報告書（5.3.4.1-1）Figure 11-6から引用

2.7.2.2.2.2 帯状疱疹患者における母集団薬物動態解析

試験番号 15L-CL-221 [5.3.5.1-1付録 Population Pharmacokinetic Analysis Report]（参考資料）

帯状疱疹患者223例を対象に、バラシクロビル塩酸塩を対照薬として、ASP2151 100、200及び400 mgを1日1回7日間反復経口投与したときのASP2151の薬物動態を検討するとともに、探索的に暴露量と薬力学との関係性を検討した。

(1) 母集団薬物動態解析（PPK）

1) モデルの選択

PPKモデルは非線形混合効果モデル法を用いて構築し、解析プログラムとしてNONMEM[®] VI を使用した。

薬物動態モデルとして1次吸収過程を伴う1-コンパートメントモデルを用い、用量増加に伴いバイオアベイラビリティが低下するモデルを検討した。個体間変動は対数分布モデルを、残差変動は付加誤差モデル、比例誤差モデル、又は付加誤差と比例誤差を組み合わせた混合モデルを仮定した。共変量は、年齢、性別、身長、体重、WBC、RBC、Hgb、Hct、Plt、Cr、BUN、Alb、bili、AST、ALT、ALP、TP及びChoとした。最終モデルの妥当性は、ブートストラップ法及び視覚的事後予測性能評価で行った。最終モデルからは、クリアランスは体重増加に伴って増加し、加齢に伴って減少した。また、分布容積は体重増加に伴って増加した。最終モデルから得られた薬物動態パラメータを表 2.7.2-34に示す。

表 2.7.2-34 最終モデルから得られた薬物動態パラメータ

Parameter	Dose (mg)	Age	N	Mean	SD	Min	Median	Max	CV (%)
CL(L/h)	100	65<	51	13.27	1.64	9.16	13.22	16.79	12.4
		≤65	24	10.87	1.17	8.56	10.75	14.61	10.8
		Total	75	12.51	1.88	8.56	12.48	16.79	15.0
	200	65<	56	13.43	1.74	9.23	13.49	17.05	13.0
		≤65	24	11.27	1.55	9.00	10.97	14.44	13.8
		Total	80	12.79	1.95	9.00	13.11	17.05	15.3
	400	65<	41	13.55	1.46	10.34	13.85	17.29	10.8
		≤65	27	11.39	1.29	9.35	11.47	13.49	11.3
		Total	68	12.69	1.75	9.35	12.77	17.29	13.8
V (L)	100	Total	75	113.52	18.93	84.59	110.33	171.36	16.7
	200	Total	80	113.14	13.70	84.59	110.33	143.62	12.1
	400	Total	68	113.90	14.03	82.99	112.21	155.03	12.3
Ka (h ⁻¹)	100	Total	75	0.98	0.53	0.19	0.96	3.79	54.5
	200	Total	80	0.94	0.53	0.22	0.86	2.96	57.1
	400	Total	68	0.98	0.66	0.16	0.92	4.05	67.5

総括報告書（5.3.5.1-1）付録 Population Pharmacokinetic Analysis Report Table 4から引用

2) 薬物動態のシミュレーション

母集団平均値を用いた定常状態におけるASP2151の血漿中薬物濃度推移をシミュレートした結果を表 2.7.2-35に示した。100 mg群、200 mg群及び400 mg群におけるC_{max}及びAUCは、いずれも高齢者（65歳以上）で高く、用量増加に伴い、ASP2151の暴露量は増大した。

表 2.7.2-35 母集団平均値から推定された定常状態での薬物動態パラメータ（平均値）

Dose (mg)	Age	Cmax (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	T ₅₀ (h)	T ₁₀₀ (h)	T ₂₀₀ (h)	T ₄₀₀ (h)
100	Age<65	720.9	7624	22.5	19.7	14.3	7.9
	65 ≤ Age	840.4	11120	24.0	23.5	21.0	13.0
200	Age<65	1193.4	12932	23.5	22.0	18.9	13.2
	65 ≤ Age	1406.5	18512	24.0	23.9	23.3	18.8
400	Age<65	1801.6	19592	23.9	23.4	21.6	16.8
	65 ≤ Age	2157.6	28032	24.0	24.0	23.8	22.0

総括報告書（5.3.5.1-1）付録 Population Pharmacokinetic Analysis Report Table 5を改変

(2) PK/PD解析

母集団薬物動態解析によって得られた薬物動態パラメータと新皮疹形成停止、50%痂皮化、完全痂皮化、治癒及びウイルス排出期間との関連性の有無について解析を行った。主要評価項目である4日目の新皮疹形成停止率について、ロジスティックス回帰分析したところ、新皮疹形成停止率と薬物動態パラメータに関連性は認められなかった。また、副次評価項目である累積新皮疹形成停止率、累積50%痂皮化率、累積完全痂皮化率、累積治癒率、累積ウイルス排出率について、パーセンタイル値と時間のカテゴリーに分けて薬物動態パラメータとの関連性を検討した。その結果、いずれの薬物動態パラメータも薬力学パラメータ

との間に相関は認められなかった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

全試験の薬物動態及びQT間隔に対する本剤の影響を要約し、日本人及び外国人被験者における薬物動態プロファイルを示す。また、様々な内因性及び外因性要因がASP2151の薬物動態に及ぼす影響の総合的な評価についても示す。

2.7.2.3.1 吸収、分布、代謝、排泄

2.7.2.3.1.1 吸収

国内健康成人男女に本剤400 mgを食後単回経口投与したとき、投与後5時間 ($t_{\max}$ の中央値) で $C_{\max}$ (1480 ng/mL) に達した。投与量が1200 mg及び2400 mgに増加しても $t_{\max}$ に違いはほとんどみられなかった。 $AUC_{\inf}$ 及び $C_{\max}$ は、400 mg、1200 mg、2400 mgの範囲では用量比以下の割合で増加していた (2.7.6.20)。

2.7.2.3.1.2 分布

ヒト血漿にASP2151を添加したときの蛋白結合率は、約75%であり、主にアルブミンと結合した (2.6.4.4.2)。また、外国健康成人に本剤800 mgを単回経口投与した時のタンパク結合率は、食後と空腹時でほぼ同じであった (2.7.6.2)。

2.7.2.3.1.3 代謝

ASP2151はCYP2B6、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4に対する誘導能があり、CYP2C8を阻害することが示された (2.6.4.7.1及び2.6.4.7.2)。また、主代謝酵素はCYP3A4/5と考えられ (2.6.4.5.1.4)、主代謝物は、未変化体のジメチルベンゼン基が水酸化されたR5であった (2.6.4.5.2.1)。

外国の健康成人に ^{14}C -ASP2151 200 mgを単回経口投与した際に血漿中には未変化体とR5として存在した (2.6.4.5.2.5)。また、国内の健康成人に本剤400 mgを食後単回経口投与したときの血漿中未変化体の $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ は1480 ng/mL及び19930 ng·h/mLであった。R5の $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ は228.2 ng/mL及び3630 ng·h/mLであり、血漿中では主に未変化体として存在した (2.7.6.20)。

外国の健康成人に本剤400 mgを反復投与した際の血漿中未変化体のトラフ濃度は、5日目まで経時的に低下した (2.7.6.14)。この現象は休薬後7日までに回復した (2.7.6.18及び2.7.6.19)。

2.7.2.3.1.4 排泄

外国の健康成人男性に ^{14}C -ASP2151 200 mgを空腹時に単回経口投与した際の主要な排泄経路は糞中であった。投与168時間後までの累積放射能排泄率の平均は、糞便中が74.6%、尿中が20.6%であった。呼気中の ^{14}C 放射能は検出されなかった (2.7.6.5)。

国内の健康成人に本剤1200 mg及び2400 mgを食後単回経口投与したときの未変化体の累積尿中排泄率は4.57%及び5.77%であり、R5の累積尿中代謝物は4.77%及び6.52%であった (2.7.6.4)。

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

国内で、健康成人男性にASP2151カプセルを5 mg、25 mg、100 mg、300 mg及び600 mg空腹時単回投与したとき並びに本剤400 mg、1200 mg及び2400 mgを食後単回投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.2-33及び表 2.7.2-36に示した。ASP2151は投与後速やかに吸収さ

れ、各用量の $t_{\max}$ の平均は1.9～4.6時間であった。 $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} は用量の増加に伴って増大したが、その割合は用量増加の割合に対して低く、薬物濃度に線形性は認められなかった。 $t_{1/2}$ の平均は、6.6～7.9時間であった。

表 2.7.2-36 本薬の薬物動態パラメータ（国内健康成人男性、単回投与）

投与量 (mg)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
カプセル剤					
5	43(4.0)	1.9(0.92)	474(113.1)	7.8(1.58)	11.1(2.88)
25	177(21.9)	2.7(1.21)	1984(303.5)	7.4(0.59)	12.9(2.04)
100	526(76.9)	2.2(0.75)	5872(1668.6)	7.1(1.40)	18.4(5.71)
300	1041(263.9)	3.2(0.75)	11724(1923.2)	6.9(0.56)	26.2(4.49)
600	1678(217.6)	3.0(1.10)	18710(2959.0)	6.9(0.62)	32.7(4.78)
錠剤					
1200	3573(1004)	3.8(0.41)	48772(14827)	7.1(0.29)	26.9(9.46)
2400	5270(1389)	3.3(1.21)	62893(12905)	6.6(0.52)	39.5(7.88)

表2.7.6-25及び表2.7.6-30から改変、平均（標準偏差）

日本の健康成人を対象に本剤 400 mgを食後に単回経口投与したときの薬物動態はQT/QTc評価試験で確認されているが、反復投与ではなされていない。そこで本剤と比較してやや相対的BAが上昇するASP2151カプセルを使用した試験から、日本の健康成人での本剤の薬物動態を類推した。すなわち、日本人の健康非高齢及び高齢男性にASP2151カプセル300 mg及び600 mgを食後反復経口投与（1日1回）した際の薬物動態（表 2.7.2-6）から、本剤400 mgの反復投与時の薬物動態を類推した。また、外国の健康成人に本剤400 mgを食後反復投与した際の薬物動態（2.7.6.14、2.7.6.18及び2.7.6.19）も参考にした。

日本人でASP2151カプセル300 mg又は600 mgを1日1回7日間、食後に反復経口投与したとき、投与1日目に対して7日目の $C_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 及び AUC_{24} は、やや低下する傾向を示した。ASP2151カプセル600 mgを反復経口投与したとき、血漿中未変化体のトラフ濃度が4日目までは低下し、その後はほぼ一定のレベルで推移した（2.7.6.7）。また、外国の健康成人に本剤400 mgを食後反復投与した際も同様の現象がみられ、血漿中未変化体のトラフ濃度は5日目まで経時的に低下した。ただしその低下は休薬後7日目までに回復した。以上のことから、本剤400 mgを国内の健康成人に反復投与した際の薬物動態は、外国の健康成人と同様に投与後4～5日目まで経時的に未変化体のトラフ濃度が低下するが、休薬後7日目までに回復すると考えられる。

2.7.2.3.3 内因性要因の評価

2.7.2.3.3.1 高齢者

健康高齢者及び健康非高齢者にASP2151カプセル 300 mg又は600 mgを食後反復投与したときの薬物動態パラメータの幾何平均比（高齢者男性/非高齢者男性）を表 2.7.2-37に示した。300 mg投与時の $C_{\max}$ 、 AUC_{24} 及び C_{24} の幾何平均比は0.894～1.274、 CL_R は0.857～0.982であり、非高齢男性及び高齢男性の薬物動態はほぼ同様であった。600 mg投与時の $C_{\max}$ 、 AUC_{24} 及び C_{24} の幾何平均比は1.102～1.367と、300 mg投与時に比べて高く、 CL_R は0.789～0.795と低い値を示したが、1日目の600 mg群の CL_R を除き、95%信頼区間にはいずれも1が含まれることから、加齢による影響は小さいものと判断した。また、日本の帯状疱疹患者にASP2151 100、200及び400 mgを1日1回7日間反復経口投与したところ、65歳以上では65歳未満と比較してクリアランスが約20%低下しているが、

その薬物動態のに与える影響は大きくはないと考えた。

表 2.7.2-37 非高齢男性と高齢男性の薬物動態パラメータの比較

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

表2.7.6-66から改変

幾何平均比 (95%信頼区間)

幾何平均比=高齢者男性/非高齢者男性

2.7.2.3.3.2 性差

性差は米国の試験 (15L-CL-006) とフランスの試験 (15L-CL-004) から検討した。

米国の健康成人男性及び女性に本剤 800 mgを空腹時及び食後にそれぞれ単回投与したときの $C_{\max}$ と $AUC_{\inf}$ を表 2.7.2-38に示した。 $C_{\max}$ の幾何平均は、女性が男性に比べて高く、統計的に有意な差がみられたが、 $AUC_{\inf}$ の幾何平均は、女性が男性に比べて高いものの、統計的に有意な差はみられなかった。フランスの健康成人男性及び女性にASP2151カプセル 200 mg、400 mg、800 mg 及び1200 mgを食後反復投与したときの $C_{\max}$ 、 $AUC_{\inf}$ 、及び AUC_{τ} を表 2.7.2-39に示した。説明変数に性別を加えたモデルを用いて男女それぞれの回帰直線を求め、切片及び傾きの有意性を同時に検定した。 $C_{\max}$ (1、9及び16日目)、 $AUC_{\inf}$ (1日目) 及び AUC_{τ} (9及び16日目) は、いずれも男女間で統計的に有意な差はみられなかった。

上記2試験の結果から、性差による影響はないものと考ええる。

表 2.7.2-38 性差の検討 (米国)

項目	男性		女性		P値
	n	幾何平均 ^a	n	幾何平均 ^a	
$C_{\max}$ (ng/mL)	12	2128.74	12	2751.42	0.0123
$AUC_{\inf}$ (h·ng/mL)	12	29067.48	12	34139.05	0.1401

表2.7.6-17から改変 a: 対数変換値の最小二乗平均を逆対数変換して算出

表 2.7.2-39 性差の検討（フランス）

項目	測定時期（日目）	例数	F統計量	P値
C _{max}	1	31	2.57	0.0953
	9	32	0.48	0.6267
	16	32	0.08	0.9228
AUC _{inf}	1	32	0.47	0.6315
AUC _{tau}	9	32	0.12	0.8889
	16	32	0.09	0.9126

説明変数に性別を加えた下記モデルを用いて男女それぞれの回帰直線の傾きを算出した。

$$\ln(<\text{変数}>_{ij}/\text{投与量}_j) = \ln(\alpha) + \beta \cdot \ln(\text{投与量}_j) + \text{性別}_i + \beta_i \cdot \ln(\text{投与量}_j) + \ln(\varepsilon_{ij})$$

ただし、i = ASP2151投与例、j = 投与群、1 = 男性又は女性

表2.7.6-76から改変

2.7.2.3.3.3 腎障害患者

日本人の腎機能障害者の薬物動態を検討した臨床試験は実施していない。

外国の腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者に本剤400 mgを空腹時単回投与したときの未変化体及びR5のC_{max}とAUC_{inf}を表 2.7.2-40に示した。腎機能障害被験者での未変化体のC_{max}の最小二乗平均比は、軽度腎機能障害被験者が0.919、中等度腎機能障害被験者が0.983、高度腎機能障害被験者が1.173であり、腎機能障害による影響はほとんどみられなかった。一方、AUC_{inf}の最小二乗平均比は、軽度腎機能障害被験者が1.198、中等度腎機能障害被験者が1.347、高度腎機能障害被験者が1.781と、腎機能障害の程度に応じて暴露量が増加することが示された。

腎機能障害被験者でのR5のC_{max}の最小二乗平均比は、軽度腎機能障害被験者が1.085、中等度腎機能障害被験者が1.222、高度腎機能障害被験者が1.379であった。また、AUC_{inf}の最小二乗平均比は、軽度腎機能障害被験者が1.472、中等度腎機能障害被験者が1.867、高度腎機能障害被験者が2.555であったが、R5は非活性代謝物であるため、腎機能障害者でのR5の暴露量の増加は、安全性上問題とならないと判断した。

表 2.7.2-40 腎機能障害が未変化体及びR5の薬物動態に及ぼす影響

項目	軽度腎機能障害群(n=8)		中等度腎機能障害群(n=8)		高度腎機能障害群(n=8)	
	最小二乗平均比	90%信頼区間	最小二乗平均比	90%信頼区間	最小二乗平均比	90%信頼区間
未変化体						
C _{max}	0.919	0.692-1.220	0.983	0.741-1.306	1.173	0.884-1.558
AUC _{inf}	1.198	0.873-1.642	1.347	0.982-1.847	1.781	1.299-2.442
R5						
C _{max}	1.085	0.774-1.521	1.222	0.872-1.713	1.379	0.984-1.933
AUC _{inf}	1.472	1.107-1.957	1.867	1.404-2.482	2.555	1.922-3.396

表2.7.6-93から改変

2.7.2.3.3.4 肝障害患者

日本人の肝機能障害者の薬物動態を検討した臨床試験は実施していない。

外国の中等度肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者に本剤400 mgを空腹時単回投与したときの未変化体及びR5のC_{max}とAUC_{inf}を表 2.7.2-41に示した。中等度肝機能障害者での未変化体とR5のC_{max}の最小二乗平均比は、それぞれ0.910、0.675であり、AUC_{inf}では、それぞれ0.957、0.748であった。これらの90%信頼区間は、一般に生物学的同等性の目安とされる0.8～1.25の範囲外であったものの、いずれも1を含んでおり、未変化体のC_{max}及びAUC_{inf}に関して、肝機能正常者と中等度

肝機能障害者の差は統計学的に有意ではなかった。

表 2.7.2-41 肝機能障害が未変化体及びR5の薬物動態に及ぼす影響

項目	中等度肝機能障害群(n=8)	
	最小二乗平均比	90%信頼区間
未変化体		
$C_{\max}$	0.910	0.608-1.361
$AUC_{\inf}$	0.957	0.705-1.298
R5		
$C_{\max}$	0.675	0.396-1.149
$AUC_{\inf}$	0.748	0.495-1.130

表2.7.6-84から改変

2.7.2.3.3.5 人種差

人種差は国内試験（15L-CL-001）と外国試験（15L-CL-002）のデータを用いて検討した。国内健康成人男性及び外国の健康成人男性に、ASP2151カプセルを5 mgから600 mg空腹時単回投与したときの $C_{\max}$ 及びAUCと投与量との関係をそれぞれ図 2.7.2-28及び図 2.7.2-29に示した。日本人と外国人の $C_{\max}$ 及びAUCは類似していることから、本剤400 mg投与時の薬物動態の人種差は小さいと考えられた。

図 2.7.2-28 日本人と外国人における投与量と $C_{\max}$ の関係

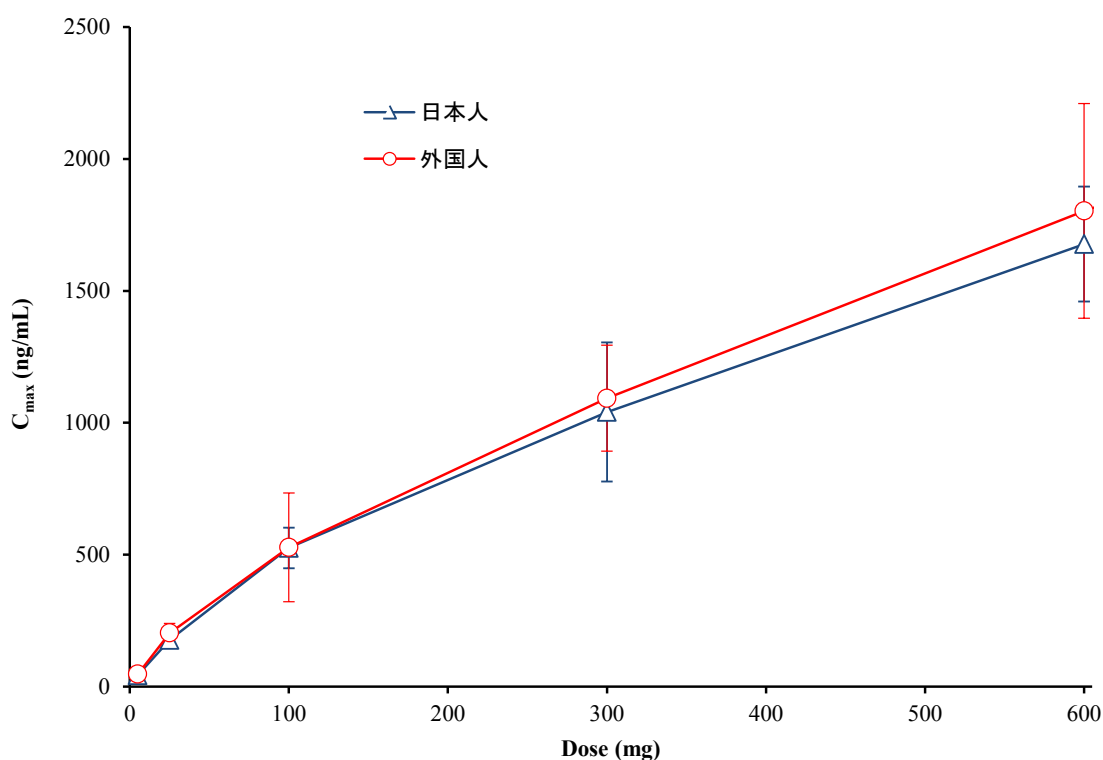
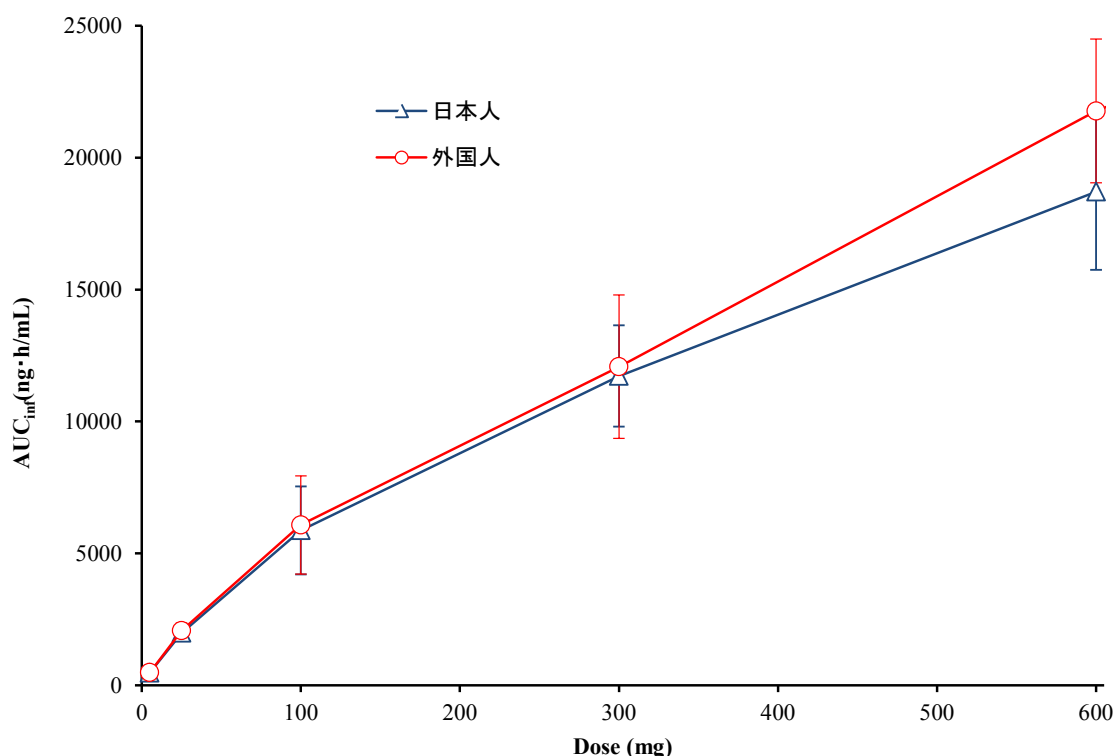


図 2.7.2-29 日本人と外国人における投与量とAUCの関係



2.7.2.3.4 薬物相互作用（外因性要因の評価）

2.7.2.3.4.1 *in vitro* ヒト代謝試験の結果及びその臨床的な意味

in vitro 試験の結果（2.6.4.7.1及び2.6.4.7.2）からASP2151はCYP2B6、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4に対する誘導能があり、CYP2C8を阻害することが示されたため、臨床試験における薬物相互作用試験を実施し、*in vivo*での影響を評価した。

2.7.2.3.4.2 併用薬のC_{max}及びAUCに及ぼすASP2151の影響

併用薬のC_{max}及びAUCに及ぼすASP2151の影響を表 2.7.2-42に示す。

ASP2151がミダゾラムのC_{max}及びAUCに及ぼす影響の幾何平均値比は、いずれも0.63～0.68及び0.51～0.53であり、ASP2151がブプロピオンのC_{max}及びAUCに及ぼす影響の幾何平均値比は、いずれも0.84であった。また、ASP2151の休薬後7日目には、ASP2151のミダゾラムとブプロピオンのC_{max}及びAUCに及ぼす影響の幾何平均値比が、いずれも1.13及び1.10、1.01及び1.01であったことから、CYP3A4とCYP2B6の誘導は、休薬後7日目までに回復していると考えられた。ASP2151とCYP2C8の基質であるモンテルカストの相互作用試験では、ASP2151がモンテルカストのC_{max}及びAUCに及ぼす影響の幾何平均値比が、いずれも1.22であった。ASP2151とCYP2C9及びCYP2C19の基質であるワルファリンの相互作用試験では、ASP2151がワルファリンのC_{max}及びAUCに及ぼす影響の幾何平均値比は、いずれも1.08及び0.92であった。

以上のことからASP2151は、弱いCYP3A4とCYP2B6誘導薬、弱いCYP2C8阻害薬であるが、いずれの基質についても用量調整が必要となる可能性は低いと考えられた。また、ASP2151はCYP2C9及びCYP2C19に対して重要な影響を及ぼさないことが示唆された。

表 2.7.2-42 併用薬のC_{max}及びAUCに及ぼすASP2151の影響

併用薬剤名 投与量	ASP2151 投与量	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			C _{max}	AUC _{inf}
ミダゾラム7.5 mg 単回経口投与	400 mg 1日1回 10日間経口投与	22	0.63 (0.50-0.80)	0.53 (0.47-0.61)
		18	0.68 (0.59-0.78)	0.51 (0.47-0.56)
	休薬後 7日目		1.13 (0.96-1.32)*	1.10 (0.98-1.24)*
ブプロピオン150 mg 単回経口投与	400 mg 1日1回 10日間経口投与	24	0.84 (0.78-0.91)	0.84 (0.79-0.90)
	休薬後 7日目		1.01 (0.92-1.11)*	1.01 (0.94-1.09)*
ワルファリン25 mg 単回経口投与	400 mg 1日1回 17日間経口投与	15	1.08 (1.02-1.15)	0.92 (0.89-0.96)
モンデルカスト10 mg 単回経口投与	400 mg 単回経口投与	24	1.22 (1.15-1.29)	1.22 (1.16-1.28)

* : 95%信頼区間

2.7.2.3.4.3 ASP2151のC_{max}及びAUCに及ぼす併用薬の影響

ASP2151のC_{max}及びAUCに及ぼす併用薬の影響を表 2.7.2-43に示す。

薬物相互作用データからASP2151はCYP3A4の基質となることが示されている。CYP3A4の関与を示す*in vitro*データに基づきケトコナゾールとリファンピシン及びASP2151と併用される可能性が高い抗HIV薬であるリトナビルと免疫抑制薬であるシクロスポリンとの薬物相互作用試験を行った。ケトコナゾール併用投与時にASP2151のC_{max}とAUCに大幅な増加が認められ、t_{1/2}とCL/Fも大きく変化していることからASP2151の吸収と消失に影響を受けていることが示唆された。リトナビルとの併用によるC_{max}及びAUCの幾何平均値比は、ケトコナゾールと同程度であった。シクロスポリンとの併用によるC_{max}及びAUCの幾何平均値比は、それぞれ0.66及び0.82であり、t_{1/2}とCL/Fは非併用時と同程度であった。ASP2151は、シクロスポリンとの併用によりC_{max}及びAUCの幾何平均値比が増加していない。また、t_{1/2}とCL/Fは非併用時と同程度であったことから、吸収率が低下したと考えられる。強力なCYP3A4阻害剤と臨床推奨用量のASP2151を併用した場合、C_{max}とAUCに大幅な増加が認められるものの、その値は忍容性が認められている臨床用量を超えた用量（2400 mg）のC_{max}とAUCを超える可能性は低いと考えられる。一方、リファンピシンの反復投与によってCYP3A4は強く誘導され、ASP2151のC_{max}及びAUCは大きく減少した。この減少によってASP2151の治療無効のリスクが上昇すると考えられる。

表 2.7.2-43 ASP2151のC_{max}及びAUCに及ぼす併用薬の影響

併用薬剤名 投与量	ASP2151 投与量	例数	ASP2151の薬物動態パラメータ比 併用薬併用/非併用時 (90%信頼区間)	
			C _{max}	AUC _{inf}
シクロスポリン100 mg 1日2回 8日間（最終日は1回） 経口投与	400 mg 単回経口投与	24	0.66 (0.59-0.74)	0.82 (0.73-0.91)
リトナビル600 mg 単回経口投与	400 mg 単回経口投与	24	1.36 (1.24-1.51)	2.60 (2.34-2.89)
リファンピシン 600 mg 1日1回 9日間経口投与	400 mg 単回経口投与	22	0.42 (0.37-0.49)	0.17 (0.15-0.19)
ケトコナゾール 400 mg 1日1回 11日間経口投与	400 mg 単回経口投与	22	1.30 (1.17-1.45)	2.58 (2.32-2.87)

2.7.2.4 薬力学及び母集団薬物動態解析

2.7.2.4.1 QT/QTc間隔に対する影響

QT/QTc間隔に対する本剤の影響は、M522101-J22試験で検討した。ASP2151を400 mg、1200 mg及び2400 mgを単回経口投与して評価したところ、臨床推奨用量（400 mg）や臨床推奨用量を超える用量（2400 mg）でQT間隔を延長させなかった。また、本試験で得られたASP2151とその代謝物のC_{max}と補正したQT間隔（ΔΔQTcF）には統計学的に有意な関連は認められなかった。以上のことから、ASP2151はQTc間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと結論付けた。

2.7.2.4.2 帯状疱疹患者における母集団薬物動態解析

15L-CL-221試験で実施した母集団薬物動態解析の結果、得られた最終モデルからクリアランスは体重増加に伴って増加し、加齢に伴って減少した。また、分布容積は体重増加に伴って増加することが示された。また、母集団平均値を用いた定常状態におけるASP2151の血漿中薬物濃度推移をシミュレートした結果、C_{max}及びAUCは、いずれも高齢者（65歳以上）で高く、用量増加に伴い、ASP2151の暴露量は増大した。

母集団薬物動態解析によって得られた薬物動態パラメータと新皮疹形成停止、50%痂皮化、完全痂皮化、治癒及びウイルス消褪期間との関連性の有無について解析を行った。その結果、いずれの薬物動態パラメータも薬力学パラメータとの間に相関は認められなかった。

2.7.2.5 特別な試験

2.7.2.5.1 国内臨床分離株の薬剤感受性

2.7.2.5.1.1 国内第II相試験（15L-CL-221）

帯状疱疹患者を対象とした第II相臨床試験の被験者から分離された水痘・単純疱疹ウイルス（VZV）のASP2151及びアシクロビルに対する感受性を測定した。薬剤感受性は、HEF細胞を用いたプラーク減少法により、プラーク数が50%減少する濃度（IC₅₀）に基づき、評価した。

ASP2151及びアシクロビルのIC₅₀は、治験薬投与1日目に分離されたVZV株（データの信頼性が確保できない被験者を除く）のうち、検体当たりのウイルス力価として6×10³ pfu/mL以上であった31検体で算出した。

ASP2151及びアシクロビルのIC₅₀の平均は、それぞれ0.066 μM及び1.180 μMであった。また、IC₅₀

比（アシクロビル/ASP2151）の平均は18.0であった。

表 2.7.2-44 国内臨床分離株（15L-CL-221試験、31株）の薬剤感受性

被験者識別番号	IC ₅₀ (μM)		IC ₅₀ 比 (アシクロビル/ASP2151)
	ASP2151	アシクロビル	
P00101	0.086	1.059	12.3
P00105	0.152	2.985	19.6
P00201	0.082	1.075	13.1
P00307	0.046	0.935	20.3
P00602	0.079	2.138	27.1
P00703	0.047	0.59	12.6
P00705	0.044	0.582	13.2
P00706	0.052	0.983	18.9
P00814	0.041	0.456	11.1
P00901	0.056	1.145	20.4
P00902	0.053	1.656	31.2
P01004	0.048	0.885	18.4
P01011	0.045	1.004	22.3
P01104	0.041	0.562	13.7
P01105	0.046	0.479	10.4
P01404	0.088	1.622	18.4
P01501	0.043	0.843	19.6
P01505	0.102	1.841	18.0
P02406	0.089	1.026	11.5
P03108	0.048	0.53	11.0
P03301	0.038	0.504	13.3
P03307	0.174	3.972	22.8
P03315	0.04	1.107	27.7
P03511	0.086	0.995	11.6
P04005	0.046	0.911	19.8
P04703	0.044	0.533	12.1
P04802	0.081	1.223	15.1
P05002	0.046	2.089	45.4
P05101	0.045	0.979	21.8
P05301	0.095	1.061	11.2
P05302	0.053	0.804	15.2
平均（標準偏差）	0.066 (0.033)	1.180 (0.769)	18.0 (7.4)
中央値	0.048	0.995	18.0
最小値，最大値	0.04, 0.17	0.46, 3.97	10.4, 45.4

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表14-1及び表14-2から改変

2.7.2.5.1.2 国内第III相試験 (M522101-J01)

带状疱疹患者を対象とした第III相試験では、MRC-5細胞を用いたブランク減少法によりIC₅₀を求める計画であったが、いずれの臨床分離株も必要なウイルス力価が得られず、IC₅₀は算出できなかった。そこでウイルス液をセルフリーから細胞懸濁液に変更し、薬剤感受性を実施し、46例から分離した51検体のIC₅₀を算出した。ASP2151及びアシクロビル(IC₅₀の平均は、それぞれ0.278 μM及び1.612 μMであった。また、IC₅₀比 (アシクロビル/ASP2151) の平均は6.8であった。

表 2.7.2-45 国内臨床分離株 (M522101-J01試験、51検体) の薬剤感受性

被験者 識別番号	検体採取日	IC ₅₀ (μM)		IC ₅₀ 比 (アシクロビル/ASP2151)
		ASP2151	アシクロビル	
VZ-001-04	1日目	0.49	2.1	4.3
VZ-001-09	4日目	0.23	1.4	6.1
VZ-003-15	1日目	0.24	1.9	7.9
VZ-006-01	2日目	0.37	1.8	4.9
VZ-007-01	1日目	0.33	1.8	5.5
	2日目	0.21	1.6	7.6
VZ-010-02	1日目	0.27	2.1	7.8
VZ-011-02	1日目	0.19	1.1	5.8
VZ-012-04	1日目	0.39	1.7	4.4
VZ-012-05	2日目	0.29	2.6	9.0
VZ-015-08	1日目	0.23	1.8	7.8
VZ-017-09	1日目	0.16	1.4	8.8
VZ-021-06	2日目	0.37	0.81	2.2
VZ-023-06	1日目	0.25	2.0	8.0
VZ-023-09	1日目	0.12	1.3	10.8
VZ-026-06	2日目	0.079	1.4	17.7
VZ-026-11	2日目	0.31	2.1	6.8
	4日目	0.25	1.1	4.4
VZ-026-23	1日目	0.11	1.2	10.9
VZ-030-02	1日目	0.33	0.78	2.4
VZ-031-01	1日目	0.32	1.2	3.8
VZ-031-04	1日目	0.32	1.0	3.1
VZ-034-01	1日目	0.45	1.9	4.2
VZ-036-04	1日目	0.44	1.4	3.2
VZ-041-01	1日目	0.14	2.4	17.1
	2日目	0.19	1.3	6.8
	4日目	0.35	1.3	3.7
VZ-046-02	1日目	0.29	1.6	5.5
VZ-057-03	1日目	0.43	1.7	4.0
VZ-060-02	1日目	0.23	1.3	5.7

表 2.7.2-45 国内臨床分離株（M522101-J01試験、51検体）の薬剤感受性（続き）

被験者 識別番号	検体採取日	IC ₅₀ (μM)		IC ₅₀ 比
		ASP2151	アシクロビル	(アシクロビル/ASP2151)
VZ-060-03	1日目	0.19	1.4	7.4
VZ-064-02	1日目	0.12	1.4	11.7
VZ-072-01	1日目	0.13	1.1	8.5
VZ-075-02	3日目	0.22	2.6	11.8
VZ-075-09	5日目	0.38	1.6	4.2
VZ-078-09	1日目	0.12	1.3	10.8
VZ-079-08	1日目	0.35	2.3	6.6
VZ-080-01	3日目	0.20	0.94	4.7
VZ-082-05	1日目	0.38	1.3	3.4
VZ-083-05	1日目	0.21	1.5	7.1
VZ-086-01	4日目	0.38	1.5	3.9
VZ-087-01	2日目	0.24	1.4	5.8
VZ-089-01	2日目	0.21	1.8	8.6
VZ-089-03	1日目	0.43	1.1	2.6
VZ-091-08	1日目	0.31	1.2	3.9
VZ-093-01	1日目	0.44	1.8	4.1
VZ-099-01	1日目	0.28	2.8	10.0
VZ-102-04	1日目	0.26	2.0	7.7
VZ-102-05	1日目	0.20	1.5	7.5
	2日目	0.28	1.0	3.6
VZ-105-05	1日目	0.34	1.8	5.3
平均（標準偏差）		0.278 (0.106)	1.612 (0.473)	6.8 (3.5)
中央値		0.275	1.500	6.0
最小値, 最大値		0.08, 0.49	0.78, 2.80	3.5, 17.7

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表15-1及び表15-2から改変

2.7.2.6 付録

表 2.7.2-46 健康被験者における薬物動態試験の要約

試験番号 (実施国)	目的 デザイン	投与量 投与経路 投与法 剤型	被験者数 (男/女) 被験者の種類 平均年齢 (範囲)	用量	ASP2151 の薬物動態パラメータ、平均値 (標準偏差)							
					血漿						尿	
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)	%Ae _{inf} (%)	CL _R (L/h)
15L-CL-001 (日本)	安全性 忍容性 薬物動態 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 単回投与	ASP2151 5 mg 25 mg 100 mg 300 mg 600 mg 空腹時経口 単回投与 カプセル剤	40 (40/0) 健康成人 5 mg: 23.5 (21-27) 25 mg: 23.5 (21-26) 100 mg: 23.7 (22-26) 300 mg: 23.8 (21-30) 600 mg: 22.0 (20-25) プラセボ: 22.8 (20-26)	5 mg (n=6)	42.86 (3.99)	1.92 (0.92)	473.51 (113.12)	7.75 (1.58)	11.12 (2.88)	-	-	-
				25 mg (n=6)	176.63 (21.91)	2.67 (1.21)	1984.29 (303.45)	7.42 (0.59)	12.85 (2.04)	-	-	-
				100 mg (n=6)	525.61 (76.90)	2.17 (0.75)	5871.53 (1668.59)	7.09 (1.40)	18.36 (5.71)	-	-	-
				300 mg (n=6)	1040.88 (263.92)	3.17 (0.75)	11724.33 (1923.17)	6.88 (0.56)	26.20 (4.49)	-	-	-
				600 mg (n=6)	1677.58 (217.61)	3.00 (1.10)	18709.84 (2959.03)	6.86 (0.62)	32.69 (4.78)	-	-	-
M522101-J21 (日本)	安全性 忍容性 薬物動態 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 単回投与	ASP2151 1200 mg 2400 mg 食後経口 単回投与 錠剤	18 (18/0) 健康成人 1200 mg: 21.5 (20-23) 2400 mg: 22.2 (20-26) プラセボ: 24.0 (21-33)	1200 mg (n=6)	3572.5 (1003.7)	3.833 (0.408)	48772 (14827)	7.057 (0.288)	26.918 (9.4638)	271.050 (84.016)	4.57 (2.66)	1.0965 (0.31402)
				2400 mg (n=6)	5269.7 (1388.9)	3.333 (1.211)	62893 (12905)	6.577 (0.515)	39.493 (7.8756)	377.430 (92.953)	5.77 (1.03)	2.2628 (0.53229)

-: 算出せず

表 2.7.2-46 健康被験者における薬物動態試験の要約（続き）

試験番号 (実施国)	目的 デザイン	投与量 投与経路 投与方法 剤型	被験者数(男/女) 被験者の種類 平均年齢(範囲)	用量 投与日	ASP2151 の薬物動態パラメータ、平均値(標準偏差)									
					血漿							尿		
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	C ₂₄ (ng/mL)	AUC ₂₄ (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	Ae ₂₄ (mg)	%Ae ₂₄ (%)	CL _R (L/h)
15L-CL-003 (日本)	安全性 忍容性 薬物動態 (高齢者と非 高齢者の比較) ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 反復投与	ASP2151 300 mg 600 mg 食後経口 反復投与 カプセル剤	36 (36/0) 健康成人 非高齢者 300 mg: 24.0 (20-32) 600 mg: 22.7 (20-31) プラセボ: 23.3 (20-35) 高齢者 300 mg: 69.0 (66-72) 600 mg: 70.5 (65-76) プラセボ: 69.8 (67-76)	非高齢者										
				300 mg (n=6)										
				Day 1	1260.51 (359.74)	3.92 (1.43)	7.67 (0.66)	197.42 (56.87)	13725.72 (3645.87)	15930.36 (4423.52)	19.98 (5.02)	33.22 (9.50)	11.07 (3.17)	2.45 (0.53)
				Day 7	1323.75 (376.18)	3.67 (0.82)	6.58 (0.55)	171.01 (49.00)	14053.04 (3736.39)	15568.91 (4294.61)	22.37 (4.72)	30.80 (10.40)	10.27 (3.47)	2.22 (0.61)
				600 mg (n=6)										
				Day 1	1980.90 (457.03)	4.67 (1.04)	7.63 (0.65)	337.40 (123.80)	22321.15 (7081.62)	26077.31 (8570.85)	24.98 (7.31)	49.56 (10.82)	8.26 (1.80)	2.30 (0.43)
				Day 7	1927.61 (366.47)	3.83 (0.41)	6.37 (0.32)	225.90 (61.18)	20505.42 (5477.61)	22450.95 (6034.78)	30.96 (7.76)	42.13 (12.84)	7.02 (2.14)	2.15 (0.64)
				高齢者										
				300 mg (n=6)										
				Day 1	1301.32 (251.40)	4.33 (0.82)	9.26 (1.67)	255.14 (81.58)	14721.39 (2547.23)	18266.35 (3959.34)	17.31 (4.96)	30.06 (3.77)	10.02 (1.26)	2.11 (0.53)
				Day 7	1193.28 (365.57)	4.33 (0.82)	7.67 (1.31)	218.36 (84.86)	13529.39 (3229.94)	15791.54 (4053.83)	23.37 (6.11)	28.79 (7.82)	9.60 (2.61)	2.17 (0.58)
				600 mg (n=6)										
				Day 1	2338.90 (532.45)	4.50 (1.76)	8.68 (2.00)	489.94 (221.84)	28490.51 (7859.67)	34974.81 (10996.87)	19.25 (8.37)	50.78 (13.66)	8.46 (2.28)	1.80 (0.25)
				Day 7	2129.53 (421.55)	3.17 (1.17)	6.88 (0.96)	277.44 (92.13)	23566.27 (4547.78)	26303.26 (5620.84)	26.46 (6.28)	39.30 (13.72)	6.52 (2.29)	1.67 (0.43)

表 2.7.2-46 健康被験者における薬物動態試験の要約 (続き)

試験番号 (実施国)	目的 デザイン	投与量 投与経路 投与方法 剤型	被験者数 (男/女) 被験者の種類 平均年齢 (範囲)	用量	ASP2151 の薬物動態パラメータ、平均値 (標準偏差)							
					血漿						尿	
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)	%Ae _{inf} (%)	CL _R (L/h)
15L-CL-002 (フランス)	安全性 忍容性 薬物動態 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 単回投与	ASP2151 5 mg 25 mg 100 mg 300 mg 600 mg 1200 mg 1800 mg 2400 mg 空腹時経口 単回投与 カプセル剤	64 (64/0) 健康成人	5 mg (n=6) ^a	47.2 (10.1)	1.33 (0.52)	479 (100)	7.81 (1.06)	10.9 (2.6)	123 (36)	14.7 (3.9)	1.60 (0.33)
			5 mg: 27.8 (25-32)	25 mg (n=6)	203 (36)	1.67 (0.82)	2076 (288)	7.91 (0.94)	12.3 (1.9)	139 (24)	13.7 (2.9)	1.67 (0.38)
			25 mg: 32.5 (25-41)	100 mg (n=6)	528 (206)	1.92 (1.07)	6077 (1865)	8.01 (1.50)	17.7 (5.0)	203 (64)	11.1 (4.4)	1.86 (0.47)
			100 mg: 34.3 (26-46)	300 mg (n=6)	1093 (201)	2.50 (1.18)	12077 (2718)	7.85 (1.62)	25.9 (5.6)	283 (31)	5.69 (2.69)	1.40 (0.57)
			300 mg: 37.7 (25-52)	600 mg (n=6)	1803 (407)	2.33 (0.98)	21773 (2723)	8.13 (1.20)	27.9 (3.7)	327 (65)	7.31 (0.93)	2.03 (0.24)
			600 mg: 32.7 (25-42)	1200 mg (n=6)	3056 (777)	1.83 (0.68)	35874 (8603)	8.04 (0.78)	35.4 (9.9)	404 (88)	2.64 (1.40)	0.932 (0.577)
			1200 mg: 39.3 (20-52)	1800 mg (n=6)	4534 (926)	1.50 (0.32)	55770 (10974)	8.38 (1.45)	33.5 (7.8)	405 (123)	3.79 (1.46)	1.22 (0.36)
			1800 mg: 35.0 (18-51)	2400 mg (n=6)	5402 (1336)	1.58 (0.20)	60053 (14925)	8.34 (1.50)	41.9 (9.7)	497 (115)	2.76 (0.96)	1.13 (0.37)
			2400 mg: 31.0 (21-41)									
			プラセボ: 30.9 (21-50)									

a: AUC_{inf}、t_{1/2}、CL/F、V_z/Fはn=5

表 2.7.2-46 健康被験者における薬物動態試験の要約 (続き)

試験番号 (実施国)	目的 デザイン	投与量 投与経路 投与法 剤型	被験者数(男/女) 被験者の種類 平均年齢(範囲)	用量 投与日	ASP2151 の薬物動態パラメータ、平均値(標準偏差)									
					血漿							尿		
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	AUC _{tau} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)	%Ae _{inf} (%)	%Ae _{tau} (%)	CL _R (L/h)
15L-CL-004 (フランス)	安全性 忍容性 薬物動態 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 反復投与	ASP2151 200 mg 400 mg 800 mg 1200 mg 食後経口 反復投与 カプセル剤	48 (24/24) 健康成人 200 mg: (4/4) 26.6 (20-36) 400 mg: (4/4) 32.9 (23-49) 800 mg: (4/4) 28.3 (19-36) 1200 mg: (4/4) 34.6 (23-52) プラセボ(8/8) 31.8 (22-47)	200 mg (n=8)										
				Day 1	928 (271)	4.5 (1.41)	12553 (2750)	-	7.81 (1.16)	16.6 (3.4)	188 (56)	13.6 (4.0)	-	2.20 (0.65)
				Day 9	1206 (371)	3.88 (1.71)	-	12611 (3577)	-	16.8 (4.0)	-	-	13.2 ^b (5.1)	2.15 (0.53)
				Day 16	1004 (179)	3.94 (1.52)	-	11063 (1956)	7.63 (1.21)	18.6 (3.4)	204 (47)	-	12.7 (4.8)	2.18 (0.74)
				400 mg (n=8)										
				Day 1	2059 ^b (574)	2.93 ^b (1.10)	25941 (7945)	-	8.0 (1.71)	16.8 (5.1)	188 (53)	11.1 (3.8)	-	1.75 (0.54)
				Day 9	1876 (525)	3.38 (0.52)	-	19022 (6767)	-	23.1 (6.9)	-	-	9.78 (3.56)	2.10 (0.47)
				Day 16	1880 (569)	2.81 (1.41)	-	19083 (6020)	7.11 (1.04)	22.8 (6.9)	227 (52)	-	10.4 (4.4)	2.15 (0.63)
				800 mg (n=8)										
				Day 1	2815 (561)	3.31 (0.88)	38356 (7575)	-	7.13 (1.29)	21.7 (5.0)	220 (43)	7.94 (1.23)	-	1.76 (0.64)
				Day 9	2519 (747)	3.00 (1.41)	-	27834 (9349)	-	32.3 (13.3)	-	-	7.01 (1.78)	2.24 (1.05)
				Day 16	2497 (769)	2.63 (1.16)	-	25839 (7513)	6.50 (1.01)	33.8 (12.2)	309 (89)	-	6.72 (1.00)	2.23 (0.73)
				1200 mg (n=8)										
				Day 1	4454 (1079)	2.56 (1.24)	50094 (14215)	-	6.31 (0.62)	26.1 (8.8)	232 (56)	9.30 (2.26)	-	2.35 (0.75)
				Day 9	2894 (520)	3.50 (0.93)	-	27697 (7178)	-	46.2 (13.2)	-	-	5.85 (1.42)	2.63 (0.69)
				Day 16	3144 (987)	2.56 (1.37)	-	28273 (7607)	6.09 (0.73)	45.9 (15.5)	413 (190)	-	6.26 (2.21)	2.61 (0.55)

-: 算出せず

b: n=7

表 2.7.2-46 健康被験者における薬物動態試験の要約（続き）

試験番号 (実施国)	目的 デザイン	投与量 投与経路 投与法 剤型	被験者数（男/女） 被験者の種類 平均年齢（範囲）	ASP2151 の薬物動態パラメータ、相加平均値（標準偏差）						
					C _{max} (ng eq/ mL)	t _{max} (h)	t _{lag} (h)	AUC _{last} (ng eq·h/ mL)	AUC _{inf} (ng eq·h/ mL)	t _{1/2} (h)
15L-CL-007 (オランダ)	安全性 忍容性 薬物動態 非盲検 単回投与 マスバランス	¹⁴ C-ASP2151 200 mg (1.8 MBq) 空腹時経口 単回投与 液剤	6 (6/0) 健康被験者 29.0 (19-59)	血漿中 ¹⁴ C-ASP2151 n=6	1041 (324)	1.42 (0.81)	0.08 (0.13)	10076 (2912)	10997 (2530)	8.03 (0.807)
				全血中 ¹⁴ C-ASP2151 n=6	919 (284)	1.33 (0.52)	0.13 (0.14)	8530 (2263)	10425 (2265)	9.19 (2.13)
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{lag} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
				血漿中 ASP2151 n=6	1018 (404)	1.58 (0.74)	0.00 (0.00)	8691 (2492)	8817 (2508)	7.65 (0.492)
				¹⁴ C- ASP2151 の Day 8 までの累積排泄率（%）、相加平均値（標準偏差）						
				尿中%Ae n=6	糞便中%Ae n=5		呼気中%Ae n=6		総%Ae n=5	
				20.6 (4.0)	74.6 (3.0)		0 ^c		95.3 (1.8)	

c: 定量限界未満

表 2.7.2-47 内因性薬物動態試験の要約

試験番号 (実施国)	目的 デザイン	投与量 投与経路 投与法 剤型	被験者数 (男/女) 被験者の種類 平均年齢 (範囲)	用量	性別	Day	ASP2151 の薬物動態パラメータ、平均値 (標準偏差)					
							血漿					
							C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	AUC _{tau} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
性差												
15L-CL-004 (フランス)	安全性 忍容性 薬物動態 (性差) ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 反復投与	ASP2151 200 mg 400 mg 800 mg 1200 mg 食後経口 反復投与 カプセル剤	48 (24/24) 健康成人 200 mg: (4/4) 26.6 (20-36) 400 mg: (4/4) 32.9 (23-49) 800 mg: (4/4) 28.3 (19-36) 1200 mg: (4/4) 34.6 (23-52) プラセボ(8/8) 31.8 (22-47)	200 mg	男	Day 1	786 (199)	4.50 (1.00)	11746 (2131)	-	8.72 (0.91)	17.44 (3.07)
						Day 9	1208 (524)	3.25 (2.18)	-	12875 (5390)	-	17.35 (5.97)
						Day 16	959 (178)	3.63 (1.89)	13652 (2050)	11390 (1903)	8.59 (0.80)	17.97 (3.32)
					女	Day 1	1070 (278)	4.50 (1.92)	13359 (3371)	-	6.90 (0.33)	15.71 (3.93)
						Day 9	1204 (215)	4.51 (0.99)	-	12347 (788)	-	16.25 (1.04)
						Day 16	1050 (193)	4.25 (1.26)	11953 (2594)	10735 (2241)	6.67 (0.59)	19.23 (3.88)
				400 mg	男	Day 1 ^d	1837 (649)	2.50 (1.32)	25390 (9687)	-	9.07 (1.50)	17.45 (6.03)
						Day 9	1563 (539)	3.25 (0.50)	-	16636 (5615)	-	25.76 (6.85)
						Day 16	1832 (695)	2.50 (1.73)	21718 (7429)	18962 (6164)	7.54 (0.86)	22.90 (7.43)
					女	Day 1	2226 (541)	3.25 (0.96)	26492 (7254)	-	6.93 (1.24)	16.07 (4.81)
						Day 9	2189 (302)	3.50 (0.58)	-	21407 (7755)	-	20.46 (6.69)
						Day 16	1928 (516)	3.13 (1.18)	21266 (8539)	19203 (6821)	6.67 (1.13)	22.79 (7.49)
				800 mg	男	Day 1	2672 (420)	3.13 (1.18)	36873 (4190)	-	7.72 (1.53)	21.91 (2.51)
						Day 9	2745 (557)	2.00 (1.41)	-	29860 (10993)	-	29.35 (9.65)
						Day 16	2770 (687)	1.75 (0.87)	31240 (10757)	27876 (8249)	6.81 (1.27)	30.40 (7.77)
					女	Day 1	2959 (710)	3.50 (0.58)	39839 (10510)	-	6.54 (0.79)	21.49 (7.19)
						Day 9	2294 (925)	4.00 (0.00)	-	25808 (8495)	-	35.24 (17.20)
						Day 16	2223 (841)	3.50 (0.58)	26221 (8256)	23802 (7253)	6.19 (0.70)	37.27 (16.06)
				1200 mg	男	Day 1	4685 (1230)	1.63 (0.48)	53916 (14227)	-	6.55 (0.26)	23.53 (6.62)
						Day 9	2684 (285)	3.00 (1.16)	-	26113 (3952)	-	46.68 (6.41)
						Day 16	2771 (963)	1.38 (0.63)	28875 (8843)	26559 (8536)	6.38 (0.68)	49.96 (20.21)
					女	Day 1	4223 (1031)	3.50 (1.00)	46272 (15170)	-	6.07 (0.82)	28.59 (10.99)
						Day 9	3104 (657)	4.00 (0.00)	-	29280 (9895)	-	45.72 (19.18)
						Day 16	3518 (988)	3.75 (0.50)	32165 (7891)	29986 (7370)	5.80 (0.76)	41.93 (10.59)

d: C_{max}、t_{max}はn=3

表 2.7.2-47 内因性薬物動態試験の要約（続き）

試験番号 (実施国)	目的 デザイン	投与量 投与経路 投与法 剤型	被験者数（男/女） 被験者の種類 平均年齢（範囲）	薬物動態パラメータ、平均値（標準偏差）									
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^e (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)	t ₂₀₀ (h)	f _u (%)
肝機能障害													
15L-CL-013 (米国)	安全性 薬物動態 (肝機能障害の 影響) 非盲検 並行群間比較 単回投与	ASP2151 400 mg 空腹時経口 単回投与 錠剤	16 (12/4) 正常 8 (6/2) 中等度肝機能障害 8 (6/2) 正常 52.3 (42-65) 中等度肝機能障害 53.3 (46-59)	正常									
				ASP2151	1444.8 (610.46)	2.25 (1.0,8.0)	16124.9 (5900.61)	16213.0 (5888.97)	7.7 (1.91)	28.6 (13.51)	308.1 (154.07)	22.4 (6.50)	22.1 (1.07)
				R5	160.7 (85.66)	2.75 (1.0,8.0)	1924.0 (769.41)	1985.5 (771.66)	8.6 (2.37)	-	-	-	-
				中等度肝機能障害									
				ASP2151	1318.3 (590.00)	3.00 (1.0,4.0)	14770.9 (4044.37)	14967.5 (3991.71)	8.9 (2.64)	28.4 (7.44)	379.8 (190.12)	22.0 (4.10)	23.0 (1.74)
				R5	117.3 (75.72)	3.01 (1.0,4.0)	1511.6 (797.46)	1564.3 (792.48)	9.9 (2.89)	-	-	-	-
				代謝比率				正常			中等度肝機能障害		
				R5/ASP2151 (AUC _{inf})				0.122			0.105		
					最小二乗平均値								
					正常			中等度肝機能障害			比 (90%信頼区間)		
				ASP2151									
				C _{max} (ng/mL)	1325.29			1205.70			0.910 (0.608-1.361)		
				AUC _{inf} (ng・h/mL)	15164.79			14506.62			0.957 (0.705-1.298)		
				R5									
				C _{max} (ng/mL)	143.27			96.63			0.675 (0.396-1.149)		
				AUC _{inf} (ng・h/mL)	1858.09			1389.08			0.748 (0.495-1.130)		

^ce:t_{max}は中央値（最小値-最大値）

表 2.7.2-47 内因性薬物動態試験の要約（続き）

試験番号 (実施国)	目的 デザイン	投与量 投与経路 投与法、剤型	被験者数（男/女） 被験者の種類 平均年齢（範囲）	薬物動態パラメータ、平均値（標準偏差）												
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)	t ₂₀₀ (h)	f _U (%)			
腎機能障害																
15L-CL-014 (米国)	安全性 薬物動態 (忍容性、腎機能障害 の影響) 非盲検 並行群間比較 単回投与	ASP2151 400 mg 空腹時経口 単回投与 錠剤	33 (16/17) 正常 9(4/5) 軽度腎機能障害 8(3/5) 中等度腎機能障害 8(4/4) 高度腎機能障害 8(5/3) 正常 55.2 (31-69) 軽度腎機能障害 62.0 (38-73) 中等度腎機能障害 68.4 (28-79) 高度腎機能障害 67.3 (55-75)	正常												
				ASP2151	1612.1 (537.3)	1.7 (0.6)	16710.9 (5612.9)	16865.6 (5583.8)	8.1 (1.6)	26.1 (8.3)	300.6 (105.1)	22.2 (5.3)	21.8 (1.7)			
				R5	197.4 (98.3)	2.1 (0.6)	2243.1 (831.2)	2307.0 (831.7)	8.6 (1.9)	-	-	-	-			
				軽度腎機能障害												
				ASP2151	1459.6 (456.0)	3.3 (2.0)	19587.1 (4872.5)	19769.5 (4873.7)	8.4 (2.1)	21.3 (5.2)	255.7 (94.3)	27.6 (5.4)	21.7 (3.1)			
				R5	198.4 (60.9)	2.9 (1.6)	3228.5 (899.8)	3292.6 (920.0)	9.3 (2.5)	-	-	-	-			
				中等度腎機能障害												
				ASP2151	1550.4 (428.2)	3.0 (2.3)	23857.1 (10621.6)	24040.6 (10652.2)	9.5 (2.8)	21.1 (13.4)	250.2 (69.9)	30.1 (10.2)	22.4 (3.1)			
				R5	218.0 (50.4)	3.7 (1.9)	4029.7 (934.0)	4105.1 (949.1)	10.7 (3.3)	-	-	-	-			
				高度腎機能障害												
				ASP2151	1890.0 (684.4)	2.9 (2.3)	30408.4 (12553.1)	30621.0 (12499.9)	9.8 (1.4)	14.9 (5.5)	210.0 (83.0)	34.9 (7.3)	23.0 (3.5)			
				R5	251.9 (91.5)	4.8 (2.4)	5737.0 (2435.8)	5832.7 (2429.1)	10.5 (1.3)	-	-	-	-			
				代謝比率			正常			軽度腎機能障害			中等度腎機能障害		高度腎機能障害	
				R5/ASP2151 (AUC _{inf})			0.14			0.17			0.20		0.20	
					最小二乗平均値											
					正常	軽度腎機能障害	比（90%信頼区間）		中等度腎機能障害	比（90%信頼区間）		高度腎機能障害	比（90%信頼区間）			
				ASP2151												
				C _{max} (ng/mL)	1520.4	1397.3	0.919 (0.692-1.220)		1495.2	0.983 (0.741-1.306)		1783.9	1.173 (0.884-1.558)			
				AUC _{inf} (ng・h/mL)	16077.7	19256.4	1.198 (0.873-1.642)		21650.9	1.347 (0.982-1.847)		28631.8	1.781 (1.299-2.442)			
				R5												
				C _{max} (ng/mL)	173.5	188.3	1.085 (0.774-1.521)		212.1	1.222 (0.872, 1.713)		239.3	1.379 (0.984-1.933)			
				AUC _{inf} (ng・h/mL)	2147.2	3160.7	1.472 (1.107-1.957)		4008.4	1.867 (1.404-2.482)		5485.7	2.555 (1.922-3.396)			

表 2.7.2-48 外因性薬物動態試験の要約

試験番号 (実施国)	目的 デザイン	投与量 投与経路 投与法、剤型	被験者数（男/女） 被験者の種類 平均年齢（範囲）	薬物動態パラメータ、平均値（標準偏差）								
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{lag} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	V _d /F (L)	CL/F (L/h)
薬物相互作用（ケトコナゾール）												
15L-CL-008 (フランス)	ケトコナゾール反復投与が ASP2151 の薬物動態に及ぼす影響 安全性 忍容性 非盲検 上乗せクロスオーバー	ASP2151 400 mg 食後経口 単回投与 (Day 1、Day 10) 錠剤 ケトコナゾール 400 mg 食後経口 反復投与 (Day 3~Day 13)	22 (22/0) 健康成人 30.0 (21-52)	ASP2151								
				ASP2151 単独	1481.51 (328.60)	3.68 (1.09)	0.05 (0.15)	8.07 (1.89)	20054.79 (5087.93)	20645.14 (5560.95)	232.73 (46.78)	20.84 (5.92)
				ASP2151 +ケトコナゾール	1933.81 (448.09)	4.14 (0.83)	0.02 (0.11)	17.45 (2.93)	51582.85 (11455.94)	52891.62 (12048.04)	198.89 (51.00)	8.00 (2.11)
					最小二乗平均値				比（併用/単独）		90%信頼区間	
					ASP2151 単独		ASP2151+ケトコナゾール					
				AUC _{inf} (ng・h/mL)	19916.9		51483.0		2.58		2.32-2.87	
				C _{max} (ng/mL)	1447.5		1886.5		1.30		1.17-1.45	
薬物相互作用（リファンピシン）												
15L-CL-009 (フランス)	リファンピシン反復投与が ASP2151 の薬物動態に及ぼす影響 安全性 忍容性 非盲検 上乗せクロスオーバー	ASP2151 400 mg 食後経口 単回投与 (Day 1、Day 10) 錠剤 リファンピシン 600 mg 空腹時（食前） 経口 反復投与 (Day 3~Day 11)	22 (22/0) 健康成人 31.9 (20-47)	ASP2151								
				ASP2151 単独	1354.68 (281.97)	3.45 (1.19)	0.14 (0.35)	7.99 (1.15)	18798.60 (4714.35)	19256.93 (4935.44)	252.14 (69.68)	22.14 (5.86)
				ASP2151 +リファンピシン	595.27 (217.78)	2.18 (1.15)	0.23 (0.51)	2.92 (0.56)	3169.51 (938.46)	3233.57 (930.26)	563.85 (206.54)	133.45 (39.76)
					最小二乗平均値				比（併用/単独）		90%信頼区間	
					ASP2151 単独		ASP2151+リファンピシン					
				AUC _{inf} (ng・h/mL)	18658.5		3114.7		0.17		0.15-0.19	
				C _{max} (ng/mL)	1324.8		562.9		0.42		0.37-0.49	

表 2.7.2-48 外因性薬物動態試験の要約 （続き）

試験番号 (実施国)	目的 デザイン	投与量 投与経路 投与法、剤型	被験者数（男/女） 被験者の種類 平均年齢（範囲）	薬物動態パラメータ、平均値（標準偏差）								
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	V _z /F (L)	CL/F (L/h)	
薬物相互作用（ミダゾラム）												
15L-CL-010 (フランス)	ASP2151 反復投与が ミダゾラムの薬物動態 に及ぼす影響 安全性 忍容性 二重盲検 ランダム化 2用量並行 上乘セクロスオーバー	ミダゾラム 7.5 mg 食後経口 単回投与 (Day 1、Day12) ASP2151 200 mg 400 mg 食後経口 反復投与 (Day 3~Day 12) 錠剤	44 (44/0) 健康成人 ASP2151 200 mg 36.3 (21-54) ASP2151 400 mg 34.1 (20-54)	ミダゾラム								
				ASP2151 200 mg								
				ミダゾラム 単独	28.85 (13.66)	1.77 (0.94)	5.74 (2.46)	115.13 (60.73)	118.16 (64.66)	560.91 (151.78)	80.11 (37.01)	
				ミダゾラム +ASP2151	30.32 (19.12)	1.35 (1.03)	4.76 (1.87)	80.37 (36.76)	81.93 (37.52)	673.59 (243.21)	109.01 (43.39)	
				ASP2151 400 mg								
				ミダゾラム 単独	35.32 (22.67)	1.47 (0.88)	5.32 (1.83)	117.59 (54.20)	119.73 (55.79)	542.48 (202.52)	78.21 (39.16)	
				ミダゾラム +ASP2151	21.88 (12.89)	1.39 (1.05)	4.33 (1.39)	61.16 (25.56)	62.48 (25.70)	865.06 (431.98)	143.79 (68.03)	
					最小二乗平均値				比（併用/単独）		90%信頼区間	
					ミダゾラム単独		ミダゾラム+ ASP2151					
				ASP2151 200 mg								
				AUC _{inf} (ng・h/mL)	104.5		74.8		0.72		0.65-0.79	
				C _{max} (ng/mL)	26.3		25.9		0.98		0.82-1.18	
				ASP2151 400 mg								
				AUC _{inf} (ng・h/mL)	107.4		57.3		0.53		0.47-0.61	
				C _{max} (ng/mL)	30.2		19.0		0.63		0.50-0.80	

表 2.7.2-48 外因性薬物動態試験の要約 （続き）

試験番号 (実施国)	目的 デザイン	投与量 投与経路 投与法、剤型	被験者数（男/女） 被験者の種類 平均年齢（範囲）	薬物動態パラメータ、平均値（標準偏差）								
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	V _d /F (L)	CL/F (L/h)	
薬物相互作用（ワルファリン）												
15L-CL-018 (フランス)	ASP2151 反復投与が ワルファリンの薬物動 態に及ぼす影響 安全性 忍容性 二重盲検 ランダム化 2用量並行 上乘セクロスオーバー	ワルファリン 25 mg 食後経口 単回投与 (Period 1 Day 1、 Period 2 Day10) ASP2151 200 mg 400 mg 食後経口 反復投与 (Period 2 Day 1~Day 17) 錠剤	37 (37/0) 健康被験者 ASP2151 200 mg 30.3 (18-52) ASP2151 400 mg 29.5 (19-55)	ワルファリン								
				ASP2151 200 mg								
				ワルファリン 単独	1200.85 (132.02)	3.33 (0.97)	34.64 (8.56)	48160.96 (16262.37)	50867.40 (19712.21)	11.99 (1.68)	0.25 (0.07)	
				ワルファリン +ASP2151	1224.12 (133.67)	3.11 (1.18)	34.95 (7.08)	47123.87 (15917.65)	49247.55 (18437.02)	12.74 (3.01)	0.26 (0.07)	
				ASP2151 400 mg								
				ワルファリン 単独	1179.10 (162.10)	3.24 (1.09)	36.39 (12.24)	50289.05 (18251.34)	54147.61 (24608.71)	11.86 (1.97)	0.25 (0.08)	
				ワルファリン +ASP2151	1269.91 (237.26)	2.20 (1.02)	36.40 (9.65)	45854.41 (18416.68)	48596.27 (23503.33)	13.83 (4.48)	0.27 (0.08)	
					最小二乗平均値				比（併用/単独）		90%信頼区間	
					ワルファリン単独		ワルファリン+ ASP2151					
				ASP2151 200 mg								
				AUC _{inf} (ng・h/mL)	48072.1		46724.9		0.97		0.94-1.01	
				C _{max} (ng/mL)	1194.1		1217.1		1.02		0.98-1.06	
				ASP2151 400 mg								
				AUC _{inf} (ng・h/mL)	50328.6		46434.2		0.92		0.89-0.96	
				C _{max} (ng/mL)	1168.1		1261.8		1.08		1.02-1.15	

表 2.7.2-48 外因性薬物動態試験の要約（続き）

試験番号 (実施国)	目的 デザイン	投与量 投与経路 投与法、剤型	被験者数（男/女） 被験者の種類 平均年齢（範囲）	薬物動態パラメータ、幾何平均値（被験者間 CV(%)）									
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^e (h)	t _{1/2} (h)	λ _z (1/h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	V _z /F (L)	CL/F ^f (L/h)	
薬物相互作用（シクロスポリン）													
M522101-EU21 (英国)	シクロスポリン反復投与が ASP2151 の薬物動態に及ぼす影響 安全性 忍容性 非盲検 ランダム化 2 期クロスオーバー Group 1：Session 1-2 Group 2：Session 2-1	シクロスポリン 100 mg 食後経口 1 日 2 回反復投与 (Day 3~Day 10) Day 10: 1 回投与 軟カプセル剤 ASP2151 Session 1: 400 mg Session 2: 1200 mg 食後経口 単回投与 (Day 1、Day 7) 錠剤	26 (26/0) 健康被験者 Gorup 1 33.6 (20-44) Group 2 31.8 (22-45)	ASP2151									
				ASP2151 400 mg									
				ASP2151 単独	1818.0 (26.1)	3.000 (0.50-4.02)	7.755 (12.1)	0.0894 (12.1)	22903.1 (26.7)	23307.4 (27.1)	192.0 (23.2)	17.745 (4.6288)	
				ASP2151 +シクロスポリン	1202.3 (31.5)	4.000 (1.00-8.00)	8.593 (16.4)	0.0807 (16.4)	18784.4 (31.8)	19013.5 (31.4)	260.8 (27.2)	21.917 (5.9182)	
				ASP2151 1200 mg									
				ASP2151 単独	3573.1 (26.1)	3.000 (2.00-4.00)	7.457 (13.2)	0.0930 (13.2)	47282.0 (24.6)	48051.2 (25.0)	268.7 (24.7)	25.695 (6.3004)	
				ASP2151 +シクロスポリン	2452.1 (31.4)	4.000 (2.00-8.00)	8.326 (14.1)	0.0832 (14.1)	37734.2 (26.1)	37940.8 (25.9)	379.9 (29.1)	32.699 (9.3284)	
					最小二乗平均値					比（併用/単独）		90%信頼区間	
					ASP2151+シクロスポリン			ASP2151 単独					
				ASP2151 400 mg C _{max} (ng/mL)	1202.31		1817.98		0.66		0.59-0.74		
				ASP2151 400 mg AUC _{inf} (ng・h/mL)	19013.46		23307.43		0.82		0.73-0.91		
				ASP2151 1200 mg C _{max} (ng/mL)	2452.07		3573.07		0.69		0.63-0.74		
				ASP2151 1200 mg AUC _{inf} (ng・h/mL)	37940.80		48051.22		0.79		0.73-0.85		

e：t_{max}は中央値（最小値-最大値）

f：CL/Fは平均値（標準偏差）

表 2.7.2-48 外因性薬物動態試験の要約 （続き）

試験番号 (実施国)	目的 デザイン	投与量 投与経路 投与法、剤型	被験者数（男/女） 被験者の種類 平均年齢（範囲）	薬物動態パラメータ、幾何平均値（被験者間 CV(%)）								
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^c (h)	t _{1/2} (h)	λ _z (1/h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	V _z /F (L)	CL/F ^f (L/h)
薬物相互作用（リトナビル）												
M522101-EU22 (英国)	リトナビル単回投与が ASP2151 の薬物動態に 及ぼす影響 安全性 忍容性 非盲検 ランダム化 2 期クロスオーバー	リトナビル 100 mg 食後経口 単回投与 錠剤 ASP2151 400 mg 1200 mg 食後経口 単回投与 錠剤	48 (48/0) 健康被験者 400 mg (24/0) 28.2 (19-42) 1200 mg (24/0) 27.0 (18-36)	ASP2151								
				ASP2151 400 mg								
				ASP2151 単独	1845.7 (25.4)	3.000 (1.00-4.00)	7.375 (14.9)	0.0940 (14.9)	22987.3 (34.2)	23162.4 (34.2)	183.73 (25.8)	18.314 (7.2654)
				ASP2151 +リトナビル	2518.7 (21.9)	4.000 (1.00-10.00)	12.575 (15.9)	0.0551 (15.9)	58616.1 (22.2)	60225.3 (23.0)	120.49 (21.0)	6.815 (1.6607)
				ASP2151 1200 mg								
				ASP2151 単独	3804.0 (28.8)	3.025 (1.00-4.12)	7.178 (17.5)	0.0966 (17.5)	48245.8 (29.3)	48532.3 (29.3)	256.06 (29.0)	25.735 (7.5753)
				ASP2151 +リトナビル	6211.6 (29.2)	4.000 (2.00-12.00)	12.498 (19.6)	0.0555 (19.6)	157352.7 (25.1)	162131.6 (25.3)	133.46 (30.3)	7.630 (1.9843)
					最小二乗平均値				比（併用/単独）		90%信頼区間	
					ASP2151 単独		ASP2151+リトナビル					
				ASP2151 400 mg								
				C _{max} (ng/mL)	1845.74		2518.72		1.36		1.24-1.51	
				AUC _{inf} (ng・h/mL)	23162.43		60225.26		2.60		2.34-2.89	
				ASP2151 1200 mg								
				C _{max} (ng/mL)	3804.04		6211.55		1.63		1.46-1.82	
				AUC _{inf} (ng・h/mL)	48532.27		162131.58		3.34		3.05-3.66	

e : t_{max}は中央値（最小値-最大値）
f : CL/Fは平均値（標準偏差）

表 2.7.2-48 外因性薬物動態試験の要約 （続き）

試験番号 (実施国)	目的 デザイン	投与量 投与経路 投与法、剤型	被験者数（男/女） 被験者の種類 平均年齢（範囲）	薬物動態パラメータ、幾何平均値（被験者間 CV(%)）								
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^e (h)	t _{1/2} (h)	λ _z (1/h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	V _z /F (L)	CL/F ^f (L/h)
薬物相互作用（モンテルカスト）												
M522101-EU23 (英国)	ASP2151 単回投与が モンテルカストの薬物 動態に及ぼす影響 安全性 忍容性 非盲検 ランダム化 2 期クロスオーバー	ASP2151 400 mg 食後経口 単回投与 錠剤 モンテルカスト 10 mg 食後経口 単回投与 錠剤	24 (24/0) 健康被験者 30.8 (20-43)	モンテルカスト								
				ASP2151 400 mg								
				モンテルカスト 単独	415.6 (24.9)	3.00 (2.00-6.00)	4.87 (27.8)	0.1423 (27.8)	2701.4 (30.6)	2799.2 (29.7)	25.10 (36.3)	3.72 (1.079)
				モンテルカスト +ASP2151	505.9 (25.7)	3.00 (1.50-5.00)	5.37 (18.5)	0.1292 (18.5)	3307.1 (31.0)	3418.5 (30.0)	22.65 (31.8)	3.04 (0.857)
					最小二乗平均値				比（併用/単独）	90%信頼区間		
					モンテルカスト単独		モンテルカスト+ASP2151					
				ASP2151 400 mg								
				C _{max} (ng/mL)	415.56		505.91		1.22		1.15-1.29	
				AUC _{inf} (ng・h/mL)	2799.22		3418.52		1.22		1.16-1.28	

e：t_{max}は中央値（最小値-最大値）
f：CL/Fは平均値（標準偏差）

表 2.7.2-48 外因性薬物動態試験の要約（続き）

試験番号 (実施国)	目的 デザイン	投与量 投与経路 投与法、剤型	被験者数（男/女） 被験者の種類 平均年齢（範囲）	薬物動態パラメータ、幾何平均値（被験者間 CV(%)）									
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^e (h)	t _{1/2} (h)	λ _z (1/h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	V _z /F (L)	CL/F ^f (L/h)	
薬物相互作用（ミダゾラム）													
M522101-EU24 (英国)	ASP2151 反復投与が ミダゾラムの薬物動態 に及ぼす影響 安全性 忍容性 非盲検	ミダゾラム 7.5 mg 食後経口 単回投与 (Day 1、Day 12、 Day 19、Day 26) 液剤 ASP2151 400 mg 食後経口 反復投与 (Day 3~Day 12) 錠剤	18 (18/0) 健康被験者 30.7 (20-43)	ASP2151									
				ASP2151 400 mg									
				Day 1	ミダゾラム 単独	34.5 (21.2)	0.50 (0.50-1.52)	4.2 (37.0)	0.16 (37.0)	111.0 (28.0)	113.1 (28.1)	406.5 (46.3)	68.5 (16.88)
				Day 12	ミダゾラム +ASP2151	23.4 (32.5)	0.50 (0.25-1.50)	3.3 (52.7)	0.21 (52.7)	56.7 (28.8)	58.0 (29.2)	622.0 (47.0)	134.3 (36.44)
				Day 19	ミダゾラム 単独	38.8 (23.1)	0.50 (0.50-1.50)	4.3 (43.7)	0.16 (43.7)	121.9 (30.7)	124.4 (31.7)	370.8 (43.1)	63.0 (18.92)
				Day 26	ミダゾラム 単独	36.8 (41.4)	0.50 (0.28-2.00)	4.1 (52.3)	0.17 (52.3)	118.9 (36.2)	122.1 (37.3)	366.6 (41.0)	65.2 (22.25)
				誘導									
					最小二乗平均値					比（併用/単独）		90%信頼区間	
					ミダゾラム単独			ミダゾラム+ASP2151					
					C _{max} (ng/mL)	34.45		23.39		0.68		0.59-0.78	
					AUC _{inf} (ng·h/mL)	113.10		57.96		0.51		0.47-0.56	
				回復性									
						Day 1	Day 12	Day 12/Day 1	Day 19	Day 19/Day 1	Day 26	Day 26/Day 1	
						ミダゾラム 単独	ASP2151 +ミダゾラム	幾何平均比 95%信頼区間	ミダゾラム 単独	幾何平均比 95%信頼区間	ミダゾラム 単独	幾何平均比 95%信頼区間	
					C _{max} (ng/mL)	34.45	23.39	0.68 (0.58-0.80)	38.79	1.13 (0.96-1.32)	36.79	1.07 (0.91-1.25)	
					AUC _{inf} (ng·h/mL)	113.10	57.96	0.51 (0.46-0.58)	124.42	1.10 (0.98-1.24)	122.07	1.08 (0.96-1.21)	

e：t_{max}は中央値（最小値-最大値）
f：CL/Fは平均値（標準偏差）

表 2.7.2-48 外因性薬物動態試験の要約（続き）

試験番号 (実施国)	目的 デザイン	投与量 投与経路 投与方法、剤型	被験者数（男/女） 被験者の種類 平均年齢（範囲）	薬物動態パラメータ、幾何平均値（被験者間 CV(%)）									
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^e (h)	t _{1/2} (h)	λ _z (1/h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	V _z /F (L)	CL/F ^f (L/h)	
薬物相互作用（ブプロピオン）													
M522101-EU25 (英国)	ASP2151 反復投与が ブプロピオンの薬物動 態に及ぼす影響 安全性 忍容性 非盲検	ブプロピオン 150 mg 食後経口 単回投与 (Day 1、Day 15、 Day 22、Day 29) 錠剤 ASP2151 400 mg 食後経口 反復投与 (Day 6~Day 15) 錠剤	24 (24/0) 健康被験者 32.6 (20-45)	ASP2151									
				ASP2151 400 mg									
				Day 1	ブプロピオン 単独	91.28 (27.2)	3.000 (2.00-6.00)	9.764 (47.7)	0.0710 (47.7)	732.3 (29.9)	777.6 (30.0)	2717.3 (25.5)	200.64 (56.333)
				Day 15	ブプロピオン +ASP2151	76.94 (30.3)	3.000 (1.00-5.98)	8.158 (42.1)	0.0850 (42.1)	608.9 (26.5)	653.7 (26.1)	2700.7 (26.8)	236.46 (57.200)
				Day 22	ブプロピオン 単独	92.21 (28.0)	3.000 (2.00-5.00)	9.130 (37.0)	0.0759 (37.0)	742.8 (31.8)	785.5 (31.1)	2515.4 (23.9)	199.59 (62.041)
				Day 29	ブプロピオン 単独	95.00 (25.2)	3.000 (1.00-5.00)	10.920 (42.7)	0.0635 (42.7)	794.2 (29.4)	841.4 (29.0)	2808.8 (35.2)	185.59 (57.707)
				誘導									
					最小二乗平均値					比（併用/単独）		90%信頼区間	
					ブプロピオン単独		ブプロピオン+ASP2151						
					C _{max} (ng/mL)	91.28		76.94		0.84		0.78-0.91	
					AUC _{inf} (ng·h/mL)	777.61		653.70		0.84		0.79-0.90	
				回復性									
						Day 1	Day 15	Day 15/Day 1	Day 22	Day 22/Day 1	Day 29	Day 29/Day 1	
						ブプロピオン 単独	ASP2151 +ブプロピオン	幾何平均比 95%信頼区間	ブプロピオン 単独	幾何平均比 95%信頼区間	ブプロピオン 単独	幾何平均比 95%信頼区間	
					C _{max} (ng/mL)	91.28	76.94	0.84 (0.77-0.93)	92.21	1.01 (0.92-1.11)	95.00	1.04 (0.95-1.14)	
					AUC _{inf} (ng·h/mL)	777.61	653.70	0.84 (0.78-0.90)	785.52	1.01 (0.94-1.09)	841.36	1.08 (1.01-1.16)	

e： $t_{\max}$ は中央値（最小値-最大値）
f：CL/Fは平均値（標準偏差）

アメナリーフ錠200 mg

第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

2.7.3 臨床的有効性

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
ASP2151	一般名：アメナメビル 非核酸類似体のヘルペスウイルスヘリカーゼ・プライマーゼ複合体阻害剤
ACV	aciclovir：アシクロビル
AIDS	acquired immune deficiency syndrome：後天性免疫不全症候群
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the (drug concentration against time) curve：血中濃度曲線下面積
Ccr	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
C _{max}	maximal plasma drug concentration：最高血漿中濃度
CRE	creatinine：クレアチニン
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
HSV	herpes simplex virus：単純ヘルペスウイルス
PD	pharmacodynamics：薬力学
PHN	postherpetic neuralgia：帯状疱疹後神経痛
PK	pharmacokinetics：薬物動態学
QT	心電図のQ波の始まりからT波の終わりまでの時間
VACV	valaciclovir：バラシクロビル
VZV	varicella-zoster virus：水痘・帯状疱疹ウイルス

目次

	頁
2.7.3 臨床的有効性.....	4
2.7.3.1 背景及び概観.....	4
2.7.3.2 個々の試験結果の要約.....	10
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	15
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....	22
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性.....	23
2.7.3.6 付録.....	24
2.7.3.7 参考文献.....	30

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 臨床試験パッケージ

本剤は、ヘルペスウイルスヘリカーゼ・プライマーゼ阻害剤であり、単純ヘルペスウイルス（Herpes simplex virus、以下HSV）だけでなく、水痘・帯状疱疹ウイルス（varicella-zoster virus、以下VZV）の臨床分離株の増殖も抑制することから、「帯状疱疹」を適応症とした。

帯状疱疹を適応症としたときの有効性は、国内帯状疱疹患者を対象とした第II相試験（15L-CL-221試験、以下221試験）を参考資料、第III相試験（M522101-J01試験、以下J01試験）を評価資料として評価した（表 2.7.3-1）。

表 2.7.3-1 帯状疱疹に対する有効性評価試験の概要

試験 の相	試験番号 (略称) 資料区分	デザイン	対象被験者 症例数(登録)	被験薬 用法・用量 投与期間	有効性の評価項目	報告書の 添付場所 (2.7.6の 番号)
II	15L-CL-221 (221試験) 参考	ランダム化 二重盲検 ダブルダミー 実薬対照 多施設共同	帯状疱疹患者 403例	ASP2151 100 mg/日 ASP2151 200 mg/日 ASP2151 400 mg/日 1日1回朝食後 VACV 3000 mg/日 1日3回食後 7日間	<u>主要評価項目</u> 投与開始4日目までに新皮 疹形成停止を認めた被験 者の割合 <u>副次評価項目</u> ・ 50%痂皮化 ・ 完全痂皮化 ・ 治癒 ・ 皮疹（丘疹・小水疱・膿 疱）数 ・ びらん・潰瘍の形成有 無及びその程度 ・ ウイルス消失 ・ 疼痛消失 ・ PHN発症率	5.3.5.1-1 (2.7.6.21)
III	M522101-J01 (J01試験) 評価	ランダム化 二重盲検 ダブルダミー 実薬対照 多施設共同	帯状疱疹患者 751例	ASP2151 200 mg/日 ASP2151 400 mg/日 1日1回朝食後 VACV 3000 mg/日 1日3回食後 7日間	<u>主要評価項目</u> 投与開始4日目までに新皮 疹形成停止を認めた被験 者の割合 <u>副次評価項目</u> 下記イベントまでの日数 ・ 新皮疹形成停止 ・ 完全痂皮化 ・ 治癒 ・ 疼痛消失 ・ ウイルス消失	5.3.5.1-2 (2.7.6.22)

2.7.3.1.2 臨床試験デザイン

(1) 投与期間

第II相試験（221試験）及び第III相試験（J01試験）の投与期間は7日間とした。

带状疱疹では、皮疹の新生は一般に約5日間継続し¹⁾、この時期はVZVの増殖期に該当する。そのため、疾患の増悪を防ぐには、本剤の投与期間を5日間以上とし、VZVの増殖を抑えることが必要と考えた。また、既に、国内で带状疱疹の適応症を有する経口抗ヘルペスウイルス薬であるバラシクロビル（以下、VACVと称す）、アシクロビル（以下、ACVと称す）及びファムシクロビルの投与期間は、いずれも7日間である。

以上を踏まえ、第II相試験（221試験）の投与期間は、既存の抗ヘルペスウイルス薬と同一の7日間に設定し、本剤7日間投与での有効性及び安全性を確認できた。第III相試験（J01試験）では、VACVを対照薬とすることから、本剤の投与期間も7日間に設定した。

ただし、初回投与時間が午前11時以降になる場合は、初回の服用が必ず実薬となるように、初回投与の時間に応じて、朝用治験薬を昼又は夜に服用させるため、投与期間を8日間とした（表 2.7.3-2）

表 2.7.3-2 初回投与の時間別の服用パターン及び投与期間

パターン	初回投与の時間	1日目			2日目～7日目			8日目		
		朝	昼	夜	朝	昼	夜	朝	昼	夜
1	11:00まで	■	□	□	■	□	□			
2	11:00以降16:00まで		■	□	■	□	□	□		
3	16:00以降			■	■	□	□	□	□	

■：朝用治験薬、□：昼用又は夜用治験薬

(2) 観察期間

带状疱疹の治療では、带状疱疹後神経痛（post-herpetic neuralgia、以下PHN）の発生を抑制することが重要視されている。そこで、治験薬投与開始91日目又は92日目に残存する疼痛をPHNと定義し、その発現割合を確認するための観察期間を設定した。第II相試験（221試験）では91日目を基準日とし、許容範囲を84～91日目とした。第III相試験（J01試験）では、92日目を基準日とし、許容範囲を92～105日目とした。

(3) 対照薬

带状疱疹では、後遺症として難治性のPHNを発症することが知られており、倫理的な観点からプラセボ群の設定は困難と考えた。第II相試験を計画した当時、带状疱疹を適応症とする経口抗ヘルペスウイルス薬は、ACV及びACVのプロドラッグであるVACVであった。

ACV及びVACVは、同等の有効性を示すと考えられる²⁾³⁾が、国内臨床試験では、新皮疹形成停止をVACVがACVに比して有意に優っていることが示され²⁾、海外では疼痛の消失を有意に促進したことが報告されている⁴⁾。更には、ACVの経口吸収性を改善したプロドラッグであるVACVは、1日当たりの投与回数は5回から3回に少なくなり、患者の服薬コンプライアンスは向上されることから、带状疱疹に対する経口抗ヘルペスウイルス薬治療の標準薬に位置付けられると考え、対照薬とした。

(4) 盲検化

外観上の識別が不可能な本剤及び本剤プラセボ並びに褐色のカプセルに充填することで識別不能性を確保したVACV錠及びVACVプラセボ錠を表 2.7.3-3のように組み合わせたダブルダミー法を用いることで盲検性を確保した。

表 2.7.3-3 ダブルダミー法による治験薬の組合せ

治療群	投与開始1日目初回投与時及び 投与2～7日目の朝食後	昼	夜
第II相試験（221試験）			
100 mg群	■○○△△	△△	△△
200 mg群	□●○○△△	△△	△△
400 mg群	□●●○○△△	△△	△△
VACV群	□○○▲▲	▲▲	▲▲
第III相試験（J01試験）			
200 mg群	●○○△△	○○△△	○○△△
400 mg群	●●○○△△	○○△△	○○△△
VACV群	○○▲▲	○○▲▲	○○▲▲

■：本剤 100 mg錠、□：本剤100 mg錠プラセボ

●：本剤 200 mg錠、○：本剤 200 mg錠プラセボ

▲：VACV錠 500 mg(カプセル充填品)、△VACV錠 500 mgプラセボ(カプセル充填品)

(5) 対象患者の選択

第II相試験（221試験）及び第III相試験（J01試験）の選択基準及び除外基準を表 2.7.3-14に示した。

帯状疱疹の発現割合は、小児で低く、成人、特に高齢者で高くなることから、第II相試験（221試験）及び第III相試験（J01試験）では、20歳以上80歳未満の患者を対象とした。

また、本薬はウイルスDNAの複製を阻害し、ウイルスの増殖を抑制することから、ウイルス増殖が終了する前の患者を組み入れるため、皮疹発現後72時間以内に治験薬の服用が可能な患者を対象とした。

帯状疱疹の治療は、経口抗ヘルペスウイルス薬の投与が原則であるが、重症の皮疹を伴う者や免疫機能の極度の低下を伴う者、発熱や激しい頭痛などの全身症状を伴う者、運動麻痺を伴う者は、抗ヘルペスウイルス薬の点滴静注が適応となることから、このような患者は治験対象から除外した。

(6) 治療方法（用法・用量）

本剤は、VZV又はHSVに対して直接的に作用し、その増殖を抑制することから、非臨床試験で得られたPK/PDデータ及び第I相試験で得られたヒトのPKデータに基づき、第II相試験（221試験）の用法・用量を設定した。

第II相試験の用法は食後1日1回とし、200 mgを中心用量として100 mg及び400 mgの3用量を設定した。その結果、主要評価項目である治験薬投与開始4日目の新皮疹形成停止率は、ASP2151の用量の増加に伴って上昇し、すべての用量群でVACV群に対する非劣性が確認され、安全性上の問題も認められなかった（2.7.3.2.1）。第III相試験（J01試験）では、400 mg

の有効性をVACVを対照に非劣性を検証するとともに安全性を検討した。併せて、200 mgの有効性及び安全性を検討した。

以下に第II相試験（221試験）計画時に根拠とした試験成績を示す。

a) 非臨床試験

VZVは動物に感染しないことから、代替として帯状の皮膚病変を発症するマウスHSV-1皮膚感染モデルを用いた。マウスHSV-1皮膚感染モデルのPK/PDデータの解析結果（2.4.2.1.5）から、本薬の抗ウイルス効果は、本薬の血漿中濃度が100 ng/mL以上を維持する時間（Time Above 100）との間で高い相関性が認められ、Time above 100を21～24時間維持することで皮内のHSV-1の増殖は完全に抑制された。

一方、本薬の*in vitro*抗ウイルス活性の指標であるEC₅₀は、VZV（9株）が0.038～0.10 μmol/L、HSV-1（5株）が0.016～0.042 μmol/Lであった（2.4.2.1.1）。すなわち、本薬のHSV-1に対する抗ウイルス活性は、VZVの約2倍であることから、VZV感染に対する有効血漿中濃度は、HSV-1感染時の2倍である200 ng/mLと考えた。

したがって、皮内の感染病巣においてVZVの増殖を完全に抑制するためには、本薬の血漿中濃度が200 ng/mL以上を維持する時間（Time above 200）が21～24時間となる用量が必要と考えた。

b) 臨床試験

第I相反復投与試験（15L-CL-004試験：2.7.6.8、フランス）の結果、1日1回200 mg又は400 mgを食後投与したときのTime above 200の平均（標準偏差）は、それぞれ20.9時間（3.0時間）及び28.9時間（5.9時間）であった。また、国内（15L-CL-001試験：2.7.6.3）及びフランス（15L-CL-002試験：2.7.6.1）で実施した第I相単回投与試験の結果、薬物動態の人種差は小さいことが確認された。更に、上記第I相試験で使用したカプセル剤と錠剤の薬物動態を比較した結果（15L-CL-006試験：2.7.6.2）、製剤間のAUC及びC_{max}の差異は小さかった。

これらの臨床薬理試験の結果から、日本人でも本剤（200 mg錠）を1日1回、食後投与することで、Time above 200を1日21～24時間維持できると考えた。

用法を1日1回とすることで、投与開始時点で十分に暴露し、早期に血漿中濃度が200 ng/mL以上となることが可能となり、利便性も勘案して、1日1回 200 mg投与を中心用量に設定し、その倍量の400 mg及びその半量の100 mgをそれぞれ設定した。

(7) 有効性評価項目

1) 主要評価項目

第II相試験（221試験）及び第III相試験（J01試験）の主要評価項目は、投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合とした。

帯状疱疹の主たる症状である皮膚症状とウイルス増殖の時期は相関すると考えられており⁵⁾、ウイルスDNAの複製を阻害することで抗ウイルス作用を示す本薬は、早期に皮疹形成を抑制することが期待されることから、新皮疹形成停止を評価項目とした。

新皮疹形成停止までの時間は、帯状疱疹の皮膚病変に対する有効性評価項目として一

一般的に用いられており⁴⁾、VACVの国内臨床試験では、新皮疹形成停止の中央値が治験薬投与開始4日目であった²⁾。そこで、治験薬投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合を主要評価項目として、本剤の有効性をVACVと比較した。

2) 副次評価項目

第II相試験（221試験）の副次評価項目は、50%痂皮化、完全痂皮化、治癒、ウイルス消失（シェルバイアル法）、疼痛消失（11-point numeric pain scale）、皮疹数、びらん・潰瘍の形成の有無及びその程度、PHNの発症率とした。

第III相試験（J01試験）の副次評価項目は、新皮疹形成停止、完全痂皮化、治癒、ウイルス消失（シェルバイアル法）及び疼痛消失（11-point numeric pain scale）とした。その他の評価項目は、皮疹数、汎発疹の有無、びらん・潰瘍の有無及びPHNありの例数及び割合とした。

帯状疱疹の皮膚症状は、皮疹の形成が終了すると、痂皮を形成した後治癒に至ることから、皮膚症状に対する効果を確認するため、痂皮化、治癒、皮疹数、汎発疹の有無、びらん・潰瘍の有無を設定した。また、急性期帯状疱疹痛の改善及び慢性痛の抑制に対する効果を確認するため、疼痛消失及びPHNの発生率を設定した。なお、PHNの発生率は、第II相試験（221試験）では治験薬投与開始91日目（92日目の来院前日）に疼痛が残存している被験者を、第III相試験（J01試験）では92日目時点で疼痛が消失していない被験者をPHN発症例とし、その発生率を求めた。

皮疹内のウイルスに対する効果を確認するため、ウイルス消失を設定した。ウイルス学的活性は、検体採取及びVZV培養等の技術的課題並びに皮疹の状態に依存することから、副次評価項目とした。

(8) 統計解析方法

第II相試験（221試験）及び第III相試験（J01試験）の有効性の解析方法を表 2.7.3-4に示した。

表 2.7.3-4 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有効性の解析方法

	第II相試験（221試験）	第III相試験（J01試験）
主要評価項目	投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合	投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合及び各群間（200 mg群 vs VACV群、400 mg群 vs VACV群、400 mg群 vs 200 mg群）の割合の差とその95%信頼区間を算出した。
	治験薬投与開始後4日目に新皮疹形成停止が認められた被験者数の割合及びASP2151各用量群とVACVとの差とその95%信頼区間を算出した。	治験薬投与開始後4日目に新皮疹形成停止が認められた被験者数の割合及び各群間（200 mg群 vs VACV群、400 mg群 vs VACV群、400 mg群 vs 200 mg群）の割合の差とその95%信頼区間を算出した。
	算出には、層別因子により調整したMantel-Haenszel型の推定量を用いた。 【層別因子】 <u>年齢：60歳未満/60歳以上</u> 投与開始時間：24時間以内/24時間超48時間以内/48時間超	算出には、層別因子により調整したMantel-Haenszel型の推定量を用いた。 【層別因子】 <u>年齢：65歳未満/65歳以上</u> 投与開始時間：24時間以内/24時間超48時間以内/48時間超72時間以内
	VACV群に対するASP2151 400 mg群、200 mg群、100 mg群の非劣性又は優越性を閉手順により検討した。 ASP2151群とVACV群との新皮疹形成停止率の差の95%信頼下限が-20%を上回った場合はASP2151群のVACV群に対する非劣性が、0%を上回った場合はASP2151群のVACV群に対する優越性が認められたと判断した。	VACV群に対するASP2151 400 mg群、200 mg群の非劣性を閉手順により検討した。群間の非劣性は、Farrington-Manning法をMantel-Haenszel型に拡張した検定を用いた。層別因子は年齢及び皮疹発現から投与開始までの時間とし、非劣性マージンを10%とした。検定の結果、片側P値が0.025より小さかった場合は非劣性が検証できたと判断した。 非劣性マージンは、VACVとACVが同等の効果を有すると仮定し、ACVのプラセボ対照試験の結果に基づき設定した（2.7.6.22）
副次評価項目	新皮疹形成停止（第II相試験（221試験）では主要評価項目の副次解析として実施） 50%痂皮化（第II相試験（221試験）のみ実施） 完全痂皮化、治癒、ウイルス消失（シェルバイアル法）、疼痛消失（11-point numeric pain scale）	新皮疹形成停止（第III相試験（J01試験）では主要評価項目の副次解析として実施） 50%痂皮化（第III相試験（J01試験）のみ実施） 完全痂皮化、治癒、ウイルス消失（シェルバイアル法）、疼痛消失（11-point numeric pain scale）
	上記イベントの累積発現率をKaplan-Meier法で推定した。また、log-rank検定を用いて、4治療群間の累積発現率及びASP2151各用量群とVACV群の累積発現率を比較した。	上記イベントまでの日数をKaplan-Meier法によりデータを要約した。また、Cox比例ハザード回帰分析により、群間のハザード比及びその両側95%信頼区間を算出した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

带状疱疹に対する有効性は、第II相試験（221試験）及び第III相試験（J01試験）の2試験で検討した。各試験の要約を示す。

2.7.3.2.1 第II相試験（221試験）

带状疱疹患者を対象に本剤3用量（400、200又は100 mgを1日1回7日間投与）の有効性及び安全性をVACV（1000 mgを1日3回7日間投与）と比較し、本剤の臨床推奨用量を選択することを目的とした。ランダム化された403例の被験者に本剤（400 mg群97例、200 mg群102例、100 mg群102例）又はVACV群（102例）が投与され、359例（400 mg群89例、200 mg群90例、100 mg群89例、VACV群91例）が治験を完了した（2.7.6.21）。このうち、データの信頼性が確保できない被験者107例（400 mg群29例、200 mg群22例、100 mg群27例、VACV群29例）は解析対象から除外した。

なお、これら被験者を除外しなかったときの有効性及び安全性の結果は、被験者を除外したときと同様であり、除外による有効性及び安全性の解析結果への影響は認められなかった。

(1) 有効性

主要評価項目である治験薬投与開始4日目の新皮疹形成停止率は、400 mg群が90.9%（60/66例）、200 mg群が85.5%（65/76例）及び100 mg群が87.7%（64/73例）であり、VACV群（87.3%、62/71例）との差の95%信頼下限は、本試験で定義した非劣性マージン-20%を上回ったことから、本剤各用量群のVACV群に対する非劣性が認められたと判断した。しかしながら、本剤各用量群とVACV群との差の95%信頼下限は0%を上回らなかったことから、本剤各用量群のVACV群に対する優越性は認められなかった。

各投与群の累積停止率の推移は類似していた（図 2.7.3-1）。Log-rank検定を用いた4治療群比較及び本剤各用量群とVACV群の比較では、累積停止率に有意な差はみられなかった（4群間： $P=0.9033$ 、400 mg： $P=0.6466$ 、200 mg： $P=0.5587$ 、100 mg： $P=0.5196$ ）。

副次評価項目である累積50%痂皮化率、累積完全痂皮化率、累積治癒率、累積ウイルス消失率及び累積疼痛消失率は、4治療群比較、本剤各用量群とVACV群の群間比較で有意な差はみられなかった。（表 2.7.3-5）。

PHN発症率は、400 mg群が3.0%（2/66例）、200 mg群が0%（0/76例）、100 mg群が2.7%（2/73例）、VACV群が0%（0/71例）であった。本剤とVACV群との差の95%信頼区間は、400 mg群で-1.11%～7.17%、200 mg群で0.00%～0.00%、100 mg群で-1.00%～6.48%であった。

図 2.7.3-1 第II相試験の新皮疹形成の累積停止率：Kaplan-Meier曲線（FAS）

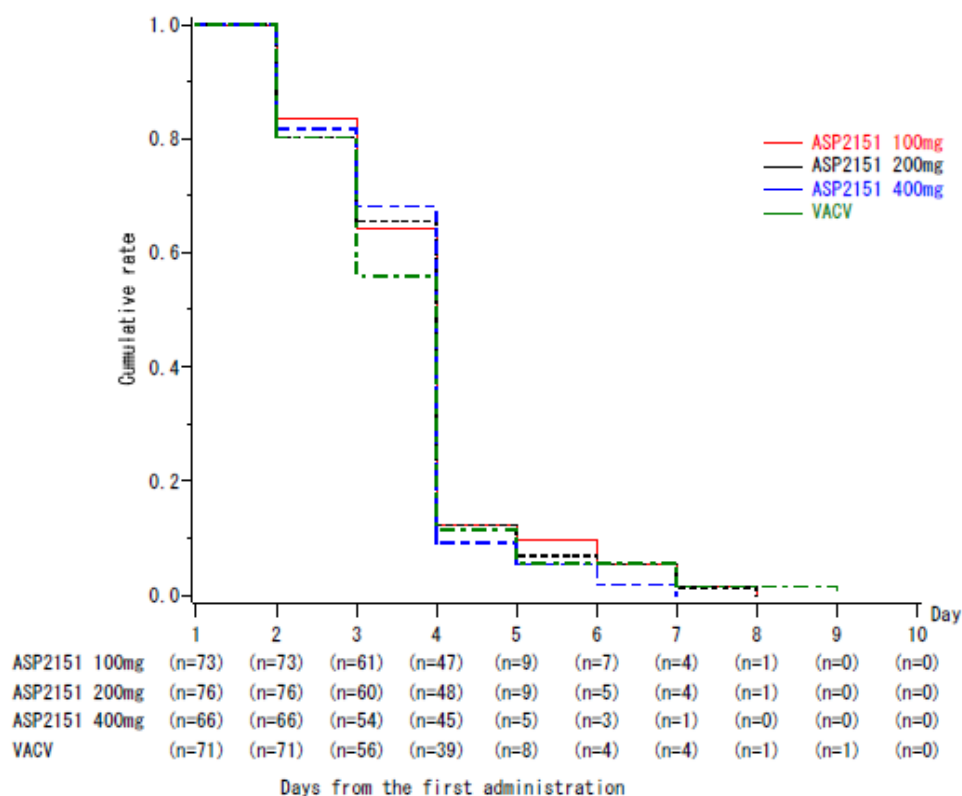


図2.7.6-81 から引用

表 2.7.3-5 第II相試験の副次評価項目の解析結果（P値：Log-rank検定）

副次評価項目	群間比較	χ^2	自由度	P値
累積50%痂皮化率	4投与群	0.5643	3	0.9046
	400 mg vs VACV	0.1012	1	0.7504
	200 mg vs VACV	0.5149	1	0.4730
	100 mg vs VACV	0.2358	1	0.6273
累積完全痂皮化率	4投与群	2.4498	3	0.4844
	400 mg vs VACV	1.0033	1	0.3165
	200 mg vs VACV	2.7799	1	0.0955
	100 mg vs VACV	0.3868	1	0.5340
累積治癒率	4投与群	4.2671	3	0.2340
	400 mg vs VACV	2.9783	1	0.0844
	200 mg vs VACV	0.7653	1	0.3817
	100 mg vs VACV	2.6197	1	0.1055
累積ウイルス消失率	4投与群	0.3251	3	0.9552
	400 mg vs VACV	0.0912	1	0.7627
	200 mg vs VACV	0.0241	1	0.8766
	100 mg vs VACV	0.0581	1	0.8095
累積疼痛消失率*	4投与群	0.4043	3	0.9394
	400 mg vs VACV	0.0089	1	0.9247
	200 mg vs VACV	0.5877	1	0.4433
	100 mg vs VACV	0.0560	1	0.8130

*：NRSが連続してすべて2以下

総括報告書（5.3.5.1.1）追加解析結果報告書Table 12.4.2.1-1、Table 12.4.2.2-1、Table 12.4.2.5-1、Table 12.4.2.6-1、Table 12.4.2.9-1、Table 12.4.2.10-1、Table 12.4.2.13-1、Table 12.4.2.14-1、Table 12.4.2.17-1及びTable 12.4.2.18-1から改変

(2) 安全性

安全性の解析は、296例（400 mg群：68例、200 mg群：80例、100 mg群：75例、VACV群：73例）を対象とした。治験期間中に発現した有害事象の割合は、400 mg群で57.4%（39/68例）、200 mg群で55.0%（44/80例）、100 mg群で60.0%（45/75例）、VACV群で58.9%（43/73例）であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、400 mg群で30.9%（21/68例）、200 mg群で25.0%（20/80例）、100 mg群で29.3%（22/75例）、VACV群で21.9%（16/73例）であった。

比較的良好にみられた有害事象（100 mg群、200 mg群又は400 mg群のいずれかの群で3%以上発現した有害事象）は、便秘、下痢、鼻咽頭炎、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、血中カリウム増加、血中尿酸増加、血中アルカリホスファターゼ増加、尿中 α 1ミクログロブリン増加、背部痛、接触性皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹及び蕁麻疹であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加及び尿中 α 1ミクログロブリン増加であった。

死亡は認められなかった。

治験期間中に重篤な有害事象は、3例みられた。内訳は、400 mg群でみられた虫垂炎が1例、100 mg群でみられた子宮癌及び胃癌の各1例であった。また、これらの事象以外に、治験期間中に200 mg群でみられた変形性脊椎炎の1例は、最終観察後に重篤な有害事象の定義を満たした。更に、100 mg群でみられた好中球数減少の1例は、治験責任医師より非重篤な有害事象として報告されたが、治験依頼者の判断で重篤な有害事象とした。これら重篤な有害事象（5例）は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬投与の中止に至った有害事象は、2例みられた。内訳は、400 mg群1例（接触性皮膚炎）及び100 mg群1例（好中球数減少）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.7.3.2.2 第III相試験（J01試験）

带状疱疹患者を対象に本剤2用量（200又は400 mgを1日1回7日間投与）の有効性及び安全性をVACV（1000 mgを1日3回7日間投与）と比較することを目的とした。ランダム化された751例の被験者の内、750例に本剤（400 mg群249例、200 mg群252例）又はVACV群（249例）が投与され、608例（400 mg群193例、200 mg群209例、VACV群206例）が治験を完了した（2.7.6.22）。

(1) 有効性

主要評価項目である治験薬投与開始4日目の新皮疹形成停止率は、400 mg群が81.1%（197/243例）、200 mg群が69.6%（172/247例）、VACV群が75.1%（184/245例）であった（表2.7.3-6）。

層別因子（年齢区分及び皮疹発現から投与開始までの時間の区分）により調整したMantel-Haenszel型の推定量を用いた400 mg群及びVACV群との差（95%信頼区間）は7.1%（-0.2%～14.4%）であり、200 mg群及びVACV群との差（95%信頼区間）は-4.3%（-12.0%～3.4%）であった。更に、400 mg群と200 mg群との差（95%信頼区間）は11.8%（4.4%～19.1%）であり、有意水準5%のもとで有意な差がみられた。

Farrington-Manning法をMantel-Haenszel型の調整に拡張した割合の差の検定を閉手順で行った結果、VACV群に対する400 mg群の非劣性は検証された（ $P < 0.0001$ ）。一方、VACV群

に対する200 mg群の非劣性は検証されなかった ($P = 0.0688$)。

本試験では、400 mg群と200 mg群と間で統計的に有意な差が認められたことから、有効な治療と有効性の低い治療（又は無効な治療）を区別できる分析感度はあったことが示唆された。

各投与群の累積新皮疹形成停止率の推移（図 2.7.3-2）は類似しており、新皮疹形成停止までの日数の中央値は、いずれの投与群も4日目であった。VACV群に対する400 mg群及び200 mg群のハザード比の95%信頼区間は、それぞれ0.88～1.28及び0.76～1.11であった。

完全痂皮化までの日数の中央値は、400 mg群が9日目、200 mg群及びVACV群が8日目であった。VACV群に対する400 mg群及び200 mg群のハザード比の95%信頼区間は、それぞれ0.82～1.20及び0.89～1.30であった。

治癒までの日数の中央値は、いずれの投与群も11日目であった。VACV群に対する400 mg群及び200 mg群のハザード比の95%信頼区間は、それぞれ0.84～1.23及び0.82～1.20であった。

疼痛消失までの日数の中央値は、400 mg群が10日目、200 mg群が9日目、VACV群が10日目であった。VACV群に対する400 mg群及び200 mg群のハザード比の95%信頼区間は、それぞれ0.87～1.30及び0.86～1.29であった。

ウイルス消失までの日数に関する解析では、ウイルス分離培養で一度でも「VZV陽性」となった被験者（400 mg群：107例、200 mg群：109例、VACV群：96例）を対象とし、ウイルス分離培養の最終実施日まで継続して「VZV陰性」を示した最初の日をウイルス消失日とした。

ウイルス分離培養の結果が「VZV陰性」に加え、病変部位が完全痂皮化又は治癒したためにウイルス検体が採取できないときもウイルス消失とした場合、ウイルス消失までの日数の中央値は、400 mg群が5日目、200 mg群が4日目、VACV群が4日目であった。VACV群に対する400 mg群及び200 mg群のハザード比の95%信頼区間は、それぞれ0.69～1.23及び0.85～1.52であった。

一方、ウイルス消失日をウイルス分離培養の結果のみで判定した場合、ウイルス消失までの日数の中央値は、いずれの投与群も4日目であった（表 2.7.3-7）。

PHNを認めた被験者の割合は、400 mg群が1.0%（2/193例）、200 mg群が1.9%（4/209例）、VACV群が1.0%（2/206例）であった。

表 2.7.3-6 第III相試験の治験薬投与開始4日目の新皮疹形成停止率（FAS）

治療群	新皮疹形成 停止率	VACV群との差 (%) ^a (95%信頼区間)	P値 ^b	200 mg群との差 (%) ^a (95%信頼区間)
400 mg群	81.1% (197/243例)	7.1 (-0.2, 14.4)	<0.0001	11.8 (4.4, 19.1)
200 mg群	69.6% (172/247例)	-4.3 (-12.0, 3.4)	0.0688	-
VACV群	75.1% (184/245例)	-	-	-

^a：層別因子で調整したMantel-Haenszel型の信頼区間^b：Farrington-Manning法をMantel-Haenszel型の調整に拡張した検定

表2.7.6-231から改変

図 2.7.3-2 第III相試験の新皮疹形成の累積停止率：Kaplan-Meier曲線（FAS）

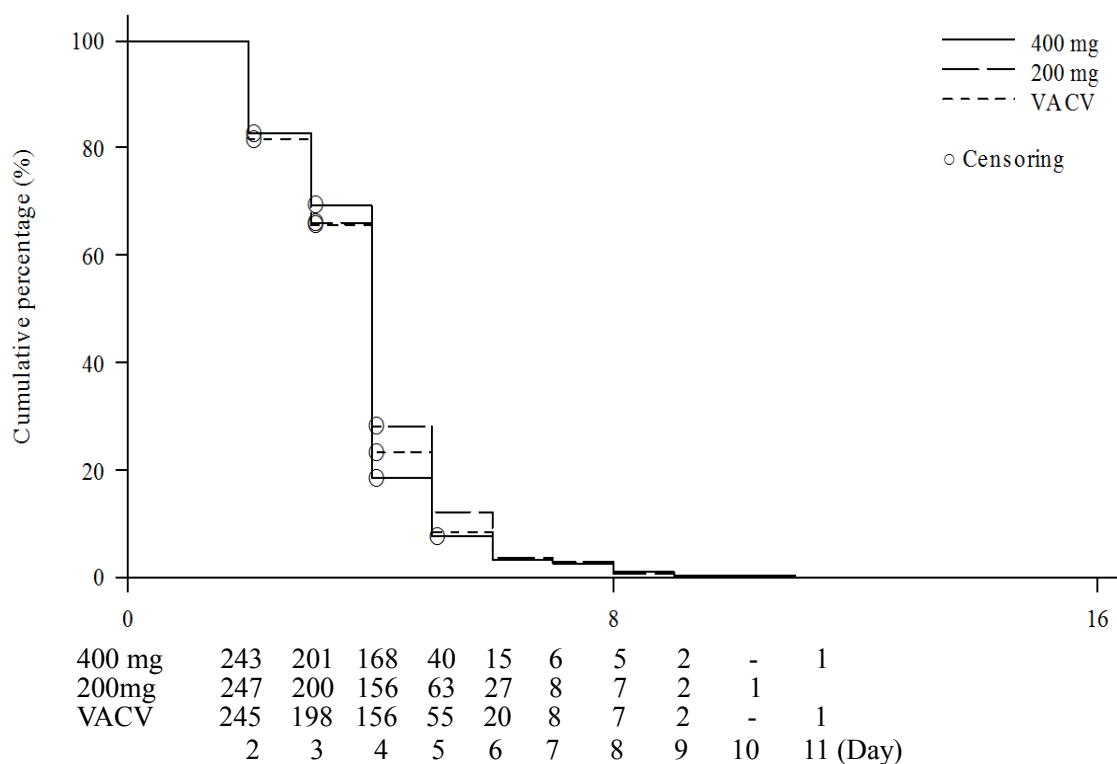


図2.7.6-88から引用

表 2.7.3-7 ウイルス消失日（ウイルス分離培養の結果のみで判定）

治療群	打ち切り 例数	ウイルス消失までの日数 ^a (日目)			ハザード比 ^b	
		25%点	50%点	75%点	点推定	95%信頼区間
400 mg群	13	2	4	4	0.99	0.73 - 1.34
200 mg群	20	3	4	5	0.77	0.56 - 1.04
VACV群	10	3	4	4	-	-

^a：Kaplan-Meier法、^b：Cox比例ハザード回帰分析

併合解析報告書（5.3.5.3-4）表2-1から改変

(2) 安全性

安全性の解析は、750例（400 mg群：249例、200 mg群：252例、VACV群：249例）を対象とした。治験期間中に発現した有害事象の割合は、400 mg群が46.6%（116/249例）、200 mg群が45.6%（115/252例）、VACV群が45.4%（113/249例）であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の割合は、400 mg群で10.0%（25/249例）、200 mg群で10.7%（27/252例）、VACV群で12.0%（30/249例）であった。

比較的良好にみられた有害事象（いずれかの治療群で2%以上発現した有害事象）は、鼻咽頭炎、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、フィブリン分解産物増加、 α 1ミクログロブリン増加、口内炎、尿中蛋白陽性、接触性皮膚炎、尿中ブドウ糖陽性、湿疹、下痢、頭痛及び毛包炎であった。

比較的良好にみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、フィブリン分解産物増加及び α 1ミクログロブリン増加であった。

死亡はみられなかった。

重篤な有害事象は、5例6件みられた。内訳は、400 mg群が1例（伝染性単核症）、200 mg群が1例（狭心症）、VACV群が3例（意識消失、塞栓性脳梗塞、肺の悪性新生物及び腱断裂）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬投与の中止に至った有害事象は、3例5件（200 mg群：1例2件、VACV群：2例3件）みられた。内訳は、頭痛及び悪心（200 mg群）、腹痛、肝機能異常及び脳症（VACV群）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

第II相試験（221試験）及び第III相試験（J01試験）では、帯状疱疹の好発年齢及び被験者の安全性を考慮して20歳以上80歳未満の患者を対象とした。すなわち、帯状疱疹は若年の免疫機能正常者で発現することは稀であることから、被験者の年齢下限を20歳とした。一方、加齢に伴って発現割合は増加し、50歳以降の発症割合は著明に増加することから、高齢被験者の安全性を考慮し、年齢上限を80歳未満とした。また、抗ヘルペスウイルス薬の点滴静注の適用となる重症の患者及び基礎疾患や免疫抑制剤等の療法の原因で免疫機能に極度の低下が認められる患者は除外した。

2.7.3.3.1.1 人口統計学的及び他の基準値の特性の比較

第II相試験（221試験）及び第III相試験（J01試験）の人口統計学的及び他の基準値の特性を表2.7.3-16に示した。

性別は、いずれの試験も女性が多く、第II相試験（221試験）では59.1%～65.8%、第III相試験（J01試験）では54.3%～59.6%であった。平均年齢は、それぞれ54.2～57.8歳及び52.0～53.0歳であり、65歳以上の被験者が占める割合は、それぞれ28.2%～40.9%及び27.3%～28.4%であった。身長（平均）は、それぞれ159.23～160.26 cm及び161.08～162.15 cm、体重（平均）はそれぞれ58.40～61.23 kg及び58.82～59.88 kgと、試験間及び治療群間で特筆すべき差異はみられなかった。

皮疹出現から初回投与までの時間は、第II相試験（221試験）ではいずれの治療群とも、48時間超から72時間以内が約半数を占め、次いで24時間超から48時間以内、24時間以内であった。第III相試験（J01試験）では、24時間超から48時間以内及び48時間超から72時間以内がほぼ同数で多かった。治療開始日の皮疹数（平均）は、第II相試験（221試験）では55.1～75.6個、第III相試験（J01

試験)では85.5～107.3個であり、病変部位は試験間及び治療群間で特筆すべき差異はみられなかった。

2.7.3.3.1.2 市販後に使用が予定される患者集団との差異

宮崎県で実施された带状疱疹の大規模疫学調査⁶⁾の結果、男性31,565人、女性44,224人と女性患者が多く、皮膚科を受診した带状疱疹患者を対象としたアンケート⁷⁾⁸⁾も同様の結果であった。年齢別患者数は、60-69歳が15,818人と最も多く、70-79歳が14,978人、50-59歳が13,377人であった。50歳未満の10歳区分の患者数は4,100～5,891人と50歳以上の年齢区分に比べて少なかった。

第II相試験(221試験)及び第III相試験(J01試験)の被験者は、いずれも女性の割合が大きく、市販後に使用が予定されている患者を反映していると考えた。一方、65歳以上の被験者の割合は、市販後の患者集団に比べて低いものの、全被験者の3分1を占めており、大きな乖離はないと考えた。

2.7.3.3.1.3 被験者の内訳

第II相試験(221試験)及び第III相試験(J01試験)の被験者の内訳を表 2.7.3-17に示した。

第II相試験(221試験)では、403例(400 mg群：97例、200 mg群：102例、100 mg群：102例、VACV群：102例)がランダム化され、治験薬が投与された。359例(400 mg群：89例、200 mg群：90例、100 mg群：89例、VACV群：91例)が治験を完了し、44例(400 mg群：8例、200 mg群：12例、100 mg群：13例、VACV群：11例)が治験途中で中止となった。

第III相試験(J01試験)では、751例(400 mg群：250例、200 mg群：252例、VACV群：249例)がランダム化され、750例(400 mg群：249例、200 mg群：252例、VACV群：249例)に治験薬が投与された。608例(400 mg群：193例、200 mg群：209例、VACV群：206例)が治験を完了し、142例(400 mg群：56例、200 mg群：43例、VACV群：43例)が治験途中で中止となった。

治験途中で中止された被験者の割合は、第III相試験(J01試験)(18.9%、142/751例)が第II相試験(221試験)(10.9%、44/403例)に比べて高かった。

第III相試験(J01試験)の中止理由のうち、被験者数が最も多かったのは、血小板数が基準値未満であった。その理由は、第III相試験(J01試験)のみで血小板数の基準値未満となった場合は中止する規定を新たに設けたことによるものと推察された。しかし、第III相試験(J01試験)の中では、400 mg群とVACV群で中止した被験者の割合とその理由ごとの被験者の割合に違いは認められなかった。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

带状疱疹に対する有効性は、第II相試験(221試験)及び第III相試験(J01試験)の結果を比較した。

2.7.3.3.2.1 主要評価項目：投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合

第II相試験(221試験)及び第III相試験(J01試験)の結果を表 2.7.3-8に示した。

第II相試験(221試験)では、本剤とVACV群の差の95%信頼区間に基づき、非劣性を判断した。本剤各用量群とVACV群との差の95%信頼下限は、本試験で定義した非劣性マージン-20%を上回ったことから、VACV群に対する非劣性が認められたと判断した。

第III相試験(J01試験)では、Farrington-Manning法をMantel-Haenzel型の調整に拡張した検定を

用いてVACV群に対する本剤の非劣性を閉手順で検証した。VACV群に対する400 mg群の片側 P 値は、 $P < 0.0001$ と0.025よりも小さな値を示し、非劣性は検証できたと判断した。次いで、VACV群に対する200 mg群の片側 P 値は、 $P = 0.0688$ と0.025よりも大きな値を示し、非劣性は検証できなかった。

VACV群及び400 mg群の差の95%信頼区間は、第II相試験（221試験）では-5.85%～14.51%、第III相試験（J01試験）では-0.2%～14.4%であった。また、VACV群及び200 mg群の差の95%信頼区間は、それぞれ-13.16%～9.39%及び-12.0%～3.4%であった。

表 2.7.3-8 投与開始4日目間までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合 (FAS)

治療群	新皮疹形成停止の割合	VACV群との差 ^a （95%信頼区間）		P値 ^b
第II相試験（221試験）				
400 mg群	90.9% (60/66例)	-	(-5.85, 14.51)	-
200 mg群	85.5% (65/76例)	-	(-13.16, 9.39)	-
100 mg群	87.7% (64/73例)	-	(-10.86, 10.70)	-
VACV群	87.3% (62/71例)	-	-	-
第III相試験（J01試験）				
400 mg群	81.1% (197/243例)	7.1	(-0.2, 14.4)	< 0.0001
200 mg群	69.6% (172/247例)	-4.3	(-12.0, 3.4)	0.0688
VACV群	75.1% (184/245例)	-	-	-

a : 層別因子により調整したMantel-Haenszel型の推定量。

b : Farrington-Manning法 (Method3) をMantel-Haenszel法の調整に拡張した検定

表2.7.6-209及び表2.7.6-231から改変

2.7.3.3.2.2 副次評価項目

(1) 各イベントまでの日数

Kaplan-Meier曲線から求めた新皮疹形成停止、完全痂皮化、治癒、ウイルス消失及び疼痛消失までの日数の中央値及び四分位点を表 2.7.3-9に示した。

新皮疹形成停止までの日数の中央値は、試験間及び投与群間で差はみられなかった。

完全痂皮化までの日数の中央値は、第II相試験 (221試験) では投与群間で差はみられず、第III相試験 (J01試験) では400 mg群が他群より1日遅かった。

治癒までの日数の中央値は、第II相試験 (221試験) では400 mg群及び200 mg群がVACV群より1日遅く、第III相試験 (J01試験) では投与群間で差はみられなかった。

ウイルス消失までの日数の中央値は、第II相試験 (221試験) ではウイルス消失の定義にかかわらず、投与群間で差はみられなかった。第III相試験 (J01試験) では、ウイルス分離培養の結果のみと定義した場合、投与群間で差はみられなかった。

疼痛消失までの日数の中央値は、第II相試験 (221試験) では400 mg群が7日、VACV群が8日、200 mg群が9日とそれぞれ1日の差がみられたが、第III相試験 (J01試験) では200 mg群が9日で、400 mg群及びVACV群は10日であった。

表 2.7.3-9 各イベントまでの日数（中央値及び四分位点）（FAS）

		400 mg群	200 mg群	VACV群
新皮疹形成停止	第II相試験（221試験）	4 (3, 4)	4 (3, 4)	4 (3, 4)
	第III相試験（J01試験）	4 (3, 4)	4 (3, 5)	4 (3, 4)
完全痂皮化	第II相試験（221試験）	8 (7, 10)	8 (7, 11)	8 (6, 9)
	第III相試験（J01試験）	9 (7, 11)	8 (6, 11)	8 (7, 11)
治癒	第II相試験（221試験）	12 (10, 17)	12 (9, 16)	11 (9, 15)
	第III相試験（J01試験）	11 (8, 15)	11 (8, 15)	11 (8, 16)
ウイルス消失 ^a	第II相試験（221試験）	4 (3, >13)	4 (2, >13)	4 (2, >13)
	第III相試験（J01試験）	5 (4, 10)	4 (4, 8)	4 (3, 9)
ウイルス消失 ^b	第II相試験（221試験）	4 (3, 8)	4 (3, >13)	4 (3, >13)
	第III相試験（J01試験）	4 (2, 4)	4 (3, 5)	4 (3, 4)
疼痛消失	第II相試験（221試験）	7 (4, 13)	9 (4, 15)	8 (3, 13)
	第III相試験（J01試験）	10 (5, 19)	9 (5, 19)	10 (5, 19)

併合解析報告書（5.3.5.3-9）の表13から引用 中央値（25%点、75%点）、単位：日目

^a：ウイルス分離培養の結果が陰性に加え、病変部位が完全痂皮化又は治癒したために
ウイルス検体が採取できない場合^b：ウイルス分離培養の結果が陰性の場合

(2) PHNの発症割合

第II相試験（221試験）の結果、PHNを認めた被験者は、400 mg群が3.0%（2/66例）、200 mg群が0%（0/76例）、100 mg群が2.7%（2/73例）、VACV群が0%（0/71例）であった。第III相試験（J01試験）では、400 mg群が1.0%（2/193例）、200 mg群が1.9%（4/209例）、VACV群が1.0%（2/206例）であった。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

部分集団における結果の比較は、第II相試験（221試験）及び第III相試験（J01試験）を対象に試験ごとに行った。

性別、年齢区分、皮疹発現から投与開始までの時間は両試験で比較し、年齢区分別及び皮疹発現から投与開始までの時間別は、第III相試験（J01試験）のみ比較した。

本項での比較のために、第II相試験（221試験）のデータを用いて、性別ごと及び年齢区分を65歳で区分して追加解析した。

(1) 性別

投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合を、男女別に二分して集計した（表 2.7.3-10）。

400 mg群の新皮疹形成停止率は、第II相試験（221試験）及び第III相試験（J01試験）とも、男女間で差はみられなかった。200 mg群では、両試験ともに男性が高い値を示した。VACV群では、第II相試験（221試験）では女性で高い値を示し、第III相試験（J01試験）では男性で高い値を示した。

表 2.7.3-10 男女別の投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合 (FAS)

第II相試験（221試験）			第III相試験（J01試験）	
	性別	新皮疹形成停止	新皮疹形成停止	VACV 群との差
400 mg群	男性	92.6% (25/27例)	79.8% (79/99例)	-1.0 (-12.1, 10.1)
	女性	89.7% (35/39例)	81.9% (118/144例)	10.7 (1.0, 20.5)
200 mg群	男性	90.0% (27/30例)	77.9% (88/113例)	-2.9 (-13.9, 8.0)
	女性	82.6% (38/46例)	62.7% (84/134例)	-8.5 (-19.6, 2.5)
VACV群	男性	84.6% (22/26例)	80.8% (80/99例)	-
	女性	88.9% (40/45例)	71.2% (104/146例)	-

併合解析報告書 (5.3.5.3-9) 表12及び表2.7.6-237から改変

(2) 年齢区分

投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合を、65歳未満及び65歳以上に二分して集計した (表 2.7.3-11)。

400 mg群の新皮疹形成停止率は、第II相試験 (221試験) 及び第III相試験 (J01試験) とともに、低年齢の区分で高い値を示した。200 mg群の新皮疹形成停止率は、第II相試験 (221試験) では年齢区分での差はみられなかったが、第III相試験 (J01試験) では低年齢の区分で高い値を示した。VACV群の新皮疹形成停止率は、第II相試験 (221試験) 及び第III相試験 (J01試験) とともに、年齢区分での差はみられなかった。

表 2.7.3-11 年齢区分別の投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合 (FAS)

第II相試験（221試験）			第III相試験（J01試験）	
	年齢区分	新皮疹形成停止	新皮疹形成停止	VACV 群との差
400 mg群	65歳未満	97.4% (38/39例)	86.2% (150/174例)	10.4 (2.2, 18.6)
	65歳以上	81.5% (22/27例)	68.1% (47/69例)	-5.0 (-20.3, 10.3)
200 mg群	65歳未満	86.5% (45/52例)	74.2% (132/178例)	-1.7 (-10.7, 7.3)
	65歳以上	83.3% (20/24例)	58.0% (40/69例)	-15.2 (-31.2, 0.8)
VACV群	65歳未満	88.2% (45/51例)	75.8% (135/178例)	-
	65歳以上	85.0% (17/20例)	73.1% (49/67例)	-

併合解析報告書 (5.3.5.3-9) 表12及び表2.7.6-237から改変

(3) 皮疹発現から投与開始までの時間別

第II相試験 (221試験) 及び第III相試験 (J01試験) を対象に、投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合を皮疹発現から投与開始までの時間別に集計した (表 2.7.3-12)。

皮疹発現から投与開始までの時間は、24時間以内、24時間超48時間以内、48時間超の3つに区分した。

第III相試験では、24時間以内の新皮疹形成停止の割合は、いずれの投与群も24時間超48時間以内及び48時間超に比べて低かった。400 mg群及び200 mg群では24時間超48時間以内及び48時間超の新皮疹形成停止の割合は同程度であったが、VACV群では48時間超の新皮疹形成停止の割合は、24時間超48時間以内に比べて高かった。

第II相試験 (221試験) では、24時間以内の被験者数がいずれの投与群も10名以下のため、24時間超48時間以内及び48時間超の新皮疹形成停止の割合を比較した。400 mg群及び

VACV群は、48時間超の新皮疹形成停止の割合が高く、200 mg群は皮疹発現から投与開始までの時間による差はみられなかった。

表 2.7.3-12 投与開始時間別の投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合 (FAS)

時間区分	第II相試験 (221試験)		第III相試験 (J01試験)	
	新皮疹形成停止	新皮疹形成停止	VACV 群との差	
400 mg群	≤ 24 h	83.3% (5/6例)	75.0% (42/56例)	21.7 (3.0, 40.3)
	24 h<≤ 48 h	87.0% (20/23例)	82.7% (81/98例)	6.8 (-4.7, 18.4)
	48 h<	94.6% (35/37例)	83.1% (74/89)	-0.3 (-10.8, 10.1)
200 mg群	≤ 24 h	71.4% (5/7例)	50.9% (27/53例)	-2.4 (-22.2, 17.5)
	24 h<≤ 48 h	86.7% (26/30例)	72.8% (67/92例)	-3.0 (-15.7, 9.7)
	48 h<	87.2% (34/39例)	76.5% (78/102例)	-7.0 (-17.8, 3.8)
VACV群	≤ 24 h	90.0% (9/10例)	53.3% (24/45例)	-
	24 h<≤ 48 h	80.8% (21/26例)	75.8% (69/91例)	-
	48 h<	91.4% (32/35例)	83.5% (91/109例)	-

表2.7.6-213及び表2.7.6-237から改変

(4) 年齢区分別及び皮疹発現から投与開始までの時間別

第III相試験 (J01試験) を対象に、投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合を年齢区分別及び皮疹発現から投与開始までの時間別に集計した (表 2.7.3-13)。

65歳未満の被験者を対象に皮疹発現から投与開始までの時間別に集計した結果、400 mg群では24時間以内と48時間超72時間以内の差が10%未満と小さかったが、VACV群では約40%の差がみられ、皮疹発現から投与開始前の時間による影響が大きかった。65歳以上の被験者でも同様の傾向を示した。

皮疹発現から投与開始までの時間が24時間以内の被験者を対象に年齢区分別に集計した結果、400 mg群では65歳未満の区分が高値を示し、VACV群では65歳以上の区分が高値であった。一方、24時間超48時間以内及び48時間超72時間以内の被験者では、いずれの投与群も65歳未満で高値を示した。

表 2.7.3-13 年齢区分別及び投与開始時間区分別の投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合（第III相試験、FAS）

新皮疹形成停止			
	時間区分	65歳未満	65歳以上
400 mg群	≤ 24 h	82.1% (32/39例)	58.8% (10/17例)
	24 h< ≤ 48 h	84.5% (60/71例)	77.8% (21/27例)
	48 h< ≤ 72 h	90.6% (58/64例)	64.0% (16/25例)
200 mg群	≤ 24 h	56.4% (22/39例)	35.7% (5/14例)
	24 h< ≤ 48 h	75.0% (51/68例)	66.7% (16/24例)
	48 h< ≤ 72 h	83.1% (59/71例)	61.3% (19/31例)
VACV群	≤ 24 h	46.4% (13/28例)	64.7% (11/17例)
	24 h< ≤ 48 h	77.1% (54/70例)	71.4% (15/21例)
	48 h< ≤ 72 h	85.0% (68/80例)	79.3% (23/29例)
VACV群との差（95%信頼区間）*			
	時間区分	65歳未満	65歳以上
400 mg群	≤ 24 h	35.6 (12.8, 58.4)	-5.9 (-38.6, 26.8)
	24 h< ≤ 48 h	7.4 (-5.6, 20.4)	6.3 (-18.3, 31.0)
	48 h< ≤ 72 h	5.6 (-5.2, 16.5)	-15.3 (-39.3, 8.6)
200 mg群	≤ 24 h	10.0 (-14.3, 34.2)	-29.0 (-64.3, 6.4)
	24 h< ≤ 48 h	-2.1 (-16.4, 12.1)	-4.8 (-31.9, 22.4)
	48 h< ≤ 72 h	-1.9 (-13.6, 9.8)	-18.0 (-41.2, 5.2)

表2.7.6-238から改変

* : Farrington-Manning法

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 推奨用法・用量

国内帯状疱疹患者に対する推奨用法・用量は、「通常、成人にはアメナメビルとして400 mgを1日1回経口投与する」とした。

2.7.3.4.2 推奨用法・用量の設定根拠

(1) 帯状疱疹に対する推奨用量の設定根拠

第III相試験（J01試験）の結果から、本剤の推奨用量は400 mgを1日1回とした。

第III相試験（J01試験）では、本剤400 mg又は200 mgを1日1回、VACV1000 mgを1日3回、経口投与し、投与開始4日目までに新皮疹形成停止が認められた被験者の割合を比較した。

その結果、VACVと本剤400 mgとの間で非劣性は検証されたが、VACVと本剤200 mgの間では非劣性は検証されなかった。また、400 mgと200 mgの差の推定値（95%信頼区間）は、11.8%（4.4%, 19.1%）であり、用量間で有意な差がみられた。更には、新皮疹形成停止、完全痂皮化、治癒、ウイルス消失及び疼痛消失までの日数並びにPHNの発現割合は、VACVと本剤400 mgで同様の値を示したことから、本剤の推奨用量は、400 mgを1日1回と考えた。

(2) 投与時期（食後）

外国の健康成人を対象とした薬物動態試験の結果、本薬の吸収量は、空腹時投与に比べて食後投与で増加した（2.7.1.3.2）。そこで、第II相試験（221試験）及び第III相試験（J01試験）は、食後投与の条件下で実施したところ、本剤400 mgの有効性及び安全性が確認でき

たことから、本剤の推奨投与時期は食後と考えた。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

带状疱疹に対する投与期間は、7日間を想定しており、带状疱疹の再発頻度も低いことから、効果の維持・耐薬性に関する検討は実施していない。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3-14 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の主な選択基準及び除外基準

	第II相試験（221試験）	第III相試験（J01試験）
選択基準	同意取得日の年齢が20歳以上80歳未満の患者	年齢：20歳以上80歳未満（同意取得時の年齢）
	帯状疱疹による皮疹を認め、皮疹発現後72時間以内に治験薬の服用が可能な患者	帯状疱疹による皮疹を認め、皮疹発現後72時間以内に治験薬の投与開始が可能な患者
	治験実施計画書に定められた観察及び評価を行うことが可能と考えられる患者	
	本人から文書同意が得られた患者	
除外基準	経口の抗ウイルス薬では十分な効果が期待できない患者	経口の抗ウイルス薬では十分な効果が期待できない患者
	基礎疾患や免疫抑制剤等の薬物療法又は放射線療法が原因で免疫機能の極度な低下が認められる患者	免疫機能の極度な低下が認められる患者（免疫抑制剤等の薬物療法又は放射線療法による免疫低下が認められる患者等）
	重篤な基礎疾患を有する患者（医薬品等の副作用の重篤度分類基準におけるグレード3相当）	重篤な合併症を有する患者
	文書同意取得時前2週（14日）間以内の臨床検査において下記の基準に該当することが判明している患者 ・AST（GOT）、ALT（GPT）のいずれかが100 IU/L以上 ・血清クレアチニンが1.5 mg/dL以上	同意取得日前14日以内の臨床検査において下記の基準に該当することが判明している患者 ・AST、ALTのいずれかが基準値上限の2.5倍以上 ・血小板数が基準値未満 ・血清CREが1.5 mg/dL以上 ・Ccrが50 mL/min未満
	悪性腫瘍の合併又は5年以内に既往のある患者	悪性腫瘍の合併又は同意取得日前5年以内に既往のある患者
		自己免疫疾患の診断を受けている患者
		骨髄機能抑制が認められる患者
		徐脈（脈拍数が40回/分未満）の患者
		QT延長症候群の患者
		450 ms以上のQT間隔が繰り返し認められる患者（3回測定した結果、450 ms以上のQT間隔が複数回認められる患者）
		代謝障害（甲状腺機能低下症、糖尿病、神経性食欲不振症）の患者
		器質的心疾患のある患者

表 2.7.3-14 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の主な選択基準（続き）

	第II相試験（221試験）	第III相試験（J01試験）
除外基準		うっ血性心不全の患者
		電解質異常（低カリウム血症、低カルシウム血症）の患者
		QT延長をきたす恐れのある薬剤*を服用中（局所使用は可）の患者 *抗不整脈薬（I群、III群）、フェノチアジン系向精神薬、三環系抗うつ薬、エリスロマイシン、アマンタジン、H ₂ 受容体拮抗薬、プロブコール
		Torsades de pointes、心室性頻脈、心室細動及び心室粗動、失神又はてんかん発作の合併又は既往のある患者
	文書同意取得時前2週（14日）間以内に抗ウイルス薬（インターフェロン、抗インフルエンザ薬、抗HIV 薬等も含む）又は免疫グロブリン製剤を使用した患者	同意取得日前14日以内に抗ウイルス薬（抗インフルエンザ薬は除く）又は免疫グロブリン製剤を使用した患者
	帯状疱疹の主病変部位に明らかな痂皮形成が観察される患者（ただし、病変部位の一部にごく少数の痂皮形成が観察される患者は組み入れ可とする）	帯状疱疹の主病変に明らかな痂皮形成が観察される患者（ただし、病変部位の一部にごく少数の痂皮形成が観察される患者は組み入れ可とする）
	帯状疱疹の病変部位に他の皮膚疾患を認め、被験部位の評価を適切に行うことが出来ないと考えられる患者	病変部位の評価を適切に行うことが出来ないと考えられる患者（帯状疱疹の病変部位に治験の評価を困難とさせる他の皮膚疾患を認める患者等）
	帯状疱疹の既往のある患者	帯状疱疹の既往のある患者
	過去20年以内に水痘ワクチンの接種を受けた患者	同意取得日前20年以内に水痘ワクチンの接種を受けた患者、又は帯状疱疹ワクチンの治験に参加した経験がある患者
	AIDS患者及びHIVに感染している患者	AIDS患者又はHIVに感染している患者
	重篤な薬物過敏症の既往又はACV、VACVに対する薬物過敏症の既往のある患者	ACV、VACVに対する薬物過敏症の既往又は重篤な薬物過敏症の既往のある患者
	妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者又は治験期間中に妊娠を希望する患者。ベースライン観察時の妊娠検査の結果等により妊娠の可能性が否定できない患者	妊娠している又は妊娠検査の結果等より妊娠の可能性が否定できない女性患者、授乳中の女性患者、治験期間中に妊娠を希望する又は医師の指導に基づく適切な方法で避妊を行う意思のない女性患者
		過去にASP2151の治験に参加した患者、又は現在参加している患者
	他の治験又は製造販売後臨床試験に参加している患者、又は文書同意取得時前12週（84日）間以内に他の治験又は製造販売後臨床試験に参加した経験のある患者	同意取得日前12週（84日）以内に、他の医療用医薬品・医療機器の治験又は製造販売後臨床試験に参加した経験のある患者、又は現在参加している患者
	その他、治験責任医師／治験分担医師が不適格と判断した患者	その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適格と判断した患者

表 2.7.3-15 臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験番号	試験施設数 場所	試験開始日 登録状況日付 総登録数/ 登録目標数	デザイン 対照の種類	被験薬、 比較対照薬 投与量 投与経路 投与方法	試験の目的	登録時/完了時 の群別被験者数	試験期間	男性/女性 ^a 年齢の中央値 (範囲)	診断 選択基準	主たるエンドポ イント
15L-CL-221	53施設 日本	2007年11月 2008年9月完了 403/400	ランダム化 二重盲検 並行群間 実薬対照	被験薬：400 mg 経口 1日1回	有効性と安全性	97/89	投与：7日間 投与後観察期間 85日間	28/40 61(20 - 79)	带状疱疹による皮疹を 認め、皮疹発現後72 時 間以内に治験薬の服用 が可能な患者	投与開始4日目 までに新皮疹形 成停止が認めら れた被験者の割 合
				被験薬：200 mg 経口 1日1回		102/90		31/49 58(20 - 78)		
				被験薬：100 mg 経口 1日1回		102/89		26/49 57(20 - 79)		
				VACV：1000 mg 経口 1日3回		102/91		26/47 58(21 - 79)		
M522101-J01	106施設 日本	2013年9月 2015年7月完了 751/750	ランダム化 二重盲検 並行群間 実薬対照	被験薬：400 mg 経口 1日1回	有効性と安全性	250/193	投与：7日間 投与後観察期間 22日間 疼痛評価期間 63日間	102/147 55(20 - 78)	带状疱疹による皮疹を 認め、皮疹発現後72時 間以内に治験薬の投与 開始が可能な患者	投与開始4日目 までに新皮疹形 成停止が認めら れた被験者の割 合
				被験薬：200 mg 経口 1日1回		252/209		115/137 55.5(20 - 78)		
				VACV：1000 mg 経口 1日3回		249/206		101/148 54(20 - 79)		
M522101-J11	62施設 日本	2013年9月 2015年4月完了 468/453	ランダム化 二重盲検 並行群間 プラセボ対照	被験薬：200 mg 経口 1日1回	有効性と安全性	311/278	投与：5日間 投与後観察期間 24日間	88/221 38(20 - 79)	皮疹発現後48時間以内 に治験薬の投与開始が 可能な口唇・顔面ヘル ペス患者又は再発型性 ヘルペス患者	投与開始8日目 までに治癒が認 められた被験者 の割合
				プラセボ 経口 1日1回		157/140		47/110 40(20 - 79)		
M522101-J12	50施設 日本	2014年1月 2015年8月完了 275/250	非対照	被験薬：200 mg 経口 1日1回	有効性と安全性	275/241 ^b	投与：5日間 投与後観察期間 24日間 再発の確認：最 長52週間	108/163 38(16 - 75)	皮疹発現後48時間以内 に治験薬の投与開始が 可能な再発型口唇・顔 面ヘルペス患者、再発 型性ヘルペス患者又は カボジ水痘様発疹患者	投与開始8日目 までに治癒が認 められた被験者 の割合

^a：安全性解析対象集団の男女別被験者数及び年齢の中央値（範囲）^b：登録時/初回治療期の完了時の被験者数、

表 2.7.3-15 臨床的有効性及び安全性試験の要約（続き）

試験番号	試験施設数 場所	試験開始日 登録状況日付 総登録数/ 登録目標数	デザイン 対象の種類	被験薬、 比較対照薬 投与量 投与経路 投与方法	試験の目的	登録時/完了時 の群別被験者数	試験期間	男性/女性 年齢の中央値 (範囲)	診断 選択基準	主たるエンドポ イント
15L-CL-101	26施設 米国	2007年6月 2008年8月完了 695/650	ランダム化 二重盲検 並行群間 実薬・プラセ ボ対照	被験薬：400 mg 経口 1日1回	有効性と安全性	76/74 ^c (118) ^d	投与：3日間 被験薬1200 mg 投与：1日	26/50 ^e 38.83(18-70) ^f	過去12カ月間に4回以 上、性器ヘルペスを認 めた患者	病変（無症候性 病変を除く）が 治癒するまでの 時間
				被験薬：200 mg 経口 1日1回		75/71 ^c (120) ^d		22/53 ^e 39.72(19-70) ^f		
				被験薬：100 mg 経口 1日1回		84/78 ^c (116) ^d		23/61 ^e 39.77(19-75) ^f		
				被験薬：1200 mg 経口 1日1回		64/62 ^c (115) ^d		15/49 ^e 38.94(20-64) ^f		
				VACV：500 mg 経口 1日2回		67/62 ^c (111) ^d		22/45 ^e 40.19(19-68) ^f		

^c：薬剤投与例/完了例、^d：ランダム化された被験者、^e：薬剤投与例の男女、^f：薬剤投与例の平均（範囲）

表 2.7.3-16 人口統計学的及び他の基準値の特性（带状疱疹患者）

項目		第II相試験（221試験）					第III相試験（J01試験）			
		400 mg群 66	200 mg群 76	100 mg群 73	VACV群 71	全体 286	400 mg群 243	200 mg群 247	VACV群 245	全体 735
性別	男性	27 (40.9)	30 (39.5)	25 (34.2)	26 (36.6)	108 (37.8)	99 (40.7)	113 (45.7)	99 (40.4)	311 (42.3)
	女性	39 (59.1)	46 (60.5)	48 (65.8)	45 (63.4)	178 (62.2)	144 (59.3)	134 (54.3)	146 (59.6)	424 (57.7)
年齢（歳）	20歳以上30歳未満	3 (4.5)	5 (6.6)	5 (6.8)	7 (9.9)	20 (7.0)	31 (12.8)	35 (14.2)	22 (9.0)	88 (12.0)
	30歳以上40歳未満	8 (12.1)	4 (5.3)	9 (12.3)	9 (12.7)	30 (10.5)	29 (11.9)	33 (13.4)	40 (16.3)	102 (13.9)
	40歳以上50歳未満	6 (9.1)	12 (15.8)	11 (15.1)	7 (9.9)	36 (12.6)	28 (11.5)	32 (13.0)	33 (13.5)	93 (12.7)
	50歳以上60歳未満	14 (21.2)	22 (28.9)	16 (21.9)	17 (23.9)	69 (24.1)	48 (19.8)	43 (17.4)	54 (22.0)	145 (19.7)
	60歳以上	35 (53.0)	33 (43.4)	32 (43.8)	31 (43.7)	131 (45.8)	107 (44.0)	104 (42.1)	96 (39.2)	307 (41.8)
	65歳未満	39 (59.1)	52 (68.4)	49 (67.1)	51 (71.8)	191 (66.8)	174 (71.6)	178 (72.1)	178 (72.7)	530 (72.1)
	65歳以上	27 (40.9)	24 (31.6)	24 (32.9)	20 (28.2)	95 (33.2)	69 (28.4)	69 (27.9)	67 (27.3)	205 (27.9)
	平均値（標準偏差）	57.8 (15.35)	56.4 (14.02)	55.0 (15.20)	54.2 (15.42)	-	53.0 (16.2)	52.0 (16.3)	52.2 (15.8)	-
	最小値, 最大値	20, 79	20, 78	20, 79	21, 79	-	20, 78	20, 78	20, 79	-
身長（cm）	平均値（標準偏差）	159.23 (9.171)	159.69 (9.759)	160.26 (7.917)	159.45 (7.896)	-	161.53 (9.31)	162.15 (9.18)	161.08 (9.01)	-
	最小値, 最大値	142.0, 183.0	137.0, 182.0	141.7, 181.0	144.0, 175.8	-	140.0, 190.0	140.0, 188.0	136.0, 184.0	-
体重（kg）	平均値（標準偏差）	58.52 (9.711)	58.40 (9.615)	58.51 (13.551)	61.23 (10.249)	-	58.86 (11.79)	59.88 (11.47)	58.82 (12.39)	-
	最小値, 最大値	38.0, 89.0	39.0, 80.2	39.0, 102.0	39.0, 88.2	-	28.0, 100.0	37.0, 103.0	36.5, 116.8	-
皮疹出現～ 初回投与 （時間）	≤ 24時間	6 (9.1)	7 (9.2)	11 (15.1)	10 (14.1)	34 (11.9)	56 (23.0)	53 (21.5)	45 (18.4)	154 (21.0)
	> 24時間, ≤ 48時間	23 (34.8)	30 (39.5)	24 (32.9)	26 (36.6)	103 (36.0)	98 (40.3)	92 (37.2)	91 (37.1)	281 (38.2)
	> 48時間, ≤ 72時間	37 (56.1)	38 (50.0)	37 (50.7)	35 (49.3)	147 (51.4)	89 (36.6)	102 (41.3)	109 (44.5)	300 (40.8)
原疾患の 病変部位 ^a	頭部顔面	9 (13.6)	6 (7.9)	16 (21.9)	14 (19.7)	45 (15.7)	42 (17.3)	52 (21.1)	32 (13.1)	126 (17.1)
	頸部	5 (7.6)	6 (7.9)	3 (4.1)	5 (7.0)	19 (6.6)	20 (8.2)	20 (8.1)	20 (8.2)	60 (8.2)
	上肢	8 (12.1)	7 (9.2)	11 (15.1)	5 (7.0)	31 (10.8)	29 (11.9)	25 (10.1)	29 (11.8)	83 (11.3)
	胸背部	20 (30.3)	26 (34.2)	23 (31.5)	23 (32.4)	92 (32.2)	78 (32.1)	70 (28.3)	85 (34.7)	233 (31.7)
	腹背部	24 (36.4)	28 (36.8)	23 (31.5)	18 (25.4)	93 (32.5)	88 (36.2)	69 (27.9)	86 (35.1)	243 (33.1)
	下肢	8 (12.1)	11 (14.5)	5 (6.8)	9 (12.7)	33 (11.5)	19 (7.8)	40 (16.2)	34 (13.9)	93 (12.7)
	臀部	7 (10.6)	4 (5.3)	4 (5.5)	7 (9.9)	22 (7.7)	15 (6.2)	27 (10.9)	21 (8.6)	63 (8.6)
治療開始日の 皮疹数	平均値（標準偏差）	75.6 (102.10)	64.1 (75.65)	68.8 (107.05)	55.1 (71.60)	-	85.5 (115.5)	88.0 (145.6)	107.3 (183.0)	-
	最小値, 最大値	5, 628	2, 405	2, 582	2, 329	-	1, 1070	3, 1450	2, 1400	-

a：罹患部位が2箇所以上の場合は、該当する部位を複数選択

併合解析報告書(5.3.5.3-9)表1並びに表2.7.6-206、表2.7.6-207及び表2.7.6-230から改変

表 2.7.3-17 被験者の内訳（帯状疱疹患者を対象とした臨床試験）

	第II相試験（221試験）				第III相試験（J01試験）		
	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	VACV群
ランダム化	97	102	102	102	250	252	249
有効性解析対象（FAS）	66	76	73	71	243	247	245
有効性解析対象除外	31	26	29	31	7	5	4
治験完了 ^a	89	90	89	91	193	209	206
中止 ^a	8	12	13	11	57 ^d	43	43
選択基準違反又は除外基準に抵触	0	1	1	1	9	9	4
第1日目の臨床検査値が中止基準に該当 ^b	1	2	1	1	6	2	6
有害事象により、治験の継続が困難	0	1	3	2	3	1	2
効果不十分による対象疾患の悪化	2	0	1	0	0	5	0
併用禁止薬・併用禁止療法の実施、併用制限薬の条件逸脱	1	1	2	1	14	7	12
被験者からの治験中止の申し出・同意撤回	2	3	4	2	7	7	5
被験者の観察継続不能/被験者の不来院	0	0	1	0	1	1	0
治験実施計画書からの逸脱・GCP不遵守	0	3	0	1	0	0	0
血小板数が基準未満に減少 ^c	-	-	-	-	15	11	11
被験者の安全性が損なう恐れがある ^c	-	-	-	-	0	0	1
その他、治験責任医師、治験分担医師による判断	2	1	0	3	2	0	2

^a：第II相試験（221試験）の治験完了及び中止並びに中止理由の内訳の被験者数には、有効性解析対象から除外された被験者を含む。

^b：第II相試験（221試験）では、AST、ALT、血清クレアチニン。第III相試験（J01試験）ではAST、ALT、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス、カリウム、カルシウム

^c：第III相試験（J01試験）のみ中止基準に設定

^d：ランダム化されたが、治験薬は投与されなかった被験者を含む。

治験総括報告書（5.3.5.1-1）Table 3、Table 4、Table 12.1.3及び追加解析結果報告書Table 12.1.6並びに治験総括報告書（5.3.5.1-2）表10-1及び表11-1から改変

2.7.3.7 参考文献

- 1) 漆畑修. 11 带状疱疹. 皮膚科臨床アセット3 ウイルス性皮膚疾患ハンドブック. 古江増隆. 東京. 株式会社中山出版. 2011; 67-76.
- 2) 新村真人, 西川武二, 川島眞, 本田まりこ, 漆畑修, 島田眞路他. 塩酸バラシクロビル錠の带状疱疹に対する第Ⅲ相臨床試験-アシクロビル錠を対照とした二重盲検比較試験-. 臨床医薬 1998; 14(16): 2867-2902.
- 3) 本田まりこ, 玉置邦彦, 五十嵐敦之, 江藤隆史, 山西弘一, 中島光好他. ファムシクロビル錠の带状疱疹に対する臨床効果-アシクロビル錠を対照薬とした追加第Ⅲ相二重盲検比較試験-. 臨床医薬 2008; 24(9): 825-848.
- 4) Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. Antimicrob agents chemother 1995; 39(7): 1546-1553.
- 5) Huff J.C., B.Bean, H.H.Balfour Jr., O.L.Laskin, J.D.Connor, et al. Therapy for herpes zoster with oral acyclovir. Am J Med 1988; 85:84-89.
- 6) 外山望. 地域皮膚科医コミュニティの連携が生んだ大規模带状疱疹疫学調査報告（宮崎スタディ）75,789例（1997年～2011年）. 日臨皮会誌, 2012; 29: 799-804.
- 7) 川島 眞, 鈴木 和重, 本田 まりこ, 村川 和重, 安元 慎一郎, 他. 带状疱疹患者の受診時期に影響を与える疾患認知と受診までの行動. 臨皮, 2011; 65: 721-728.
- 8) Furue M, Yamazaki S, Jimbow K, Tsuchida T, Amagai M, Tanaka T, et al. Prevalence of dermatological disorders in Japan: A nationwide, cross-sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study. J Dermatol, 2011; 38: 310-320.

アメナリーフ錠200 mg

第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

2.7.4 臨床的安全性

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
ASP2151	一般名：アメナメビル 非核酸類似体のヘルペスウイルスヘリカーゼ・プライマーゼ複合体阻害剤
ALB	albumin：アルブミン
ALP	alkaline phosphatase：アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time：活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
Ca	カルシウム
Cl	クロル
CRE	creatinine：クレアチニン
FDP	fibrin degradation products：フィブリン分解産物
γ -GTP	γ -glutamyl transpeptidase： γ -グルタミルトランスペプチダーゼ
HCT	hematocrit：ヘマトクリット値
HGB	hemoglobin：血色素量
K	カリウム
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
LDL	low density lipoprotein：低密度リポタンパク質
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese edition：ICH国際医薬用語集 日本語版
Na	ナトリウム
NAG	N-acetyl-beta-D-glucosaminidase：N-アセチルグルコサミニダーゼ
PLT	platelet：血小板
QTcF	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正したQT間隔
QT	Time between the start of the Q wave and end of the T wave on the electrocardiogram：心電図上でQ波の開始からT波の終了までの間隔
RBC	red blood cell count：赤血球数
SD	standard deviation：標準偏差
sid	semel in die：1日1回投与
SOC	System Organ Class：器官別大分類
T-Chol	total cholesterol：総コレステロール
TEAE	treatment-emergent adverse event：治療下で発現した有害事象
tid	ter in die：1日3回投与
TP	total protein：総タンパク
TQT	thorough QT：綿密なQT
UA	uric acid：尿酸
UN	urea nitrogen：尿素窒素
VACV	valaciclovir：バラシクロビル
WBC	white blood cell count：白血球数

目次

	頁
2.7.4 臨床的安全性.....	4
2.7.4.1 医薬品への暴露	4
2.7.4.2 有害事象	15
2.7.4.3 臨床検査値の評価	39
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	58
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性.....	62
2.7.4.6 市販後データ	71
2.7.4.7 付録.....	72

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への暴露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

(1) 安全性評価に用いた試験

ASP2151の安全性評価に用いた帯状疱疹患者又は単純疱疹患者を対象とした試験を表 2.7.4-1に、臨床薬理試験等の一覧を表 2.7.4-2に示した。

国内で実施した帯状疱疹患者を対象とした試験の内、15L-CL-221試験（以下、221試験）は参考資料*、M522101-J01試験（以下、J01試験）は評価資料とし、2試験を併合した結果を用いて有害事象を評価した。

国内で実施した単純疱疹患者を対象とした試験（M522101-J11試験及びM522101-J12試験、以下J11試験及びJ12試験）、外国で実施した再発型性器ヘルペス患者を対象とした試験（15L-CL-101試験、以下101試験）は参考資料とした。

臨床薬理試験等は、国内で実施した15L-CL-001試験及び15L-CL-003試験（以下、001試験及び003試験）並びに外国で実施した15L-CL-006試験（以下、006試験）を評価資料とし、国内で実施したM522101-J21試験及びM522101-J22試験（以下、J21試験及びJ22試験）並びに外国で実施した16試験を参考資料とした。

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

表 2.7.4-1 安全性評価試験の概要

試験 の相	試験番号 (略称) 実施国	対象被験者 デザイン	用法・用量 被験者数	検査・観察項目	報告書の 添付場所 (2.7.6の 番号) 資料区分
II	15L-CL-221 (221試験) 日本	帯状疱疹患者 ランダム化、二重盲検 ダブルダミー、実薬対照 多施設共同	100 mg sid×7日 : 102例 200 mg sid×7日 : 102例 400 mg sid×7日 : 97例 VACV1000 mg tid×7日 : 102例	有害事象 臨床検査 ^a バイタルサイン	5.3.5.1-1 (2.7.6.21) 参考
III	M522101-J01 (J01試験) 日本	帯状疱疹患者 ランダム化、二重盲検 ダブルダミー、実薬対照 多施設共同	200 mg sid×7日 : 252例 400 mg sid×7日 : 249例 VACV1000 mg tid×7日 : 249例	有害事象 臨床検査 ^b バイタルサイン 心電図	5.3.5.1-2 (2.7.6.22) 評価
II	15L-CL-101 (101試験) 米国	再発型性器ヘルペス患者 ランダム化、二重盲検 プラセボ・実薬対照、 多施設共同	100 mg sid×3日 : 84例 200 mg sid×3日 : 75例 400 mg sid×3日 : 76例 1200 mg sid×1日 : 64例 VACV 500 mg bid×3日 : 67例 プラセボ : 71例	有害事象 臨床検査 ^a バイタルサイン 身体所見	5.3.5.4-1 (2.7.6.23) 参考
III	M522101-J11 (J11試験) 日本	顔面・口唇ヘルペス患者 再発型性器ヘルペス患者 ランダム化、二重盲検 プラセボ対照 多施設共同	200 mg sid×5日 : 309例 プラセボ : 157例	有害事象 臨床検査 ^b バイタルサイン 心電図	5.3.5.4-2 (2.7.6.24) 参考
III	M522101-J12 (J12試験) 日本	再発型単純疱疹患者 カボジ水痘様発疹症患者 非対照、多施設共同	200 mg sid×5日 : 271例 再発時再投与 200 mg sid×5日 : 96例	有害事象 臨床検査 ^b バイタルサイン 心電図	5.3.5.4-3 (2.7.6.25) 参考

a : 血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査

b : 血液学的検査、凝固・線溶関連検査、血液生化学的検査、尿検査

表 2.7.4-2 臨床薬理試験等の一覧

試験目的	試験番号 (略称) 実施国	対象被験者	ASP2151投与量	報告書の 添付場所 (276の番号)	資料 区分
日本人健康成人に対する 安全性	15L-CL-001 (001試験) 日本	健康成人男性	5, 25, 100, 300 600 mg (Cap) 単回	5.3.3.1-1 (2.7.6.3)	評価
	15L-CL-003 (003試験) 日本	健康非高齢男性 健康高齢男性	300, 600 mg(Cap) sid 7日間反復	5.3.3.3-1 (2.7.6.7)	評価
	M522101-J21 (J21試験) 日本	健康成人男性	1200, 2400 mg 単回	5.3.3.1-2 (2.7.6.4)	参考
QTc間隔に及ぼす影響	M522101-J22 (J22試験) 日本	健康成人男性 健康成人女性	400, 1200, 2400 mg クロスオーバー	5.3.4.1-1 (2.7.6.20)	参考
外国健康成人に対する 安全性	15L-CL-002 (002試験) フランス	健康成人男性	5, 25, 100, 300, 600, 1200 1800, 2400 mg(Cap) 単回	5.3.1.1-1 (2.7.6.1)	参考
	15L-CL-004 (004試験) フランス	健康成人男性 健康成人女性	200, 400, 800, 1200 mg(Cap) sid 14日間反復	5.3.3.3-2 (2.7.6.8)	参考
	15L-CL-019 (019試験) 米国	健康成人男性 健康成人女性	400 mg sid 28日間反復	5.3.3.1-4 (2.7.6.6)	参考
食事による影響	15L-CL-002 (002試験) フランス	健康成人男性	300 mg(Cap) クロスオーバー	5.3.1.1-1 (2.7.6.1)	参考
製剤間の生物学的同等 性及び食事の影響	15L-CL-006 (006試験) 米国	健康成人男性 健康成人女性	800 mg(Cap vs Tab) クロスオーバー	5.3.1.2-1 (2.7.6.2)	評価
マスバランス	15L-CL-007 (007試験) オランダ	健康成人男性	¹⁴ C-ASP2151 200 mg(Liq) 単回	5.3.3.1-3 (2.7.6.5)	参考
肝機能障害患者に対す る影響	15L-CL-013 (013試験) 米国	肝機能障害者 肝機能正常者	400 mg 単回	5.3.3.3-3 (2.7.6.9)	参考
腎機能障害患者に対す る影響	15L-CL-014 (014試験) 米国	腎機能障害者 腎機能正常者	400 mg 単回	5.3.3.3-4 (2.7.6.10)	参考
薬物相互作用 ケトコナゾール	15L-CL-008 (008試験) フランス	健康成人男性	400 mg 単回	5.3.3.4-1 (2.7.6.11)	参考
薬物相互作用 リファンピシン	15L-CL-009 (009試験) フランス	健康成人男性	400 mg 単回	5.3.3.4-2 (2.7.6.12)	参考
薬物相互作用 ミダゾラム	15L-CL-010 (010試験) フランス	健康成人男性	200, 400 mg sid 10日間反復	5.3.3.4-3 (2.7.6.13)	参考
	M522101-EU24 (EU24試験) 英国	健康成人男性	400 mg sid 10日間反復	5.3.3.4-8 (2.7.6.18)	参考
薬物相互作用 ワルファリン	15L-CL-018 (018試験) フランス	健康成人男性	200, 400 mg 17日間反復	5.3.3.4-4 (2.7.6.14)	参考

表 2.7.4-2 臨床薬理試験等の一覧 (続き)

試験目的	試験番号 (略称) 実施国	対象被験者	ASP2151投与量	報告書の 添付場所 (276の番号)	資料 区分
薬物相互作用 シクロスポリン	M522101-EU21 (EU21試験) 英国	健康成人男性	400, 1200 mg Day 1及びDay 7に1回	5.3.3.4-5 (2.7.6.15)	参考
薬物相互作用 リトナビル	M522101-EU22 (EU22試験) 英国	健康成人男性	400, 1200 mg 単回	5.3.3.4-6 (2.7.6.16)	参考
薬物相互作用 モンテルカスト	M522101-EU23 (EU23試験) 英国	健康成人男性	400 mg, 単回	5.3.3.4-7 (2.7.6.17)	参考
薬物相互作用 ブプロピオン	M522101-EU25 (EU25試験) 英国	健康成人男性	400 mg sid 10日間反復	5.3.3.4-9 (2.7.6.19)	参考

(2) 安全性評価の方法

安全性評価試験の検査・観察項目は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図とした。

治験責任医師又は治験分担医師は、治験薬投与以降の来院日に有害事象の発現状況を調査し、治験薬との因果関係及び重症度を表 2.7.4-3及び表 2.7.4-4の基準に従って評価した。

臨床検査に関する有害事象は、投与前からの変動に基づき、治験責任医師又は治験分担医師が評価した。221試験及び101試験では、その変動が臨床的に意義のあるものと判定された場合、J01試験、J11試験及びJ12試験では、表 2.7.4-5に示す判定基準を参考に、その変動が臨床的に意義のあるものと判定された場合、それぞれ有害事象とした。

バイタルサインに関する有害事象は、治験責任医師又は治験分担医師が評価した。J01試験、J11試験及びJ12試験では、表 2.7.4-6に示す基準を参考に評価した。

表 2.7.4-3 治験薬との関連性判定基準

治験薬との 関連性	治験薬との関連性の判定基準	適用試験
否定できる Not related	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的關係から因果關係がありそうにないと思われる場合や、他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合	15L-CL-221試験 15L-CL-101試験
関連あるかもしれない Possible	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関關係があるが、下記の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合	
多分（おそらく） 関連あり Probable	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関關係がある場合や、下記の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない、又はそれらによる可能性が考えにくい場合	
否定できる	有害事象と治験薬投与との時間的關係から、因果關係がありそうにないと考えられる。あるいは、他の要因によって、観察された事象を説明することができる。	M522101-J01試験 M522101-J11試験 M522101-J12試験
否定できない	有害事象と治験薬投与との時間的關係から、因果關係が推定され、かつ他の要因によって、観察された事象を説明することができない。	

表 2.7.4-4 有害事象の重症度判定基準

重症度	重症度の判定基準	
	15L-CL-221試験/101試験	M522101-J01試験/J11試験/J12試験
軽 度	日常の活動に支障がないもの	日常生活に支障をきたさない程度のもの
中等度	日常の活動に支障があるもの	日常生活に支障をきたすもの
重 度	日常の活動が不可能になるもの	日常生活を送れなくなったもの

表 2.7.4-5 臨床検査値の異常変動の判定基準（参考）

臨床検査項目	異常変動	有害事象としての採否を検討する判定基準		
		前値が基準値内の場合	前値が基準値外の場合	前値が左欄の下線部に該当する場合
RBC	減少	男性 $350 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満 女性 $320 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満		前値の0.8倍以下
	増加	基準値上限の1.2倍以上	前値の1.2倍以上	-
HGB	減少	10 g/dL未満		前値の0.8倍以下
	増加	基準値上限の1.2倍以上	前値の1.2倍以上	-
HCT	減少	男性 35%未満 女性 30%未満		前値の0.8倍以下
	増加	基準値上限の1.2倍以上	前値の1.2倍以上	-
PLT	減少	$7.5 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満		前値の0.8倍以下
	増加	$60 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以上で何らかの症状を伴う場合又は $100 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以上を呈する場合		前値の1.2倍以上
WBC	減少	3000 / μL 未満		前値の0.8倍以下
	増加	基準値上限の1.2倍以上	前値の1.2倍以上	-
AST, ALT, ALP LDH, γ -GTP	増加	基準値上限の2.5倍以上 基準値上限の2.5倍を超えない場合であっても、以下の ような場合には有害事象とすることも考慮する ・変動幅から治験薬の寄与が大きいと考えられる場合 ・治療中に上昇傾向を認め、治験薬の影響がなくなっ た時点で回復した場合		前値の1.2倍以上
TP	減少	基準値下限の0.8倍以下	前値の0.8倍以下	-
	増加	基準値上限の1.2倍以上	前値の1.2倍以上	-
ALB	減少	基準値下限の0.8倍以下		前値の0.8倍以下
T-Cho	増加	300 mg/dL以上		前値の1.2倍以上
総ビリルビン、 直接ビリルビン、 アミラーゼ、 UN, UA, CRE	増加	基準値上限の1.5倍以上		前値の1.2倍以上
Na	減少	125 mEq/L以下		前値の0.8倍以下
	増加	155 mEq/L以上		前値の1.2倍以上
補正Ca	減少	8.0 mg/dL以下		中止
	増加	11.5 mg/dL以上		前値の1.2倍以上
K	減少	3.2 mEq/L以下		中止
	増加	5.5 mEq/L以上		前値の1.2倍以上
Cl	減少	96 mEq/L以下		前値の0.8倍以下
	増加	115 mEq/L以上		前値の1.2倍以上
尿糖定性、尿蛋白定性、 尿ウロビリノーゲン	悪化	2段階以上の悪化 (定性値に±を含む場合は、±も1段階とする)		-

表 2.7.4-5 臨床検査値の異常変動の判定基準（参考）（続き）

臨床検査項目	異常変動	有害事象としての採否を検討する判定基準		
		前値が基準値内の場合	前値が基準値外の場合	前値が左欄の下線部に該当する場合
NAG、α1-ミクログロブリン	増加	基準値上限の1.2倍以上	前値の1.2倍以上	-
プロトロンビン時間	増加	基準値上限の1.5倍以上 国際標準化プロトロンビン時間比の値により判定する		前値の1.2倍以上
APTT、FDP	増加	基準値上限の1.2倍以上	前値の1.2倍以上	-

表 2.7.4-6 血圧及び脈拍数の基準値及び異常変動の判定基準（参考）

検査項目	基準値	異常変動の判定基準
収縮期血圧 (mmHg)	100<...<140	測定値 $\geq$ 140かつ、前値からの上昇 $\geq$ 20
		測定値 $\leq$ 100かつ、前値からの低下 $\geq$ 20
拡張期血圧 (mmHg)	60<...<90	測定値 $\geq$ 90かつ、前値からの上昇 $\geq$ 20
		測定値 $\leq$ 60かつ、前値からの低下 $\geq$ 20
脈拍数 (回/分)	50 $\leq$...<110	測定値 $\geq$ 110かつ、前値からの増加 $\geq$ 15
		測定値 $<$ 50かつ、前値からの減少 $\geq$ 15

(3) 有害事象の評価方法

带状疱疹患者を対象とした第III相試験（J01試験）及び単純疱疹患者を対象とした試験（J11試験及びJ12試験）の安全性解析対象集団は、「治験薬を少なくとも1回服用し、安全性に関する評価が一度でも実施された被験者」、带状疱疹患者を対象とした第II相試験（221試験）及び臨床薬理試験等では、「治験薬を少なくとも1回服用した被験者」と定義した。

带状疱疹患者を対象とした有害事象の評価は、221試験及びJ01試験の併合解析結果を、単純疱疹患者を対象とした有害事象の評価は、J11試験及びJ12試験の個々の試験の結果を主たる資料とした。

221試験及び101試験で、治験薬との因果関係が「関連性があるかもしれない」又は「多分(おそらく)関係あり」と判断された有害事象は、因果関係が否定できない有害事象として評価した。

2.7.4.1.2 全体的な暴露状況

2.7.4.1.2.1 暴露状況

(1) 带状疱疹患者を対象とした臨床試験

带状疱疹患者の治験薬投与日数を表 2.7.4-7に示した。

带状疱疹患者を対象とした試験（221試験及びJ01試験）では、1日1回7日間*、治験薬を投与した。その結果、治験薬の平均投与日数は、7.4～7.6日の範囲にあり、試験間及び用量間で特記すべき差は認められなかった。

*初回服用時は、朝用の治験薬を服用することとした。そのため、初回服用が11時以降の場合、昼（又は夜）に朝用を服用し、8日目の朝（又は昼）まで初日の残薬（昼用、夜用）を服用することとした。

表 2.7.4-7 带状疱疹患者の治験薬投与日数

	15L-CL-221試験	M522101-J01試験	併合
400 mg群： 被験者数	68	249	317
平均 (SD)	7.6 (0.9)	7.4 (1.5)	7.5 (1.4)
中央値	8.0	8.0	8.0
最小値、最大値	3, 8	1, 8	1, 8
200 mg群： 被験者数	80	252	332
平均 (SD)	7.5 (1.4)	7.4 (1.5)	7.4 (1.5)
中央値	8.0	8.0	8.0
最小値、最大値	1, 8	2, 8	1, 8
100 mg群： 被験者数	75	-	75
平均 (SD)	7.6 (0.7)	-	7.6 (0.7)
中央値	8.0	-	8.0
最小値、最大値	4, 8	-	4, 8
VACV群 被験者数	73	249	322
平均 (SD)	7.6 (1.0)	7.6 (1.3)	7.6 (1.2)
中央値	8.0	8.0	8.0
最小値、最大値	1, 8	1, 8	1, 8

併合解析報告書 (5.3.5.3-9) 表2から引用

単位:日

(2) 単純疱疹患者を対象とした国内臨床試験

治験薬の投与回数別の単純疱疹患者数を表 2.7.4-8に示した。単純疱疹患者を対象とした試験 (J11試験及びJ12試験) では、1日1回5日間、治験薬を服用した。その結果、5回投与、すなわち5日間服用した被験者の割合は、いずれも95%以上であり、試験間で特記すべき差は認められなかった。

なお、J12試験の再発時の治験薬投与回数は、再発1回目 (95例)、2回目 (42例) 及び3回目 (16例) のすべてで5回であった。

表 2.7.4-8 治験薬の投与回数別の単純疱疹患者数 (J11試験及びJ12試験)

	M522101-J11試験	M522101-J12試験
200 mg群： 被験者数	307 -	265 -
5回投与	294 (95.8)	257 (97.0)
3～4回投与	10 (3.3)	7 (2.6)
1～2回投与	3 (1.0)	1 (0.4)
プラセボ群 被験者数	154 -	-
5回投与	151 (98.1)	-
3～4回投与	2 (1.3)	-
1～2回投与	1 (0.6)	-

治験総括報告書 (5.3.5.4-2) 表11-4及び

例数 (%)

治験総括報告書 (5.3.5.4-3) 表11-4から改変

(3) 再発型性器ヘルペス患者を対象とした外国臨床試験

再発型性器ヘルペス患者を対象とした試験（101試験）では、1日1回3日間*（1200 mg群は単回）、治験薬を投与した。その結果、治験薬の平均投与日数は、3.3～3.6日の範囲であり、投与群間で特筆すべき差は認められなかった。

*：1日目の服用開始時刻が13時1分から翌朝2時59分であった場合、2回目の治験薬を翌日の朝食時に服用するため、服用日数は4日となった。

表 2.7.4-9再発型性器ヘルペス患者の治験薬の投与日数（101試験）

	100 mg群	200 mg群	400 mg群	1200 mg群	VACV群	プラセボ群
被験者数	84	75	76	64	67	71
平均 (SD)	3.4 (0.78)	3.3 (0.72)	3.4 (0.59)	3.4 (0.56)	3.6 (0.63)	3.4 (0.71)
中央値	3	3	3	3	4	3
最小値、最大値	1, 6	1, 4	1, 5	2, 4	1, 5	1, 4

表2.7.6-248から改変

単位：日

(4) 健康成人を対象とした国内臨床試験

健康成人を対象とした国内臨床試験の投与量及び投与期間を表 2.7.4-10に示した。

表 2.7.4-10 健康成人を対象とした国内臨床試験の治験薬投与日数

試験	対象被験者	ASP2151投与量（例数）	投与日数
15L-CL-001試験	健康成人男性	5 mg (6例), 25 mg (6例), 100 mg (6例), 300 mg (6例), 600 mg (6例) 計30例	1日
15L-CL-003試験	健康非高齢男性 健康高齢男性	300 mg (12例), 600 mg (12例) 計 非高齢者・高齢者：各12例	7日
M522101-J21試験	健康成人男性	1200 mg (6例), 2400 mg(6例) 計12例	1日
M522101-J22試験 ^a	健康成人男性 健康成人女性	400 mg (43例), 1200 mg (45例), 2400 mg (40例)	1日

^a：クロスオーバー試験

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 帯状疱疹患者（国内）

帯状疱疹患者を対象に安全性を評価した臨床試験の人口統計学的及びその他の特性は、221試験及びJ01試験を併合解析した（表 2.7.4-11）。

400 mg群、200 mg群、100 mg群及びVACV群の女性患者の割合は、59.0%（187/317例）、56.0%（186/332例）、65.3%（49/75例）及び60.6%（195/322例）、平均年齢はそれぞれ53.7歳、53.0歳、54.6歳及び52.6歳、平均体重はそれぞれ58.8 kg、59.4 kg、58.6 kg及び59.4 kgであり、各投与群の背景因子は類似していた。合併症を有した被験者は、それぞれ65.3%（207/317例）、62.0%（206/332例）、56.0%（42/75例）及び61.8%（199/322例）、併用薬剤の使用又は併用療法が施された被験者は、それぞれ89.6%（284/317例）、88.6%（294/332例）、90.7%（68/75例）及び87.9%（283/322例）、軽度な腎機能障害のある被験者は、それぞれ22.4%（71/317例）、17.8%（59/332例）、20.0%（15/75例）及び18.9%（61/322例）であり、投与群間で明確な違いはみられなかった。

表 2.7.4-11 带状疱疹患者（国内）を対象とした臨床試験の人口統計学的及びその他の特性

		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団		317	332	75	322
性別	男性	130 (41.0)	146 (44.0)	26 (34.7)	127 (39.4)
	女性	187 (59.0)	186 (56.0)	49 (65.3)	195 (60.6)
年齢（歳）	20-29 歳	34 (10.7)	40 (12.0)	5 (6.7)	29 (9.0)
	30-39 歳	40 (12.6)	39 (11.7)	10 (13.3)	52 (16.1)
	40-49 歳	37 (11.7)	44 (13.3)	12 (16.0)	40 (12.4)
	50-59 歳	64 (20.2)	69 (20.8)	16 (21.3)	71 (22.0)
	60歳以上	142 (44.8)	140 (42.2)	32 (42.7)	130 (40.4)
	65歳未満	221 (69.7)	238 (71.7)	51 (68.0)	234 (72.7)
	65歳以上	96 (30.3)	94 (28.3)	24 (32.0)	88 (27.3)
	平均値（標準偏差）	53.7 (16.1)	53.0 (15.8)	54.6 (15.2)	52.6 (15.7)
	中央値	56	57	57	54.5
	最小値, 最大値	20, 79	20, 78	20, 79	20, 79
身長（cm）	平均値（標準偏差）	161.10 (9.35)	161.47 (9.35)	160.39 (7.89)	160.74 (8.74)
	中央値	160	161	159	160
	最小値, 最大値	140.0, 190.0	137.0, 188.0	141.7, 181.0	136.0, 184.0
体重（kg）	平均値（標準偏差）	58.79 (11.39)	59.38 (11.03)	58.60 (13.55)	59.39 (11.89)
	中央値	57	58	56	58
	最小値, 最大値	28.0, 100.0	37.0, 103.0	39.0, 102.0	36.5, 116.8
合併症	有	207 (65.3)	206 (62.0)	42 (56.0)	199 (61.8)
	無	110 (34.7)	126 (38.0)	33 (44.0)	123 (38.2)
併用薬剤・併用療法	有	284 (89.6)	294 (88.6)	68 (90.7)	283 (87.9)
	無	33 (10.4)	38 (11.4)	7 (9.3)	39 (12.1)
治療開始日の腎機能	正常*	239 (75.4)	269 (81.0)	59 (78.7)	254 (78.9)
	軽度障害*	71 (22.4)	59 (17.8)	15 (20.0)	61 (18.9)

*：腎機能正常はクレアチニンクリアランスが80 mL/min以上

軽度障害は50 mL/min以上80 mL/min未満

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表3から改変

2.7.4.1.3.2 単純疱疹患者（国内）

単純疱疹を対象に安全性を評価した臨床試験の人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.4-12に示した。性別及び年齢分布等の人口統計学的特性は、試験間及び投与群間で差はみられなかった。

表 2.7.4-12 単純疱疹患者を対象として臨床試験（国内）の人口統計学的及びその他の特性

		M522101-J11試験		M522101-J12試験
項目		200 mg群 n(%)	プラセボ群 n(%)	200 mg群 n(%)
安全性解析対象集団		309	157	271
性別	男性	88 (28.5)	47 (29.9)	108 (39.9)
	女性	221 (71.5)	110 (70.1)	163 (60.1)
年齢（歳）	20～29歳	65 (21.0)	33 (21.0)	71 (26.2)
	30～39歳	101 (32.7)	43 (27.4)	75 (27.7)
	40～49歳	74 (23.9)	45 (28.7)	68 (25.1)
	50～59歳	37 (12.0)	17 (10.8)	36 (13.3)
	60歳以上	32 (10.4)	19 (12.1)	21 (7.7)
	65歳未満	287 (92.9)	149 (94.9)	255 (94.1)
	65歳以上	22 (7.1)	8 (5.1)	16 (5.9)
	平均値（標準偏差）	40.6(13.1)	40.9(13.8)	39.2(13.0)
	中央値	38	40	38
	最小値, 最大値	20, 79	20, 79	16, 75
身長（cm）	平均値（標準偏差）	162.07(7.99)	162.75(8.19)	163.00(8.34)
	中央値	161.0	162.0	162.2
	最小値, 最大値	146.0, 185.1	146.0, 183.1	144.0, 185.0
体重（kg）	平均値（標準偏差）	58.88(12.73)	58.46(10.37)	59.40(11.62)
	中央値	56.0	57.0	57.5
	最小値, 最大値	38.0, 129.0	38.7, 89.0	35.5, 103.0
病型	口唇・顔面ヘルペス	264 (85.4)	133 (84.7)	191 (70.5)
	再発型性器ヘルペス	43 (13.9)	21 (13.4)	39 (14.4)
	カポジ水痘様発疹症	-	-	35 (12.9)

治験総括報告書（5.3.5.4-2）Table 14.3.2.1及びTable 14.3.2.2並びに

治験総括報告書（5.3.5.4-3）Table 14.3.3.1及びTable 14.3.3.2から改変

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的良好にみられた有害事象

(1) 带状疱疹患者（国内）

「比較的良好にみられた有害事象」は、いずれかの投与群で発現割合が2%以上の有害事象とした。带状疱疹患者を対象とした臨床試験2試験（221試験及びJ01試験）でみられた有害事象を併合し、器官別・症状別の比較的良好にみられた有害事象の発現状況を表 2.7.4-13に、臨床試験ごとの比較的良好にみられた有害事象の発現状況は、表 2.7.6-216及び表 2.7.6-241に示した。

1) 症状別の有害事象の発現割合の投与群間比較

因果関係を問わない有害事象の発現割合は、400 mg群が48.9%（155/317例）、200 mg群が47.9%（159/332例）、100 mg群が60.0%（45/75例）及びVACV群が48.4%（156/322例）であった。

400 mg群で比較的良好にみられた有害事象は、鼻咽頭炎、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、 α 1ミクログロブリン増加、フィブリン分解産物増加、接触性皮膚炎、尿中蛋白陽性及び口内炎であった。200 mg群では鼻咽頭炎、 α 1ミクログロブリン増加、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、頭痛、フィブリン分解産物増加及び湿疹であった。100 mg群では鼻咽頭炎、血中アルカリホスファターゼ増加、便秘、下痢、血中カリウム増加、血中尿酸増加、 α 1ミクログロブリン増加、皮脂欠乏性湿疹、蕁麻疹、貧血、倦怠感、発熱、アミラーゼ増加、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、好酸球数増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球数減少、白血球数増加及びアレルギー性鼻炎であった。VACV群では鼻咽頭炎、 α 1ミクログロブリン増加、フィブリン分解産物増加、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、頭痛、尿中ブドウ糖陽性、下痢、毛包炎、接触性皮膚炎及び湿疹であった。

2) 因果関係が否定できない有害事象の発現割合の投与群間比較

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

400 mg群で比較的良好にみられた有害事象は、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加及びフィブリン分解産物増加であった。200 mg群では α 1ミクログロブリン増加及び β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加であった。100 mg群では、血中アルカリホスファターゼ増加、倦怠感、アミラーゼ増加、血中カリウム増加及び血中尿酸増加であった。VACV群では、フィブリン分解産物増加であった。

3) 重症度別の有害事象

因果関係を問わない有害事象がみられた被験者は、400 mg群が155例、200 mgが159例、100 mg群が45例、VACV群が156例であった。この内、高度又は中等度の有害事象がみられた被験者はそれぞれ8例、12例、8例及び13例であり（表 2.7.4-14）、その内訳を試験ごとに記載した。

221試験でみられた因果関係を問わない中等度の有害事象は、400 mg群では虫垂炎、蕁麻疹及び高血圧（各1例）、200 mg群では膀胱炎、血圧上昇及び尿中ブドウ糖陽性（各1例）、100 mg群では発熱（2例）、腹痛、便秘、好中球数減少、子宮癌及びアレルギー性鼻炎（各1例）、VACV群では発熱、季節性アレルギー、白血球数増加、第7脳神経麻痺、排尿困難、アレルギー性鼻炎及び多形紅斑（各1例）であった。この内、因果関係が否定できない中等度の有害事象は、400 mg群の高血圧（1例）、200 mg群の尿中ブドウ糖陽性（1例）、100 mg群の発熱（1例）であった。VACV群では因果関係が否定できない中等度の有害事象はなかった。

高度の有害事象は、100 mg群の胃癌（1例）であり、治験薬との因果関係は否定された。

J01試験でみられた因果関係を問わない中等度の有害事象は、400 mg群では嘔吐、椎間板突出、浮動性めまい、咳嗽及び上気道の炎症（各1例）、200 mg群では狭心症、難聴、耳鳴、下腹部痛、胃炎、蜂巣炎、爪カンジダ症、食欲減退、関節痛、不眠症、喘息及び接触性皮膚炎（各1例）、VACV群では胃炎、熱傷、脳症、片麻痺、意識消失、薬疹及び大動脈解離（各1例）であった。この内、因果関係が否定されなかった中等度の有害事象は、200 mg群の下腹部痛（1例）、VACV群の脳症及び薬疹（各1例）であった。

高度の有害事象は、400 mg群の伝染性単核症（1例）、VACV群では臍断裂、塞栓性脳梗塞及び肺の悪性新生物（各1例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4-13 器官別・症状別有害事象発現割合一覧（いずれかの投与群で発現割合2%以上）（帯状疱疹患者、安全性解析対象集団）

[PTの発現率が2%以上]	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
[SOC]								
PT								
安全性解析対象集団	317	332	75	322	317	332	75	322
有害事象発現	155 (48.9)	159 (47.9)	45 (60.0)	156 (48.4)	46 (14.5)	47 (14.2)	22 (29.3)	46 (14.3)
[血液およびリンパ系障害]								
貧血	-	-	2 (2.7)	1 (0.3)	-	-	1 (1.3)	-
[胃腸障害]								
便秘	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (4.0)	1 (0.3)	-	1 (0.3)	1 (1.3)	-
下痢	3 (0.9)	2 (0.6)	3 (4.0)	8 (2.5)	1 (0.3)	-	1 (1.3)	3 (0.9)
口内炎	7 (2.2)	1 (0.3)	-	1 (0.3)	-	-	-	-
[一般・全身障害および投与部位の状態]								
倦怠感	-	1 (0.3)	2 (2.7)	-	-	1 (0.3)	2 (2.7)	-
発熱	-	2 (0.6)	2 (2.7)	1 (0.3)	-	-	1 (1.3)	-
[感染症および寄生虫症]								
毛包炎	-	5 (1.5)	-	7 (2.2)	-	-	-	-
鼻咽頭炎	24 (7.6)	25 (7.5)	6 (8.0)	22 (6.8)	-	1 (0.3)	-	-
[臨床検査]								
アミラーゼ増加	1 (0.3)	4 (1.2)	2 (2.7)	4 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (2.7)	1 (0.3)
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	19 (6.0)	14 (4.2)	2 (2.7)	10 (3.1)	9 (2.8)	7 (2.1)	1 (1.3)	4 (1.2)
血中クレアチニン増加	-	-	2 (2.7)	3 (0.9)	-	-	1 (1.3)	2 (0.6)
血中カリウム増加	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (4.0)	1 (0.3)	-	1 (0.3)	2 (2.7)	-
血中尿素増加	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (2.7)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (1.3)	1 (0.3)
血中尿酸増加	3 (0.9)	3 (0.9)	3 (4.0)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (2.7)	-
好酸球数増加	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (2.7)	-	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (1.3)	-

併合解析結果報告書（5.3.5.3-9）表4-2及び総括報告書（5.3.5.1-2）Table14.3.2.1.3-1から改変

MedDRA/J Ver 18.1

表 2.7.4-13 器官別・症状別有害事象発現割合一覧（いずれかの投与群で発現割合2%以上）（帯状疱疹患者、安全性解析対象集団）（続き）

[SOC] PT	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	317	332	75	322	317	332	75	322
[臨床検査]								
フィブリン分解産物増加*	9 (3.6)	7 (2.8)	-	10 (4.0)	5 (2.0)	4 (1.6)	-	6 (2.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	4 (1.2)	2 (2.7)	4 (1.2)	-	2 (0.6)	1 (1.3)	1 (0.3)
尿中ブドウ糖陽性	5 (1.6)	5 (1.5)	1 (1.3)	9 (2.8)	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (1.3)	2 (0.6)
好中球数減少	-	-	2 (2.7)	-	-	-	-	-
白血球数増加	4 (1.3)	5 (1.5)	2 (2.7)	2 (0.6)	1 (0.3)	-	1 (1.3)	-
尿中蛋白陽性	7 (2.2)	2 (0.6)	1 (1.3)	5 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	-	3 (0.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (1.3)	-	4 (5.3)	-	3 (0.9)	-	4 (5.3)	-
α1ミクログロブリン増加	15 (4.7)	16 (4.8)	3 (4.0)	15 (4.7)	6 (1.9)	9 (2.7)	1 (1.3)	6 (1.9)
[神経系障害]								
頭痛	2 (0.6)	10 (3.0)	1 (1.3)	10 (3.1)	-	1 (0.3)	-	3 (0.9)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]								
アレルギー性鼻炎	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (2.7)	1 (0.3)	-	-	-	-
[皮膚および皮下組織障害]								
接触性皮膚炎	10 (3.2)	6 (1.8)	-	7 (2.2)	-	-	-	-
湿疹	4 (1.3)	8 (2.4)	1 (1.3)	7 (2.2)	-	-	-	-
皮脂欠乏性湿疹	5 (1.6)	2 (0.6)	3 (4.0)	4 (1.2)	-	-	-	-
蕁麻疹	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (4.0)	1 (0.3)	-	-	-	-

*：第III臨床試験のみで測定、解析対象は400 mg群：249例、200 mg群：252例、VACV群：249例
併合解析結果報告書（5.3.5.3-9）表4-2及び総括報告書（5.3.5.1-2）Table14.3.2.1.3-1から改変

MedDRA/J Ver 18.1

表 2.7.4-14 重症度別の有害事象発現割合（帯状疱疹患者、安全性解析対象集団）

	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	317	332	75	322	317	332	75	322
有害事象発現	155 (48.9)	159 (47.9)	45 (60.0)	156 (48.4)	46 (14.5)	47 (14.2)	22 (29.3)	46 (14.3)
高度	1 (0.3)	0	1 (1.3)	3 (0.9)	0	0	0	0
中等度	7 (2.2)	12 (3.6)	7 (9.3)	11 (3.4)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (1.3)	2 (0.6)
軽度	153 (48.3)	158 (47.6)	42 (56.0)	153 (47.5)	45 (14.2)	46 (13.9)	22 (29.3)	46 (14.3)
高度又は中等度	8 (2.5)	12 (3.6)	8 (10.7)	13 (4.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (1.3)	2 (0.6)

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表8より引用

同一被験者で重症度の異なる有害事象が発現した場合、「高度」、「中等度」、「軽度」ごとの集計では、それぞれの重症度ごとに1例ずつカウントし、「高度又は中等度」の集計で1例とカウントした。

(2) 単純疱疹患者（国内）

「比較的良好にみられる有害事象」は、いずれかの投与群で発現割合が2%以上の有害事象とした。単純疱疹患者を対象とした第Ⅲ相試験（J11試験）及び一般臨床試験（J12試験）で比較的良好にみられた有害事象の器官別・症状別の発現状況を表 2.7.4-15に示した。

1) 症状別の有害事象の発現割合の投与群間比較

因果関係を問わない有害事象の発現割合は、第Ⅲ相試験（J11試験）の200 mg群が41.4%（128/309例）、一般臨床試験（J12試験）の200 mgが51.3%（139/271例）、第Ⅲ相試験（J11試験）のプラセボ群が37.6%（59/157例）であった。

200 mg群で比較的良好にみられる有害事象は、第Ⅲ相試験（J11試験）では α 1ミクログロブリン増加、鼻咽頭炎、口腔ヘルペス、フィブリン分解産物増加、陰部ヘルペス及び β -NアセチルDグルコサミダーゼ増加であり、一般臨床試験（J12試験）ではフィブリン分解産物増加、鼻咽頭炎、 α 1ミクログロブリン増加、毛包炎、口内炎、 β -NアセチルDグルコサミダーゼ増加、湿疹、白血球数増加及び尿中ブドウ糖陽性であった。

第Ⅲ相試験（J11試験）のプラセボ群で比較的良好にみられた有害事象は、口腔ヘルペス、鼻咽頭炎、 α 1ミクログロブリン増加、心電図QT延長及びフィブリン分解産物増加であった。

2) 因果関係が否定できない有害事象の発現割合の投与群間比較

因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、第Ⅲ相試験（J11試験）の200 mg群が11.0%（34/309例）、一般臨床試験（J12試験）の200 mgが14.4%（39/271例）、第Ⅲ相試験（J11試験）のプラセボ群が7.6%（12/157例）であった。

200 mg群で因果関係が否定できない比較的良好にみられる有害事象は、第Ⅲ相試験（J11試験）では α 1ミクログロブリン増加であり、一般臨床試験（J12試験）では α 1ミクログロブリン増加及びフィブリン分解産物増加であった。

第Ⅲ相試験（J11試験）のプラセボ群で比較的良好にみられた有害事象は、心電図QT延長であった。

3) 重症度別の有害事象

因果関係を問わない有害事象がみられた被験者は、第Ⅲ相試験（J11試験）の200 mg群が128例、一般臨床試験（J12試験）の200 mgが139例、第Ⅲ相試験（J11試験）のプラセボ群が59例であった。この内、中等度の有害事象がみられた被験者は、それぞれ6例、2例及び1例であった。高度な有害事象はみられなかった。

200 mg群でみられた中等度の有害事象は、第Ⅲ相試験（J11試験）では背部痛（2例）、インフルエンザ、心電図QT延長、前立腺炎及び上気道の炎症（各1例）であり、この内、因果関係が否定できない中等度の有害事象は、心電図QT延長及び背部痛（各1例）であった。一般臨床試験（J12試験）ではメニエール病及び男性外性器蜂巣炎（各1例）であり、治験薬との因果関係は否定された。高度な有害事象はみられなかった。

第Ⅲ相試験（J11試験）のプラセボ群でみられた中等度の有害事象は、憩室炎（1例）であり、治験薬との因果関係は否定された。高度な有害事象はみられなかった。

表 2.7.4-15 器官別・症状別有害事象発現割合一覧（いずれかの投与群で発現割合が2%以上）（国内単純疱疹患者）

[SOC] PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	第III相試験		一般臨床試験	第III相試験		一般臨床試験
	200 mg群 例数 (%)	プラセボ群 例数 (%)	200 mg群 例数 (%)	200 mg群 例数 (%)	プラセボ群 例数 (%)	200 mg群 例数 (%)
安全性解析対象集団	309	157	271	309	157	271
有害事象発現	128 (41.4)	59 (37.6)	139 (51.3)	34 (11.0)	12 (7.6)	39 (14.4)
[胃腸障害]						
口内炎	2 (0.6)	0	8 (3.0)	0	0	1 (0.4)
[感染症および寄生虫症]						
陰部ヘルペス	11 (3.6)	3 (1.9)	1 (0.4)	0	0	0
鼻咽頭炎	15 (4.9)	5 (3.2)	28 (10.3)	0	0	0
口腔ヘルペス	13 (4.2)	8 (5.1)	0	0	0	0
毛包炎	2 (0.6)	1 (0.6)	10 (3.7)	0	0	0
[臨床検査]						
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	9 (2.9)	2 (1.3)	8 (3.0)	5 (1.6)	0	3 (1.1)
心電図QT延長	3 (1.0)	4 (2.5)	3 (1.1)	2 (0.6)	4 (2.5)	3 (1.1)
フィブリン分解産物増加	13 (4.2)	4 (2.5)	32 (11.8)	6 (1.9)	2 (1.3)	7 (2.6)
α1ミクログロブリン増加	23 (7.4)	5 (3.2)	17 (6.3)	19 (6.1)	1 (0.6)	9 (3.3)
尿中ブドウ糖陽性	3 (1.0)	3 (1.9)	6 (2.2)	1 (0.3)	1 (0.6)	1 (0.4)
白血球数増加	5 (1.6)	0	7 (2.6)	1 (0.3)	0	2 (0.7)
[皮膚および皮下組織障害]						
湿疹	2 (0.6)	0	8 (3.0)	0	0	0

総括報告書（5.3.5.4-2）Table 14.3.3.3-1及びTable 14.3.3.3-3並びに総括報告書（5.3.5.4-3）Table 14.3.4.3-1及びTable 14.3.4.3-3 から改変
 第III相試験（J11試験）：MedDRA/J Ver. 16.0、一般臨床試験（J12試験）：MedRA/J Ver. 16.1

(3) 再発型性器ヘルペス患者（外国）

再発型性器ヘルペス患者を対象とした第II相試験（101試験）では、治験薬投与中又は最終投与後3日以内に発現した有害事象（以下、TEAE）を集計対象とし、TEAEの器官別・症状別発現状況を表 2.7.6-258に示した。

因果関係を問わないTEAEの発現割合は、100 mg群が31.0%（26/84例）、200 mg群が22.7%（17/75例）、400 mg群が31.6%（24/76例）、1200 mg群が31.3%（20/64例）、プラセボ群が28.2%（20/71例）、VACV群が28.4%（19/67例）であった。

因果関係が否定できないTEAEは、100 mg群が20.2%（17/84例）、200 mg群が8.0%（6/75例）、400 mg群が19.7%（15/76例）、1200 mg群が15.6%（10/64例）、プラセボ群が16.9%（12/71例）、VACV群が14.9%（10/67例）であった。

ASP2151のいずれかの用量群の発現割合が2%以上のTEAEは、頭痛、悪心、下痢、浮動性めまい、口内乾燥、疲労、嘔吐、インフルエンザ及び発熱であり、因果関係が否定できないTEAEは、頭痛、悪心、下痢、浮動性めまい、口内乾燥、嘔吐、発熱であった（表 2.7.6-259）。

大部分のTEAEは軽度であり、中等度のTEAEは31例、高度のTEAEは9例みられた。高度なTEAEの内訳は、100 mg群が5例（嘔吐*、インフルエンザ*、健忘、背部痛、四肢痛*、頭痛及び片頭痛、*は同一被験者）、400 mg群が1例（頻脈、発熱及び振戦）、1200 mg群が1例（真菌感染）、VACV群が1例（悪心）、プラセボ群が1例（背部痛）であった。この内、100 mg群の健忘及び背部痛並びに1200 mg群の真菌感染は、本剤との因果関係は否定された。

(4) 健康成人（国内）

健康成人を対象とした試験では、2例以上の被験者で発現した有害事象を「比較的良好にみられる有害事象」とした。

1) 健康成人男性を対象とした単回投与試験（001試験）

比較的良好にみられる有害事象に該当する事象はみられなかった。

因果関係を問わない有害事象は、血中アミラーゼ増加（5 mg群、6例中1例）、血中アルカリホスファターゼ増加（100 mg群、6例中1例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（300 mg群、6例中1例）及び白血球数減少（600 mg群、6例中1例）であった。

2) 健康非高齢男性及び健康高齢男性を対象とした反復投与試験（003試験）

因果関係を問わない有害事象は、健康非高齢男性600 mg群でみられた頭痛（6例中2例）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6例中2例）であり、健康高齢者600 mgでは比較的良好にみられる有害事象に該当する事象はみられなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象は、健康非高齢男性600 mg群でみられた頭痛（2例）及び高齢男性600 mg群でみられた血中アミラーゼ増加（1例）であった。

3) 健康成人男性を対象とした高用量単回投与試験（J21試験）

比較的良好にみられる有害事象に該当する事象はみられなかった。

因果関係を問わない有害事象は、1200 mg群で鼻咽頭炎、尿中血陽性及び蛋白尿（それぞれ6例中1例）、2400 mgで尿中血陽性（6例中1例）、プラセボ群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6例中1例）であった。

4) 健康成人を対象としたTQT試験 (J22試験)

因果関係を問わない有害事象の発現割合は、400 mg投与時が25.6% (11/43例)、1200 mg投与時が20.0% (9/45例)、2400 mg投与時が7.5% (3/40例)、モキシフロキサシン投与時が20.0% (8/40例)、プラセボ投与時が26.7% (12/45例) であった。

因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、400 mg投与時が11.6% (5/43例)、1200 mg投与時が6.7% (3/45例)、2400 mg投与時が0例、モキシフロキサシン投与時が7.5% (3/40例)、プラセボ投与時が6.7% (3/45例) であった。

因果関係を問わない比較的良好とみられる有害事象は、頭痛 (400 mg投与時:4例、1200 mg投与時:2例、2400 mg投与時:1例、モキシフロキサシン投与時:3例、プラセボ投与時:1例)、接触性皮膚炎 (400 mg投与時:1例、1200 mg投与時:3例、プラセボ投与時:1例)、腹痛 (400 mg投与時:2例)、下痢 (400 mg投与時:1例、1200 mg投与時:1例、プラセボ投与時:4例)、軟便 (400 mg投与時:2例、1200 mg投与時:1例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (400 mg群:1例、1200 mg群:2例、2400 mg群:1例、プラセボ群:1例) であった (表 2.7.6-199)。

いずれかの投与時期で2例以上の被験者で発現した因果関係が否定できない有害事象は、下痢 (400 mg投与時:1例、1200 mg投与時:1例、プラセボ投与時:3例)、軟便 (400 mg投与時:2例、1200 mg投与時:1例) であった。

2.7.4.2.1.2 死亡

国内及び外国で実施した臨床試験では、ASP2151を投与した被験者で死亡例はみられなかった。

再発性生殖器ヘルペスを対象とした外国第II相試験 (101試験) では、ランダム化から治験薬服用開始までに交通事故による死亡が1例みられた。治験薬との因果関係は否定された (叙述は2.7.6.23)。

表 2.7.4-16 死亡に至った有害事象

投与群 試験番号	識別コード 性別・年齢	有害事象 ^a	発現日 ^b (日)	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤/ 非重篤	処置	転帰
100 mg群 15L-CL-101	15L-CL-101- U00019231282 男性・1■歳	交通事故	治験薬 投与前	1	否定できる	-	重篤	該当 せず	死亡

a : MedDRA/J Ver. 9.1、 b : 発現日は、治験薬投与開始日を1日目として起算

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

(1) 帯状疱疹患者 (国内)

第II相試験 (221試験) 及び第III相試験 (J01試験) では、10例11件の重篤な有害事象がみられた (表 2.7.4-17)。その内訳は、400 mg群でみられた虫垂炎及び伝染性単核症 (各1例)、200 mg群でみられた変形性脊椎炎及び狭心症 (各1例)、100 mg群でみられた子宮癌、胃癌及び好中球数減少 (各1例)、VACV群でみられた意識消失、塞栓性脳梗塞、肺の悪性新生物及び腱断裂 (各1例) であり、治験薬との因果関係はいずれも否定された (叙述は2.7.6.21及び2.7.6.22)。

(2) 単純疱疹患者（国内）

一般臨床試験（J12試験）では、6例6件の重篤な有害事象がみられた（表 2.7.4-18）。その内訳は、200 mg群でみられた男性外性器蜂巣炎、進行性顔面片側萎縮、子宮頸部上皮異形成、乳癌、足骨折及び白内障手術の各1例であり、治験薬との因果関係はいずれも否定された（叙述は2.7.6-25）。

第III相試験（J11試験）では、重篤な有害事象はみられなかった。

(3) 再発型性器ヘルペス患者（外国）

外国で実施した第II相試験（101試験）では2例4件の重篤な有害事象がみられた（表 2.7.4-19）。その内訳は400 mg群の1例3件（発熱、振戦及び頻脈）及びVACV群の1例1件（乳癌）であった。400 mg群でみられた発熱、振戦及び頻脈は、治験薬との因果関係は否定されず、治験薬の投与中止により回復した。VACV群でみられた乳癌は、治験薬との因果関係は否定された。

(4) 臨床薬理試験等

国内外で実施した臨床薬理試験では、外国で実施した健康成人を対象とした28日間反復投与試験（019試験）を除き、重篤な有害事象はみられなかった。

外国で実施した健康成人を対象とした28日間反復投与試験（019試験）では、400 mg群で3例の重篤な有害事象がみられた（表 2.7.4-20）。その内訳は心膜炎、発疹及び血小板減少症の各1例であり、治験薬との因果関係はいずれも否定されなかった。いずれの有害事象も転帰は回復した。

表 2.7.4-17 その他の重篤な有害事象が発現した被験者の一覧（帯状疱疹患者、国内）

投与群 試験番号	識別コード 性別・年齢	有害事象 ^a	発現日 ^b (日目)	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤/ 非重篤	処置	転帰
400 mg群 15L-CL-221 (n=68)	P03506 女・7歳	虫垂炎	60	10	否定できる	中等度	重篤	該当せず	回復
M522101-J01 (n=249)	VZ-014-04 男・2歳	伝染性 単核症	26	29	否定できる	高度	重篤	該当せず	回復
200 mg群 15L-CL-221 (n=80)	P01506 女・6歳	変形性 脊椎炎	31	-	否定できる	軽度	重篤	該当せず	未回復
M522101-J01 (n=252)	VZ-078-01 男・5歳	狭心症	25	6	否定できる	中等度	重篤	該当せず	回復
100 mg群 15L-CL-221 (n=75)	P00201 女・3歳	子宮癌	16	-	否定できる	中等度	重篤	該当せず	未回復
	P01702 男・7歳	胃癌	79	-	否定できる	高度	重篤	該当せず	未回復
	P01606 女・3歳	好中球 数減少	4	12	否定できる	中等度	重篤	投与中止	軽快
VACV群 M522101-J01 (n=249)	VZ-059-02 男・7歳	意識消失	89	3	否定できる	中等度	重篤	該当せず	回復
		塞栓性 脳梗塞	92	64	否定できる	高度	重篤	該当せず	後遺症
	VZ-067-21 男・5歳	肺の悪性 新生物	66	87	否定できる	高度	重篤	該当せず	未回復
	VZ-085-01 男・2歳	腱断裂	25	31	否定できる	高度	重篤	該当せず	軽快

a : MedDRA/J Ver. 18.1、 b : 発現日は、治験薬投与開始日を1日目として起算

表 2.7.4-18 その他の重篤な有害事象が発現した被験者の一覧（単純疱疹患者、国内）

投与群 試験番号	識別コード 性別・年齢	有害事象 ^a	発現日 ^b (日目)	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤/ 非重篤	処置	転帰
200 mg群 M522101-J12 (n=271)	OHS-09-02 男・3歳	男性外性器 蜂巣炎	15	9	否定できる	中等度	重篤	該当せず	回復
	OHS-10-02 女・4歳	進行性顔面 片側萎縮	243	95	否定できる	軽度	重篤	該当せず	未回復
	OHS-15-14 女・3歳	子宮頸部 上皮異形成	22	182	否定できる	軽度	重篤	投与量変更せず	回復
	OHS-27-04 女・3歳	乳癌	80	62	否定できる	高度	重篤	該当せず	回復
	OHS-31-03 女・5歳	足骨折	90	79	否定できる	中等度	重篤	該当せず	回復
	OHS-43-03 男・6歳	白内障 手術	57	18	否定できる	中等度	重篤	該当せず	回復

a : MedDRA/J Ver. 16.1、 b : 発現日は、治験薬投与開始日を1日目として起算

表 2.7.4-19 その他の重篤な有害事象が発現した被験者の一覧（再発型性器ヘルペス患者・外国）

投与群	識別コード 性別・年齢	有害事象 ^a	発現日 ^b (日目)	回復日 ^b (日目)	因果関係	重症度	重篤/ 非重篤	処置	転帰
400 mg群 (n=76)	U00000231627 女・3歳	頻脈	1	1	否定できない	高度	重篤	投与中止	回復
		振戦	1	1	否定できない	高度	重篤	投与中止	回復
		発熱	1	1	否定できない	高度	重篤	投与中止	回復
VACV群 (n=67)	U00000231488 女・6歳	乳癌	32	-	否定できる	中等度	重篤	該当せず	軽快

a : MedDRA/J Ver. 9.1、 b : 発現日は、治験薬投与開始日を1日目として起算

表 2.7.4-20 その他の重篤な有害事象が発現した被験者の一覧（臨床薬理試験等）

投与群 試験番号	識別コード 性別・年齢	有害事象 ^a	発現日 ^b (日目)	回復日 ^b (日目)	因果関係	重症度	重篤/ 非重篤	処置	転帰
400 mg群 15L-CL-019 (n=219)	U00022371295 男・4歳	心膜炎	21	23	否定できない	高度	重篤	該当せず	回復
	U00022371310 女・3歳	発疹	17	45	否定できない	高度	重篤	該当せず	回復
	U00023411182 女・5歳	血小板 減少症	21	117	否定できない	高度	重篤	投与中止	回復

a : MedDRA/J Ver. 9.1、 b : 発現日は、治験薬投与開始日を1日目として起算

2.7.4.2.1.4 他の重要な有害事象

(1) 治験薬の投与中止に至った有害事象

1) 帯状疱疹患者（国内）

第II相試験（221試験）では2例、第III相試験（J01試験）では3例の被験者が有害事象のために治験薬の投与を中止した（表 2.7.4-21）。治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳は、400 mg群でみられた接触性皮膚炎（1例）、200 mg群でみられた頭痛及び悪心（各1例）、100 mg群でみられた好中球数減少（1例）、VACV群の腹痛、肝機能異常及び脳症（各1例）であった。

2) 単純疱疹患者（国内）

第III相試験（J11試験）では、200 mg群の1例の被験者が、背部痛のために治験薬の投与を中止した（表 2.7.4-22）。プラセボ群では、投与中止に至った有害事象はみられなかった。

一般臨床試験（J12試験）では、投与中止に至った有害事象はみられなかった。

3) 再発型性器ヘルペス患者（外国）

外国で実施した第II相試験（101試験）では、2例の被験者が有害事象のために治験薬の投与を中止した（表 2.7.4-23）。投与中止に至った有害事象の内訳は、400 mg群の1例でみられた頻脈、発熱及び振戦、1200 mg群の1例でみられた浮動性めまい、嗜眠及び腰痛であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、400 mg群でみられた頻脈、発熱及び振戦は、その他の重篤な有害事象としても報告した。

4) 臨床薬理試験等

健康成人を対象とした28日間反復投与試験（019試験）では、3例の被験者が有害事象のために治験薬の投与を中止した（表 2.7.4-24）。投与中止に至った有害事象の内訳は、400 mg群でみられた脱毛症及び血小板減少症（各1例）、VACV群でみられた発疹（1例）であり、いずれも因果関係は否定されなかった。

製剤間の生物学的同等性及び食事の影響を評価することを目的とした試験（3期クロスオーバー、006試験）では、咽頭炎（1例）及び上気道感染（1例）の発現により、最終投与期への参加を中止した。これら有害事象は、いずれも因果関係が否定された。

表 2.7.4-21 投与中止に至った有害事象の一覧（带状疱疹患者、国内）

投与群 試験番号	識別コード 性別・年齢	有害事象 ^a	発現日 ^b (日目)	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤/ 非重篤	処置	転帰
400 mg群 15L-CL-221 (n=68)	P03105 女・6歳	接触性 皮膚炎	4	-	否定できる	軽度	非重篤	投与中止	未回復
200 mg群 M522101-J01 (n=252)	VZ-087-10 女・7歳	頭痛	1	9	否定できない	軽度	非重篤	投与中止	回復
		悪心	1	9	否定できない	軽度	非重篤	投与中止	回復
100 mg群 15L-CL-221 (n=75)	P01606 女・3歳	好中球 数減少	4	-	否定できる	中等度	重篤	投与中止	軽快
VACV群 M522101-J01 (n=249)	VZ-014-06 男・3歳	腹痛	4	2	否定できない	軽度	非重篤	投与中止	回復
		肝機能 異常	4	26	否定できない	軽度	非重篤	投与中止	回復
	VZ-021-04 男・7歳	脳症	2	2	否定できない	中等度	非重篤	投与中止	回復

a : MedDRA/J Ver. 18.1、 b : 発現日及は、治験薬投与開始日を1日目として起算

表 2.7.4-22 投与中止に至った有害事象の一覧（単純疱疹患者）

投与群 試験番号	識別コード 性別・年齢	有害事象 ^a	発現日 ^b (日目)	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤/ 非重篤	処置	転帰
200 mg群 M522101-J11 (n=309)	HS-033-01 男・4歳	背部痛	1	5	否定できない	中等度	非重篤	投与中止	回復

a : MedDRA/J Ver. 16.0、 b : 発現日は、治験薬投与開始日を1日目として起算

表 2.7.4-23 投与中止に至った有害事象の一覧（再発型性器ヘルペス患者・外国）

投与群	識別コード 性別・年齢	有害事象 ^a	発現日 ^b (日目)	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤/ 非重篤	処置	転帰
400 mg群 (n=76)	U00000231627 女・3歳	頻脈	1	1	否定できない	高度	重篤	投与中止	回復
		振戦	1	1	否定できない	高度	重篤	投与中止	回復
		発熱	1	1	否定できない	高度	重篤	投与中止	回復
1200 mg 群 (n=64)	U0000012201438 女・4歳	浮動性 めまい	3	3	否定できない	中等度	非重篤	投与中止	回復
		嗜眠	3	3	否定できない	中等度	非重篤	投与中止	回復
		腰痛	3	3	否定できない	中等度	非重篤	投与中止	回復

a : MedDRA/J Ver. 9.1、 b : 発現日は、治験薬投与開始日を1日目として起算

表 2.7.4-24 投与中止に至った有害事象一覧（臨床薬理試験等）

投与群 試験番号	識別コード 性別・年齢 (人種)	有害事象 ^a	発現日 ^b (日目)	持続期間 (日)	因果関係	重症度	重篤/ 非重篤	処置	転帰
400 mg群 15L-CL-019 (n=219)	U00022371242 女・5歳 (白人種)	脱毛症	3	-	否定できない	軽度	非重篤	投与中止	不明
	U00023411182 女・5歳 (白人種)	血小板 減少症	21	97	否定できない	高度	重篤	投与中止	回復
800 mg 15L-CL-006 (n=24)	8601006 男・2歳 (黒人種)	咽頭炎	投与前 ^c	17	否定できる	中等度	非重篤	投与の継 続 ^d	回復
	8601010 男・2歳 (白人種)	上気道感染	投与前 ^e	8	否定できる	中等度	非重篤	該当せず	回復
VACV群 15L-CL-019 (n=110)	U00023401094 女・4歳 (白人種)	発疹	25	-	否定できない	軽度	非重篤	投与中止	軽快

a : MedDRA/J Ver. 9.1、 b : 発現日は、治験薬投与開始日を1日目として起算

c : 第2期の投与前、 d : 第2期は治験薬投与は中止せず、第3期の投与は中止、 e : 第3期の投与前日

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の分析

(1) 器官別有害事象発現割合

1) 帯状疱疹患者

帯状疱疹患者を対象とした臨床試験2試験（221試験及びJ01試験）でみられた有害事象を併合し、器官別大分類（以下、SOC）ごとの有害事象発現割合を表 2.7.4-25に示した。

投与群にかかわらず「臨床検査」、「感染症および寄生虫症」、「皮膚および皮下組織障害」及び「胃腸障害」の発現割合が高かった。また、「神経系障害」は、200 mg群（4.2%）及びVACV群（4.7%）の発現割合が、400 mg群（2.5%）及び100 mg群（2.7%）に比べて高かった。

表 2.7.4-25 器官別大分類ごとの有害事象発現割合（帯状疱疹患者）

[SOC]	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	317	332	75	322
有害事象発現	155 (48.9)	159 (47.9)	45 (60.0)	156 (48.4)
[臨床検査]	69 (21.8)	66 (19.9)	27 (36.0)	66 (20.5)
[感染症および寄生虫症]	47 (14.8)	46 (13.9)	8 (10.7)	46 (14.3)
[皮膚および皮下組織障害]	27 (8.5)	29 (8.7)	9 (12.0)	34 (10.6)
[胃腸障害]	19 (6.0)	22 (6.6)	7 (9.3)	19 (5.9)
[筋骨格系および結合組織障害]	11 (3.5)	8 (2.4)	1 (1.3)	5 (1.6)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	9 (2.8)	6 (1.8)	2 (2.7)	9 (2.8)
[神経系障害]	8 (2.5)	14 (4.2)	2 (2.7)	15 (4.7)
[傷害、中毒および処置合併症]	4 (1.3)	7 (2.1)	2 (2.7)	9 (2.8)
[眼障害]	3 (0.9)	8 (2.4)	1 (1.3)	5 (1.6)
[精神障害]	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (1.3)	3 (0.9)
[血管障害]	3 (0.9)	-	-	1 (0.3)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	2 (0.6)	5 (1.5)	4 (5.3)	5 (1.6)
[耳および迷路障害]	2 (0.6)	3 (0.9)	-	1 (0.3)
[代謝および栄養障害]	1 (0.3)	4 (1.2)	1 (1.3)	1 (0.3)
[良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）]	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (2.7)	3 (0.9)
[免疫系障害]	1 (0.3)	1 (0.3)	-	3 (0.9)
[肝胆道系障害]	1 (0.3)	-	-	2 (0.6)
[生殖系および乳房障害]	1 (0.3)	-	-	-
[心臓障害]	-	2 (0.6)	-	1 (0.3)
[血液およびリンパ系障害]	-	1 (0.3)	2 (2.7)	2 (0.6)
[腎および尿路障害]	-	1 (0.3)	-	2 (0.6)

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表4-1から改変

MedDRA/J Ver 18.1

2) 単純疱疹患者（国内）

単純疱疹患者を対象とした国内臨床試験のSOCごとの有害事象発現割合を表 2.7.4-26 示した。

第III相試験（J11試験）で発現割合の高いSOCは、「臨床検査」（200 mg群が20.4%、プラセボ群が14.6%）、「感染症および寄生虫病」（それぞれ18.8%及び17.8%）、「胃腸障害」（それぞれ5.5%及び3.2%）、「皮膚および皮下組織障害」（それぞれ3.9%及び5.7%）であり、帯状疱疹と類似していた。

一般臨床試験（J12試験）で発現割合の高いSOCは、第III相試験と同様であり、200 mg群の発現割合は「臨床検査」が25.5%、「感染症および寄生虫病」が19.9%、「胃腸障害」が5.9%及び「皮膚および皮下組織障害」が8.9%であった。

表 2.7.4-26 器官別大分類ごとの有害事象発現割合（単純疱疹）

SOC	第III相試験		一般臨床試験
	200 mg群	プラセボ	200 mg群
評価例数	309	157	271
有害事象発現例数 (%)	128 (41.4)	59 (37.6)	139 (51.3)
〔臨床検査〕	63 (20.4)	23 (14.6)	69 (25.5)
〔感染症および寄生虫症〕	58 (18.8)	28 (17.8)	54 (19.9)
〔胃腸障害〕	17 (5.5)	5 (3.2)	16 (5.9)
〔皮膚および皮下組織障害〕	12 (3.9)	9 (5.7)	24 (8.9)
〔傷害、中毒および処置合併症〕	4 (1.3)	4 (2.5)	7 (2.6)
〔呼吸器、胸郭および縦隔障害〕	3 (1.0)	1 (0.6)	5 (1.8)
〔筋骨格系および結合組織障害〕	3 (1.0)	1 (0.6)	5 (1.8)
〔生殖系および乳房障害〕	3 (1.0)	0	3 (1.1)
〔心臓障害〕	0	0	3 (1.1)
〔耳および迷路障害〕	2 (0.6)	0	2 (0.7)
〔眼障害〕	2 (0.6)	0	5 (1.8)
〔神経系障害〕	2 (0.6)	1 (0.6)	9 (3.3)
〔一般・全身障害および投与部位の状態〕	1 (0.3)	2 (1.3)	2 (0.7)
〔肝胆道系障害〕	1 (0.3)	0	0
〔免疫系障害〕	1 (0.3)	0	0
〔腎および尿路障害〕	1 (0.3)	0	0
〔良性、悪性および詳細不明の新生物 （膿疱およびポリープを含む）〕	0	1 (0.6)	0
〔血液およびリンパ系障害〕	0	0	1 (0.4)
〔精神障害〕	0	0	1 (0.4)

表2.7.6-247及び表2.7.6-289から改変

例数 (%)

第III相試験（J11試験）：MedDRA/J Ver. 16.0.、一般臨床試験（J12試験）：MedRA/J Ver. 16.1

3) 再発型性器ヘルペス患者（外国）

再発型性器ヘルペス患者を対象とした第II相試験（101試験）のSOCごとの有害事象発現割合を表 2.7.4-27に示した。用法が異なる1200 mg群を除き、本剤投与群で発現割合の高い有害事象は「胃腸障害」（6.7～16.7%）及び「神経系障害」（7.9～8.3%）であった。本剤投与群の「胃腸障害」の発現割合は、VACV群（9.0%）及びプラセボ群（11.3%）に比べて、100 mg及び400 mg群では高く、200 mgでは低かった。「神経系障害」の発現割合は、いずれの用量もVACV群（11.9%）に比べ低かった。

表 2.7.4-27 器官別大分類ごとの有害事象発現割合（再発型性器ヘルペス・外国）

	100 mg群	200 mg群	400 mg群	1200 mg群	VACV群	プラセボ群
評価例数	84	75	76	64	67	71
TEAE発現例数（%）	26 (31.0)	17 (22.7)	24 (31.6)	20 (31.3)	19 (28.4)	20 (28.2)
〔胃腸障害〕	14 (16.7)	5 (6.7)	10 (13.2)	3 (4.7)	6 (9.0)	8 (11.3)
〔神経系障害〕	7 (8.3)	6 (8.0)	6 (7.9)	4 (6.3)	8 (11.9)	3 (4.2)
〔感染症および寄生虫症〕	3 (3.6)	2 (2.7)	2 (2.6)	6 (9.4)	5 (7.5)	0
〔筋骨格系および結合組織障害〕	4 (4.8)	1 (1.3)	0	1 (1.6)	3 (4.5)	5 (7.0)
〔全身障害および投与局所様態〕	1 (1.2)	0	6 (7.9)	0	1 (1.5)	0
〔呼吸器、胸郭および縦隔障害〕	2 (2.4)	1 (1.3)	0	1 (1.6)	1 (1.5)	2 (2.8)
〔臨床検査〕	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (3.1)	0	1 (1.4)
〔精神障害〕	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	2 (3.0)	1 (1.4)
〔腎および尿路障害〕	0	2 (2.7)	2 (2.6)	0	1 (1.5)	0
〔代謝および栄養障害〕	0	1 (1.3)	0	2 (3.1)	1 (1.5)	0
〔生殖系および乳房障害〕	1 (1.2)	0	1 (1.3)	1 (1.6)	1 (1.5)	0
〔皮膚および皮下組織障害〕	0	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.6)	0	1 (1.4)
〔眼障害〕	1 (1.2)	0	0	2 (3.1)	0	0
〔血液およびリンパ系障害〕	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0	0
〔心臓障害〕	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.5)	0
〔肝胆道系障害〕	0	0	1 (1.3)	1 (1.6)	0	0
〔耳および迷路障害〕	0	0	0	0	1 (1.5)	0
〔傷害、中毒および処置合併症〕	0	0	0	0	1 (1.5)	0
〔血管障害〕	1 (1.2)	0	0	0	0	0

表2.7.6-258から改変

MedDRA/J Ver. 9.1

(2) 臨床検査

带状疱疹患者を対象とした臨床試験2試験（221試験及びJ01試験）でみられたSOCが「臨床検査」の有害事象は、2.7.4.3.1 臨床検査値の異常変動に記載した。

(3) 感染症および寄生虫症

带状疱疹患者を対象とした臨床試験2試験（221試験及びJ01試験）でみられたSOCが「感染症および寄生虫症」の有害事象を表 2.7.4-28に示した。

SOCが「感染症および寄生虫症」の比較的よくみられた有害事象（発現割合が2%以上）は、400 mg群では鼻咽頭炎（7.6%、24/317例）が、200 mg群では鼻咽頭炎（7.5%、25/332例）が、100 mg群では鼻咽頭炎（8.0%、6/75例）が、VACV群では鼻咽頭炎（6.8%、22/322例）及び毛包炎（2.2%、7/322例）が認められた。

(4) 皮膚および皮下組織障害

带状疱疹患者を対象とした臨床試験2試験（221試験及びJ01試験）でみられたSOCが「皮膚および皮下組織障害」の有害事象を表 2.7.4-29に示した。

SOCが「皮膚および皮下組織障害」の比較的良好にみられた有害事象（発現割合が2%以上）は、400 mg群では接触性皮膚炎（3.2%、10/317例）が、200 mg群では湿疹（2.4%、8/332例）が、100 mg群では皮脂欠乏性湿疹及び蕁麻疹（各4.0%、3/75例）が、VACV群では接触性皮膚炎及び湿疹（各2.2%、7/322例）が認められた。

(5) 胃腸障害

带状疱疹患者を対象とした臨床試験2試験（221試験及びJ01試験）でみられたSOCが「胃腸障害」の有害事象を表 2.7.4-30に示した。

SOCが「胃腸障害」の比較的良好にみられた有害事象（発現割合が2%以上）は、400 mg群では口内炎（2.2%、7/317例）が、100 mg群では便秘及び下痢（各4.0%、3/75例）が、VACV群では下痢（2.5%、8/322例）が認められた。200 mg群では、SOCが「胃腸障害」の比較的良好にみられた有害事象は認められなかった。

(6) 神経系障害及び精神障害

带状疱疹患者を対象とした臨床試験2試験（221試験及びJ01試験）でみられたSOCが「神経系障害」又は「精神障害」の有害事象を表 2.7.4-50に示した。

SOCが「神経系障害」の有害事象の内、2例以上発現した有害事象は、400 mg群では浮動性めまい（0.9%、3/317例）、頭痛及び傾眠（各0.6%、2/317例）であった。200 mg群は頭痛（3.0%、10/332例）、VACV群は頭痛（3.1%、10/322例）、傾眠（0.6%、2/322例）であった。100 mg群では2例以上発現した有害事象は認められなかった。

SOCが「精神障害」の有害事象の内、2例以上発現した有害事象は不眠症であり、400 mg群では0.6%（2/317例）、VACV群では0.9%（3/322例）にみられた。200 mg群及び100 mg群では2例以上発現した有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-28 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験でみられた器官別大分類が「感染症および寄生虫症」の有害事象

[SOC] PT	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	317	332	75	322	317	332	75	322
有害事象発現	155 (48.9)	159 (47.9)	45 (60.0)	156 (48.4)	46 (14.5)	47 (14.2)	22 (29.3)	46 (14.3)
[感染症および寄生虫症]	47 (14.8)	46 (13.9)	8 (10.7)	46 (14.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	-	-
膿疱性ざ瘡	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-
急性副鼻腔炎	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-
虫垂炎	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-	-
体部白癬	1 (0.3)	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-
気管支炎	3 (0.9)	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
蜂巣炎	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
結膜炎	3 (0.9)	1 (0.3)	-	1 (0.3)	-	-	-	-
膀胱炎	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
毛包炎	-	5 (1.5)	-	7 (2.2)	-	-	-	-
せつ	2 (0.6)	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
胃腸炎	-	1 (0.3)	1 (1.3)	2 (0.6)	-	-	-	-
単純ヘルペス	1 (0.3)	1 (0.3)	-	3 (0.9)	-	-	-	-
麦粒腫	1 (0.3)	2 (0.6)	-	1 (0.3)	-	-	-	-
伝染性単核症	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-	-
インフルエンザ	4 (1.3)	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-
爪カンジダ症	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
鼻前庭炎	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-
鼻咽頭炎	24 (7.6)	25 (7.5)	6 (8.0)	22 (6.8)	-	1 (0.3)	-	-
外耳炎	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-

表 2.7.4-28 带状疱疹患者を対象とした臨床試験でみられた器官別大分類が「感染症および寄生虫症」の有害事象（続き）

[SOC] PT	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	317	332	75	322	317	332	75	322
[感染症および寄生虫症]	47 (14.8)	46 (13.9)	8 (10.7)	46 (14.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	-	-
歯冠周囲炎	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
歯周炎	1 (0.3)	2 (0.6)	-	-	1 (0.3)	-	-	-
咽頭炎	-	1 (0.3)	-	1 (0.3)	-	-	-	-
歯髄炎	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-	-
鼻炎	1 (0.3)	-	1 (1.3)	1 (0.3)	-	-	-	-
皮膚感染	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-	-
須毛瘡	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
足部白癬	2 (0.6)	3 (0.9)	-	2 (0.6)	-	-	-	-
扁桃炎	1 (0.3)	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-
歯膿瘍	1 (0.3)	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-
上気道感染	1 (0.3)	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-
腔感染	2 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-
ウイルス性発疹	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-
白癬感染	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-	-
腹部膿瘍	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-
細菌性耳感染	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-
口腔ヘルペス	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
感染性皮膚嚢腫	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表4-1から改変

MedDRA/J Ver 18.1

表 2.7.4-29 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験でみられた器官別大分類が「皮膚および皮下組織障害」の有害事象

[SOC] PT	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	317	332	75	322	317	332	75	322
有害事象発現	155 (48.9)	159 (47.9)	45 (60.0)	156 (48.4)	46 (14.5)	47 (14.2)	22 (29.3)	46 (14.3)
[皮膚および皮下組織障害]	27 (8.5)	29 (8.7)	9 (12.0)	34 (10.6)	-	-	-	1 (0.3)
ざ瘡	1 (0.3)	-	-	4 (1.2)	-	-	-	-
皮膚嚢腫	1 (0.3)	1 (0.3)	-	1 (0.3)	-	-	-	-
皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
アレルギー性皮膚炎	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
アトピー性皮膚炎	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-
接触性皮膚炎	10 (3.2)	6 (1.8)	-	7 (2.2)	-	-	-	-
蕁麻疹	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-	1 (0.3)
異汗性湿疹	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
湿疹	4 (1.3)	8 (2.4)	1 (1.3)	7 (2.2)	-	-	-	-
皮脂欠乏性湿疹	5 (1.6)	2 (0.6)	3 (4.0)	4 (1.2)	-	-	-	-
貨幣状湿疹	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
紅斑	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
多形紅斑	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-
滴状乾癬	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-	-
稗粒腫	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
汗疹	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (1.3)	-	-	-	-	-
神経皮膚炎	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-	-
掌蹠角皮症	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
痒疹	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-

表 2.7.4-29 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験でみられた器官別大分類が「皮膚および皮下組織障害」の有害事象（続き）

[SOC] PT	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	317	332	75	322	317	332	75	322
[皮膚および皮下組織障害]	27 (8.5)	29 (8.7)	9 (12.0)	34 (10.6)	-	-	-	1 (0.3)
そう痒症	-	1 (0.3)	1 (1.3)	-	-	-	-	-
酒さ	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-
脂漏性皮膚炎	-	3 (0.9)	1 (1.3)	3 (0.9)	-	-	-	-
皮膚びらん	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-
蕁麻疹	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (4.0)	1 (0.3)	-	-	-	-
尋常性白斑	-	-	1 (1.3)	-	-	-	-	-
乾皮症	-	-	-	2 (0.6)	-	-	-	-
爪床出血	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-	-
皮脂欠乏症	1 (0.3)	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表4-1から改変

MedDRA/J Ver 18.1

表 2.7.4-30 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験でみられた器官別大分類が「胃腸障害」の有害事象

[SOC] PT	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	317	332	75	322	317	332	75	322
有害事象発現	155 (48.9)	159 (47.9)	45 (60.0)	156 (48.4)	46 (14.5)	47 (14.2)	22 (29.3)	46 (14.3)
[胃腸障害]	19 (6.0)	22 (6.6)	7 (9.3)	19 (5.9)	3 (0.9)	7 (2.1)	3 (4.0)	7 (2.2)
腹部不快感	2 (0.6)	3 (0.9)	-	3 (0.9)	-	2 (0.6)	-	2 (0.6)
腹痛	-	3 (0.9)	1 (1.3)	3 (0.9)	-	-	-	2 (0.6)
下腹部痛	-	2 (0.6)	-	-	-	1 (0.3)	-	-
上腹部痛	-	3 (0.9)	-	1 (0.3)	-	1 (0.3)	-	-
アフタ性潰瘍	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-
口唇炎	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-	-
便秘	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (4.0)	1 (0.3)	-	1 (0.3)	1 (1.3)	-
下痢	3 (0.9)	2 (0.6)	3 (4.0)	8 (2.5)	1 (0.3)	-	1 (1.3)	3 (0.9)
口内乾燥	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
十二指腸潰瘍	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-
消化不良	-	-	1 (1.3)	-	-	-	-	-
放屁	-	-	1 (1.3)	-	-	-	1 (1.3)	-
胃炎	2 (0.6)	2 (0.6)	-	1 (0.3)	1 (0.3)	-	-	-
胃食道逆流性疾患	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-
歯肉出血	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
悪心	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	-	-
歯の知覚過敏	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
口内炎	7 (2.2)	1 (0.3)	-	1 (0.3)	-	-	-	-
嘔吐	2 (0.6)	1 (0.3)	-	1 (0.3)	-	1 (0.3)	-	-
大腸ポリープ	1 (0.3)	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-

2.7.4.2.1.6 個別有害事象の文書による説明

帯状疱疹患者を対象とした第II相試験(221試験)で発現したその他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述は、2.7.6.21及び5.3.5.1-1に、第III相試験（J01試験）で発現したその他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述は、2.7.6.22及び5.3.5.1-2に示した。

単純疱疹患者を対象とした第III相試験（J11試験）及び一般臨床試験（J12試験）で発現したその他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述は、それぞれ、2.7.6.24、2.7.6.25、5.3.5.4-2及び5.3.5.4-3に示した。

再発型性器ヘルペス患者を対象とした第II相試験（101試験）で発現した死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述は、2.7.6.23及び5.3.5.4-1に示した。

臨床薬理試験等で発現したその他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述は、2.7.6.2、2.7.6.6、5.3.1.2-1及び5.3.3.1-4に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

各臨床試験で実施された臨床検査項目及び測定時期を表 2.7.4-31に示した。

表 2.7.4-31 臨床検査項目及び測定時期

	試験番号	検査項目	測定日
血液学的検査	15L-CL-221	赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット量、血小板数、白血球数、白血球分画	1、8、15日目
	M522101-J01		1、4、8、15 22、29日目
	M522101-J11		1、5-6、8、15 22、29日目
	M522101-J12		1、2-4、5-6、8 15、22、29日目
	15L-CL-101	赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット量、血小板数、白血球数、白血球分画、網状赤血球数	1、4、17日目
凝固・線溶 関連検査	M522101-J01	プロトロンビン時間	1、4、8、15 22、29日目
	M522101-J11	活性化部分トロンボプラスチン時間	
	M522101-J12	フィブリン分解産物	1、5-6、8、15 22、29日目
生化学的検査	15L-CL-221	総タンパク、アルブミン、AST、ALT、ALP、 γ -GTP LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、アミラーゼ 総コレステロール、尿素窒素、尿酸、CRE、Na、K、 Cl	1、8、15日目
	M522101-J01		1、8、15、22 29日目
	M522101-J11		1、5-6、8、15 22、29日目
	M522101-J12		1、5-6、15、22、 29日目
	15L-CL-101	総タンパク、アルブミン、AST、ALT、ALP、LDH 総ビリルビン、コレステロール、重炭酸塩、尿素窒素 CRE、Na、K、Ca、Cl、P、血糖	1、4、17日目
尿検査	15L-CL-221	糖、蛋白、ウロビリノーゲン、NAG α 1-ミクログロブリン	1、8、15日目
	M522101-J01		1、8、15、22 29日目
	M522101-J11		1、5-6、8、15 22、29日目
	M522101-J12		1、5-6、15、22、 29日目
	15L-CL-101	pH、比重、ケトン体、蛋白、糖、ビリルビン、潜血	1、4、17日目

2.7.4.3.1 臨床検査値の異常変動

治験責任医師又は治験分担医師は、投与前からの変動が臨床的に意義のあるものを異常変動と判定し、有害事象とした。

(1) 帯状疱疹患者（国内）

帯状疱疹患者を対象とした臨床試験2試験（221試験及びJ01試験）でみられたSOCが「臨床検査」の有害事象の発現割合は、400 mg群が21.8%（69/317例）、200 mg群が19.9%（66/332例）、100 mg群が36.0%（27/75例）、VACV群が20.5%（66/322例）であった（表 2.7.4-32）。

400 mg群で比較的良好にみられた有害事象は、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加（6.0%、19/317例）、 α 1ミクログロブリン増加（4.7%、15/317例）、フィブリン分解産物増加（3.6%、9/249例）、尿中蛋白陽性（2.2%、7/317例）であった。この内、治験薬との因果関係は否定できないと判断された被験者の割合は、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加が2.8%（9/317例）、フィブリン分解産物増加が2.0%（5/249例）、 α 1ミクログロブリン増加が1.9%（6/317例）、尿中蛋白陽性が0.3%（1/317例）であった。

β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加の発現割合は、治験薬との因果関係にかかわらず、用量に依存して高い値を示し、400 mg群及び200 mg群の発現割合は、VACV群に比べて高かった。

α 1ミクログロブリン増加は、治験薬との因果関係にかかわらず、発現割合と用量との間に関係性はみられず、VACV群の発現割合と差はみられなかった。

フィブリン分解産物増加の発現割合は、治験薬との因果関係にかかわらず、400 mg群の発現割合は、200 mg群に比べて高く、VACV群よりは低かった。

(2) 単純疱疹患者（国内）

単純疱疹患者を対象とした第III相試験（J11試験）及び一般臨床試験（J12試験）でみられたSOCが「臨床検査」の有害事象の発現状況は、帯状疱疹患者を対象とした臨床試験と類似していた。

第III相試験（J11試験）の200 mg群でみられたSOCが「臨床検査」の有害事象の発現割合は、20.4%（63/309例）であった。この内、発現割合が2%以上の有害事象は、 α 1ミクログロブリン増加（7.4%、23/309例）、フィブリン分解産物増加（4.2%、13/309例）、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加（2.9%、9/309例）であった。

一般臨床試験（J12試験）の200 mg群でみられたSOCが「臨床検査値」の有害事象の発現割合は、25.5%（69/271例）であった。この内、発現割合が2%以上の有害事象は、フィブリン分解産物増加（11.8%、32/271例）、 α 1ミクログロブリン増加（6.3%、17/271例）、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加（3.0%、8/271例）、白血球数増加（2.6%、7/271例）、尿中ブドウ糖陽性（2.2%、6/271例）であった。

(3) 再発型性器ヘルペス患者（外国）

再発型性器ヘルペス患者を対象とした第II相試験（101試験）でSOCが「臨床検査」に該当する有害事象の発現割合は、400 mg群が1.3%（1/76例）、200 mg群が1.3%（1/75例）及び100 mg群が1.2%（1/84例）、1200 mg群が3.1%（2/64例）であった。また、VACV群では臨床検査に該当する有害事象はみられず、帯状疱疹患者を対象とした国内臨床試験に比べて発現割合は低かった。

SOCが臨床検査に該当する有害事象の内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が2例（400 mg群及び100 mg群で各1例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が1例（400 mg群）、血中アルカリフォスファターゼ増加が1例（1200 mg群）、肝酵素上昇が1例（1200 mg群）、肝機能検査値異常が2例（200 mg群及び1200 mg群で各1例）であった。

表 2.7.4-32 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験でみられた器官別大分類が「臨床検査」の有害事象

[SOC] PT	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	317	332	75	322	317	332	75	322
有害事象発現	155 (48.9)	159 (47.9)	45 (60.0)	156 (48.4)	46 (14.5)	47 (14.2)	22 (29.3)	46 (14.3)
[臨床検査]	69 (21.8)	66 (19.9)	27 (36.0)	66 (20.5)	40 (12.6)	35 (10.5)	18 (24.0)	31 (9.6)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長*	1 (0.4)	1 (0.4)	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (1.3)	4 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (1.3)	3 (0.9)
アミラーゼ増加	1 (0.3)	4 (1.2)	2 (2.7)	4 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (2.7)	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	-	-	-	1 (0.3)	-	-
好塩基球数増加	1 (0.3)	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	19 (6.0)	14 (4.2)	2 (2.7)	10 (3.1)	9 (2.8)	7 (2.1)	1 (1.3)	4 (1.2)
抱合ビリルビン増加	1 (0.3)	1 (0.3)	-	-	1 (0.3)	-	-	-
血中アルブミン減少	1 (0.3)	-	1 (1.3)	-	-	-	-	-
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	2 (0.6)	-	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	-	1 (0.3)
血中クロール減少	1 (0.3)	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-
血中コレステロール増加	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (1.3)	2 (0.6)	-	1 (0.3)	-	-
血中クレアチニン増加	-	-	2 (2.7)	3 (0.9)	-	-	1 (1.3)	2 (0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	-	1 (0.3)	1 (1.3)	-	-	-	-	-
血中カリウム減少	-	1 (0.3)	-	2 (0.6)	-	-	-	1 (0.3)
血中カリウム増加	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (4.0)	1 (0.3)	-	1 (0.3)	2 (2.7)	-
拡張期血圧低下	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-
血圧上昇	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (1.3)	-	1 (0.3)	-	-	-
収縮期血圧上昇	2 (0.6)	-	-	1 (0.3)	-	-	-	1 (0.3)

*：第III臨床試験（J01試験）のみで測定、解析対象は400 mg群：249例、200 mg群：252例、VACV群：249例
併合解析報告書（5.3.5.3-9）表4-1及び表2.7.6-240から改変

MedDRA/J Ver 18.1

表 2.7.4-32 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験でみられた器官別大分類が「臨床検査」の有害事象（続き）

[SOC] PT	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	317	332	75	322	317	332	75	322
[臨床検査]	69 (21.8)	66 (19.9)	27 (36.0)	66 (20.5)	40 (12.6)	35 (10.5)	18 (24.0)	31 (9.6)
血中尿素増加	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (2.7)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (1.3)	1 (0.3)
血中尿酸増加	3 (0.9)	3 (0.9)	3 (4.0)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (2.7)	-
白血球百分率数異常	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
心電図QT延長*	4 (1.6)	3 (1.2)	-	1 (0.4)	4 (1.6)	3 (1.2)	-	1 (0.4)
心電図ST部分上昇*	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-
好酸球数増加	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (2.7)	-	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (1.3)	-
フィブリン分解産物増加*	9 (3.6)	7 (2.8)	-	10 (4.0)	5 (2.0)	4 (1.6)	-	6 (2.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	4 (1.2)	2 (2.7)	4 (1.2)	-	2 (0.6)	1 (1.3)	1 (0.3)
尿中ブドウ糖陽性	5 (1.6)	5 (1.5)	1 (1.3)	9 (2.8)	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (1.3)	2 (0.6)
ヘマトクリット減少	-	1 (0.3)	1 (1.3)	-	-	1 (0.3)	1 (1.3)	-
ヘモグロビン減少	-	1 (0.3)	1 (1.3)	-	-	1 (0.3)	1 (1.3)	-
心拍数増加	-	1 (0.3)	-	-	-	1 (0.3)	-	-
眼圧上昇	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
肝機能検査異常	1 (0.3)	2 (0.6)	-	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	-	3 (0.9)
リンパ球数減少	-	-	1 (1.3)	-	-	-	-	-
リンパ球数増加	1 (0.3)	-	1 (1.3)	-	1 (0.3)	-	1 (1.3)	-
単球数増加	-	-	1 (1.3)	-	-	-	-	-
好中球数減少	-	-	2 (2.7)	-	-	-	-	-

*：第III臨床試験（J01試験）のみで測定、解析対象は400 mg群：249例、200 mg群：252例、VACV群：249例
併合解析報告書（5.3.5.3-9）表4-1及び表2.7.6-240から改変

MedDRA/J Ver 18.1

表 2.7.4-32 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験でみられた器官別大分類が「臨床検査」の有害事象（続き）

[SOC] PT	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	317	332	75	322	317	332	75	322
[臨床検査]	69 (21.8)	66 (19.9)	27 (36.0)	66 (20.5)	40 (12.6)	35 (10.5)	18 (24.0)	31 (9.6)
総蛋白減少	-	1 (0.3)	1 (1.3)	1 (0.3)	-	1 (0.3)	-	1 (0.3)
赤血球数減少	1 (0.3)	-	1 (1.3)	-	1 (0.3)	-	1 (1.3)	-
白血球数減少	2 (0.6)	3 (0.9)	-	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	-	1 (0.3)
白血球数増加	4 (1.3)	5 (1.5)	2 (2.7)	2 (0.6)	1 (0.3)	-	1 (1.3)	-
血小板数増加	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (1.3)	-
尿中蛋白陽性	7 (2.2)	2 (0.6)	1 (1.3)	5 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	-	3 (0.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (1.3)	-	4 (5.3)	-	3 (0.9)	-	4 (5.3)	-
肝酵素上昇	1 (0.3)	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-
握力低下	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-	-
α1ミクログロブリン	-	1 (0.3)	-	-	-	1 (0.3)	-	-
α1ミクログロブリン増加	15 (4.7)	16 (4.8)	3 (4.0)	15 (4.7)	6 (1.9)	9 (2.7)	1 (1.3)	6 (1.9)

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表4-1及び表2.7.6-240から改変

MedDRA/J Ver 18.1

2.7.4.3.2 試験期間を通しての臨床検査値の推移

(1) 帯状疱疹患者（国内）

第II相試験（221試験）の投与前及び投与終了後の要約統計量を表 2.7.4-33に、第III相試験（J01試験）の投与前及び投与終了後の要約統計量を表 2.7.4-34に示した。いずれの投与群も臨床的に問題と考えられる経時推移は認められなかった。

表 2.7.4-33 臨床検査値の経時推移（帯状疱疹：第II相試験）

検査項目	時点	400 mg群		200 mg群		100 mg群		VACV群	
		n	平均 (標準偏差)	n	平均 (標準偏差)	n	平均 (標準偏差)	n	平均 (標準偏差)
赤血球数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	投与前	68	443.3(41.54)	80	434.5(46.77)	75	442.1(39.52)	73	440.3(43.13)
	投与終了後	64	428.5(40.34)	74	423.4(42.54)	72	426.3(41.67)	70	423.0(41.85)
ヘモグロビン量 (g/dL)	投与前	68	13.85(1.322)	80	13.84(1.448)	75	13.98(1.473)	73	13.84(1.340)
	投与終了後	64	13.36(1.261)	75	13.45(1.381)	72	13.57(1.559)	71	13.35(1.375)
ヘマトクリット値 (%)	投与前	68	40.55(3.563)	80	40.31(4.196)	75	40.82(4.171)	73	40.39(3.780)
	投与終了後	64	39.16(3.592)	74	39.18(3.895)	72	39.45(4.349)	70	38.79(3.753)
血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	投与前	67	24.17(4.644)	79	23.60(5.301)	75	23.54(6.075)	72	24.94(5.320)
	投与終了後	63	25.21(4.958)	73	24.77(5.886)	72	24.65(6.167)	68	26.49(5.551)
白血球数 ($\times/\mu\text{L}$)	投与前	68	5901.5(1297.13)	79	5568.4(1476.70)	75	5981.3(1776.55)	72	5812.5(1631.89)
	投与終了後	64	6298.4(2058.55)	73	5702.7(1563.29)	72	5856.9(1622.28)	69	5910.1(1502.07)
好中球 (%)	投与前	68	62.92(6.115)	80	59.70(9.517)	75	61.01(9.527)	73	59.52(9.092)
	投与終了後	64	56.80(7.985)	75	55.14(8.313)	72	55.70(9.468)	71	54.68(9.180)
好酸球 (%)	投与前	68	2.55(1.856)	80	2.71(2.062)	75	2.27(1.852)	73	2.74(1.558)
	投与終了後	64	2.82(2.192)	75	2.75(2.080)	72	2.90(2.562)	71	2.65(1.645)
好塩基球 (%)	投与前	68	0.41(0.426)	80	0.42(0.348)	75	0.47(0.529)	73	0.42(0.399)
	投与終了後	64	0.47(0.516)	75	0.43(0.331)	72	0.44(0.308)	71	0.48(0.423)
単球 (%)	投与前	68	7.34(2.062)	80	7.34(2.132)	75	7.50(2.256)	73	7.72(2.346)
	投与終了後	64	6.12(1.993)	75	6.62(1.507)	72	6.40(2.094)	71	6.72(1.950)
リンパ球 (%)	投与前	68	26.78(5.922)	80	29.83(8.794)	75	28.75(9.127)	73	29.60(8.463)
	投与終了後	64	33.79(7.467)	75	35.06(7.681)	72	34.56(8.647)	71	35.47(8.774)
総タンパク (g/dL)	投与前	68	7.36(0.436)	80	7.27(0.374)	75	7.38(0.456)	73	7.35(0.393)
	投与終了後	64	7.15(0.439)	75	7.05(0.374)	72	7.07(0.437)	71	7.17(0.370)
アルブミン (g/dL)	投与前	68	4.40(0.243)	80	4.43(0.237)	75	4.39(0.278)	73	4.41(0.221)
	投与終了後	64	4.26(0.249)	75	4.31(0.233)	72	4.22(0.276)	71	4.33(0.225)
AST (IU/L)	投与前	68	25.0(10.65)	80	24.9(11.99)	75	21.5(5.11)	73	24.3(11.97)
	投与終了後	64	23.5(9.59)	75	22.3(6.17)	72	21.3(5.24)	71	24.1(7.06)
ALT (IU/L)	投与前	68	24.5(18.35)	80	25.2(18.35)	75	20.3(9.18)	73	24.2(12.94)
	投与終了後	64	23.3(13.81)	75	22.6(13.28)	72	21.5(9.29)	71	26.9(15.67)
ALP (IU/L)	投与前	68	254.8(85.87)	80	244.4(68.04)	75	245.9(84.33)	73	236.6(66.86)
	投与終了後	64	250.0(76.36)	75	239.0(67.78)	72	234.7(85.72)	71	233.6(65.23)
γ -GTP (IU/L)	投与前	68	30.6(23.99)	80	32.4(30.84)	75	32.9(33.42)	73	43.7(48.44)
	投与終了後	64	29.2(22.21)	75	30.7(26.28)	72	32.7(30.28)	71	40.5(42.19)

総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書のTable 12.5.2.1、Table 12.5.2.2-1、Table 12.5.2.2-2及びTable 12.5.2.3から改変

投与前：1日目投与前、投与終了後：8日目

表 2.7.4-33 臨床検査値の経時推移（帯状疱疹：第II相試験）（続き）

検査項目	時点	400 mg群		200 mg群		100 mg群		VACV群	
		n	平均 (標準偏差)	n	平均 (標準偏差)	n	平均 (標準偏差)	n	平均 (標準偏差)
LDH (IU/L)	投与前	68	186.1(33.69)	80	178.9(31.28)	75	171.7(30.47)	73	180.8(33.28)
	投与終了後	64	180.6(29.78)	75	172.7(29.87)	72	171.6(31.89)	71	180.3(32.22)
総ビリルビン (mg/dL)	投与前	68	0.64(0.249)	80	0.65(0.200)	75	0.68(0.293)	73	0.66(0.269)
	投与終了後	64	0.56(0.204)	75	0.62(0.205)	72	0.62(0.225)	71	0.62(0.236)
直接ビリルビン (mg/dL)	投与前	68	0.10(0.066)	80	0.10(0.056)	75	0.11(0.070)	73	0.10(0.093)
	投与終了後	64	0.08(0.059)	75	0.10(0.057)	72	0.09(0.051)	71	0.09(0.063)
アミラーゼ (IU/L)	投与前	68	79.8(29.59)	80	82.5(26.69)	75	76.0(23.89)	73	77.4(44.05)
	投与終了後	64	83.3(31.23)	75	85.9(26.54)	72	75.0(24.45)	71	75.7(32.09)
総コレステロール (mg/dL)	投与前	68	206.6(39.10)	80	206.2(32.67)	75	209.2(34.12)	73	207.6(40.41)
	投与終了後	64	196.5(36.11)	75	196.9(30.83)	72	199.1(29.88)	71	201.4(36.96)
尿素窒素 (mg/dL)	投与前	68	14.4(4.03)	80	14.9(3.83)	75	14.5(3.84)	73	14.4(3.62)
	投与終了後	64	14.9(3.33)	75	15.0(3.90)	72	14.0(3.75)	71	14.4(3.60)
尿酸 (mg/dL)	投与前	68	4.78(1.323)	80	4.93(1.314)	75	4.78(1.318)	73	4.92(1.285)
	投与終了後	64	4.71(1.312)	75	4.91(1.306)	72	4.66(1.188)	71	4.78(1.213)
クレアチニン (mg/dL)	投与前	68	0.681(0.1882)	80	0.679(0.1729)	75	0.666(0.1608)	73	0.669(0.1543)
	投与終了後	64	0.689(0.1692)	75	0.682(0.1600)	72	0.661(0.1514)	71	0.664(0.1410)
Na (mEq/L)	投与前	68	141.2(1.98)	80	141.5(1.71)	75	141.1(1.97)	73	141.6(2.13)
	投与終了後	64	141.4(1.66)	75	141.3(1.85)	72	141.2(1.84)	71	141.4(2.23)
K (mEq/L)	投与前	68	4.27(0.408)	80	4.20(0.303)	75	4.17(0.333)	73	4.18(0.474)
	投与終了後	64	4.18(0.347)	75	4.15(0.314)	72	4.20(0.371)	71	4.10(0.358)
Cl (mEq/L)	投与前	68	102.7(2.45)	80	103.0(1.99)	75	102.7(2.25)	73	102.8(2.51)
	投与終了後	64	103.4(1.87)	75	103.5(2.02)	72	103.2(2.00)	71	103.6(2.28)
NAG (U/L)	投与前	68	5.04(6.231)	80	4.14(3.211)	75	5.42(4.951)	73	4.15(3.347)
	投与終了後	64	5.06(4.858)	75	3.63(3.425)	72	3.55(3.156)	71	3.08(2.499)
α 1-MG (mg/L)	投与前	68	5.57(6.053)	80	5.36(5.099)	75	5.62(5.637)	73	4.70(3.725)
	投与終了後	64	4.97(6.125)	75	3.76(3.669)	72	3.44(3.532)	71	3.23(3.027)

総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書のTable 12.5.2.1、Table 12.5.2.2-1、Table 12.5.2.2-2及びTable 12.5.2.3から改変

投与前：1日目投与前、投与終了後：8日目

NAG：N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ、 α 1-MG： α 1ミクログロブリン

表 2.7.4-34 臨床検査値の経時推移（带状疱疹：第III相試験）

検査項目	測定時点	400 mg群		200 mg群		VACV群	
		例数	平均（標準偏差）	例数	平均（標準偏差）	例数	平均（標準偏差）
赤血球数 ($\times 10^{12}/L$)	投与前	249	4.452 (0.451)	251	4.478 (0.476)	245	4.448 (0.410)
	投与終了後1	245	4.371 (0.428)	240	4.399 (0.459)	242	4.376 (0.423)
	投与終了後2	222	4.309 (0.442)	226	4.358 (0.451)	230	4.322 (0.410)
ヘモグロビン量 (g/L)	投与前	249	137.1 (14.8)	251	138.0 (15.3)	245	137.1 (14.1)
	投与終了後1	245	134.4 (13.6)	240	135.3 (14.4)	242	134.8 (14.0)
	投与終了後2	222	132.4 (13.8)	226	133.7 (14.6)	230	133.4 (13.6)
ヘマトクリット値 Proportion of 1.0	投与前	249	0.4066 (0.0419)	251	0.4087 (0.0428)	245	0.4063 (0.0392)
	投与終了後1	245	0.3988 (0.0382)	240	0.4008 (0.0407)	242	0.3984 (0.0392)
	投与終了後2	222	0.3922 (0.0387)	226	0.3964 (0.0412)	230	0.3949 (0.0389)
血小板数 ($\times 10^9/L$)	投与前	247	218.1 (52.0)	246	220.1 (52.3)	240	219.8 (53.3)
	投与終了後1	244	214.9 (49.4)	235	219.1 (50.9)	238	219.1 (52.2)
	投与終了後2	221	231.3 (47.0)	224	236.3 (56.9)	225	235.2 (51.2)
白血球数 ($\times 10^9/L$)	投与前	249	5.8249 (1.5918)	251	5.7665 (1.5788)	245	5.8910 (1.6257)
	投与終了後1	245	5.6751 (1.6031)	240	5.6213 (1.4612)	242	5.8070 (1.6452)
	投与終了後2	222	6.1964 (2.4412)	226	5.9611 (1.5198)	230	6.1135 (1.6511)
好中球 ($\times 10^9/L$)	投与前	248	3.60006(1.23948)	249	3.59156(1.35005)	245	3.69055(1.36420)
	投与終了後1	243	3.18156(1.21623)	239	3.21856(1.08891)	241	3.26407(1.23557)
	投与終了後2	222	3.61188(2.20516)	225	3.38408(1.18737)	230	3.43213(1.28730)
好酸球 ($\times 10^9/L$)	投与前	248	0.14957(0.13297)	249	0.15611(0.14545)	245	0.15746(0.12863)
	投与終了後1	243	0.16430(0.12921)	239	0.14960(0.12492)	241	0.16208(0.12464)
	投与終了後2	222	0.17948(0.14942)	225	0.16628(0.13348)	230	0.16087(0.12663)
好塩基球 ($\times 10^9/L$)	投与前	248	0.02336(0.02204)	249	0.02306(0.01964)	245	0.02532(0.02378)
	投与終了後1	243	0.02514(0.02503)	239	0.02406(0.02031)	241	0.02631(0.02295)
	投与終了後2	222	0.02697(0.02374)	225	0.02969(0.02568)	230	0.03053(0.02675)
単球 ($\times 10^9/L$)	投与前	248	0.46022(0.16714)	249	0.44351(0.16614)	245	0.44912(0.15383)
	投与終了後1	243	0.44292(0.16712)	239	0.42143(0.16088)	241	0.46193(0.16292)
	投与終了後2	222	0.38995(0.13771)	225	0.39173(0.13328)	230	0.41104(0.14361)
リンパ球 ($\times 10^9/L$)	投与前	248	1.60711(0.53606)	249	1.55868(0.56399)	245	1.56857(0.52572)
	投与終了後1	243	1.87369(0.58558)	239	1.81912(0.59083)	241	1.89647(0.62026)
	投与終了後2	222	1.98812(0.61024)	225	1.97577(0.56896)	230	2.07891(0.62181)
総タンパク (g/L)	投与前	249	72.0(5.0)	252	71.7(3.9)	249	72.3(4.4)
	投与終了後1	18	71.7(4.6)	9	69.7(4.1)	7	71.6(4.4)
	投与終了後2	222	69.3(4.3)	226	69.5(4.1)	230	70.7(4.1)
アルブミン (g/L)	投与前	249	44.4(2.8)	252	44.5(2.3)	249	44.6(2.8)
	投与終了後1	18	44.2(3.2)	9	42.4(2.5)	7	45.3(3.1)
	投与終了後2	222	42.8(2.8)	226	43.2(2.5)	230	43.6(2.5)

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.4.2.1-1、Table 14.3.4.2.1-3、Table 14.3.4.2.1-4及びTable 14.3.4.2.1-5から改変
 投与前：1日目投与前、投与終了後1：4日目、投与終了後2：8日目

表 2.7.4-34 臨床検査値の経時推移（帯状疱疹：第III相試験）（続き）

検査項目	測定時点	400 mg群		200 mg群		VACV群	
		例数	平均（標準偏差）	例数	平均（標準偏差）	例数	平均（標準偏差）
AST (U/L)	投与前	246	23.6(8.6)	249	23.0(7.3)	246	24.0(9.6)
	投与終了後1	18	34.8(30.8)	9	23.7(7.6)	7	31.6(28.5)
	投与終了後2	222	21.9(7.1)	224	22.0(6.8)	227	23.1(7.5)
ALT (U/L)	投与前	249	20.4(13.5)	252	19.6(12.2)	249	21.5(15.0)
	投与終了後1	18	31.0(35.6)	9	16.9(8.6)	7	34.4(49.8)
	投与終了後2	222	18.6(10.3)	226	19.6(12.8)	230	21.3(12.1)
ALP (U/L)	投与前	249	228.1(70.5)	252	215.2(60.9)	249	228.2(66.4)
	投与終了後1	18	235.4(68.1)	9	192.1(56.7)	7	213.6(54.2)
	投与終了後2	222	218.0(68.8)	226	208.1(55.6)	230	225.6(67.7)
γ-GTP (U/L)	投与前	249	29.2(35.2)	252	30.1(35.6)	249	29.6(33.0)
	投与終了後1	18	65.3(90.8)	9	30.8(13.0)	7	34.4(30.3)
	投与終了後2	222	25.2(20.3)	226	28.8(32.3)	230	29.6(33.8)
LDH (U/L)	投与前	246	174.2(32.4)	249	170.4(33.8)	246	174.3(34.2)
	投与終了後1	18	193.6(26.1)	9	193.2(44.3)	7	168.4(47.9)
	投与終了後2	222	167.1(31.8)	224	164.3(30.4)	227	170.3(32.5)
総ビリルビン (μmol/L)	投与前	249	11.620(4.788)	252	11.529(4.762)	249	11.160(5.455)
	投与終了後1	18	11.970(4.942)	9	11.210(4.452)	7	10.993(4.616)
	投与終了後2	222	10.322(4.166)	226	10.268(4.013)	230	10.141(4.054)
直接ビリルビン (μmol/L)	投与前	249	1.998(1.024)	252	1.914(1.026)	249	1.985(1.319)
	投与終了後1	18	1.995(1.209)	9	1.900(1.028)	7	2.199(0.834)
	投与終了後2	222	1.787(0.959)	226	1.846(1.097)	230	1.762(0.866)
アミラーゼ (U/L)	投与前	249	81.9(31.7)	252	78.4(27.8)	249	81.1(40.4)
	投与終了後1	18	84.6(36.8)	9	87.7(30.0)	7	77.0(33.4)
	投与終了後2	222	81.0(28.2)	226	79.4(26.7)	230	82.7(30.8)
総コレステロール (mmol/L)	投与前	249	5.45523(0.99027)	252	5.22491(0.93149)	249	5.22681(0.93033)
	投与終了後1	18	5.27497(0.94120)	9	4.62747(0.78580)	7	4.90250(1.04200)
	投与終了後2	222	5.12983(0.94130)	226	4.98575(0.86560)	230	5.08462(0.87843)
尿素窒素 (mmol/L)	投与前	249	4.9851(1.4001)	252	4.9683(1.4042)	249	4.8475(1.3535)
	投与終了後1	18	5.4740(1.8490)	9	4.7997(1.4180)	7	4.4370(1.4843)
	投与終了後2	222	5.0302(1.2543)	226	4.9332(1.3297)	230	4.8661(1.3130)
尿酸 (μmol/L)	投与前	249	289.7799(78.2705)	252	287.0854(72.5310)	249	283.6169(78.9127)
	投与終了後1	18	316.8962(78.0021)	9	284.1822(85.0989)	7	334.7874(108.4166)
	投与終了後2	222	292.4701(77.4631)	226	288.4254(72.8095)	230	276.0648(74.7050)
クレアチニン (μmol/L)	投与前	249	61.9475(14.9096)	252	62.2203(13.9585)	249	60.8362(13.0838)
	投与終了後1	18	66.3000(13.1013)	9	67.3804(15.7688)	7	63.1429(13.5309)
	投与終了後2	222	61.7765(14.6809)	226	62.2125(14.1633)	230	60.8346(12.5961)

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.4.2.1-1、Table 14.3.4.2.1-3、Table 14.3.4.2.1-4及びTable 14.3.4.2.1-5から改変
 投与前：1日目投与前、投与終了後1：4日目、投与終了後2：8日目

表 2.7.4-34 臨床検査値の経時推移（帯状疱疹：第III相試験）（続き）

検査項目	測定時点	400 mg群		200 mg群		VACV群	
		例数	平均（標準偏差）	例数	平均（標準偏差）	例数	平均（標準偏差）
Na (mmol/L)	投与前	249	141.2(2.6)	252	141.3(1.9)	249	141.2(1.9)
	投与終了後1	18	140.9(2.7)	9	140.3(1.5)	7	140.9(2.0)
	投与終了後2	222	141.0(2.4)	226	141.2(1.8)	230	141.2(1.9)
K (mmol/L)	投与前	246	4.13(0.38)	249	4.10(0.33)	246	4.09(0.33)
	投与終了後1	18	4.20(0.24)	9	4.04(0.22)	7	3.69(0.45)
	投与終了後2	222	4.08(0.35)	224	4.05(0.30)	227	4.02(0.33)
Cl (mmol/L)	投与前	249	103.5(2.8)	252	103.7(2.1)	249	103.7(2.1)
	投与終了後1	18	103.3(2.6)	9	104.0(1.5)	7	102.9(3.9)
	投与終了後2	222	103.9(2.5)	226	104.0(2.2)	230	104.1(2.1)
補正Ca (mmol/L)	投与前	249	2.3200(0.0889)	252	2.3134(0.0768)	249	2.3132(0.0923)
	投与終了後1	18	2.3333(0.0903)	9	2.2611(0.0840)	7	2.2786(0.0951)
	投与終了後2	222	2.2758(0.0810)	226	2.2727(0.0685)	230	2.2939(0.0743)
プロトンビン時間 (比)	投与前	249	0.934(0.057)	251	0.940(0.084)	249	0.945(0.064)
	投与終了後1	244	0.934(0.057)	240	0.940(0.107)	242	0.944(0.068)
	投与終了後2	222	0.944(0.056)	225	0.948(0.079)	230	0.951(0.070)
APTT (秒)	投与前	249	32.92(3.91)	251	32.87(3.92)	249	32.90(3.73)
	投与終了後1	244	32.75(3.46)	240	32.76(3.25)	242	32.90(3.33)
	投与終了後2	222	32.90(3.40)	225	32.92(3.37)	230	33.15(3.69)
フィブリン分解産物 (mg/L)	投与前	249	2.53(6.51)	251	2.05(1.82)	249	2.37(2.32)
	投与終了後1	245	2.09(1.92)	240	1.98(1.73)	242	2.58(3.46)
	投与終了後2	222	2.01(2.84)	225	1.88(2.09)	230	2.25(3.62)
NAG (U/L)	投与前	248	4.86(4.72)	252	4.66(4.12)	249	4.82(4.62)
	投与終了後1	18	3.81(2.70)	10	7.65(7.95)	7	5.27(2.62)
	投与終了後2	221	4.61(8.45)	224	4.37(4.44)	230	4.04(4.08)
補正NAG (U/g・cr)	投与前	248	4.82(3.52)	252	4.20(2.51)	249	4.39(2.83)
	投与終了後1	18	5.29(4.51)	10	7.29(4.97)	7	4.09(1.92)
	投与終了後2	222	5.08(5.66)	226	4.47(3.02)	230	4.52(2.93)
α1-ミクロ グロブリン (mg/L)	投与前	249	6.03(9.77)	252	5.06(4.46)	249	5.04(5.44)
	投与終了後1	18	5.96(6.89)	9	6.28(8.87)	7	5.64(3.75)
	投与終了後2	222	4.22(6.20)	226	3.88(3.96)	230	3.78(5.10)
補正α1-ミクロ グロブリン (mg/g・cr)	投与前	221	6.429(6.709)	234	5.228(3.666)	231	5.184(4.079)
	投与終了後1	17	7.116(5.793)	9	6.683(6.506)	7	5.087(4.410)
	投与終了後2	191	5.523(4.790)	200	4.893(3.943)	193	4.738(3.847)

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.4.2.1-1、Table 14.3.4.2.1-3、Table 14.3.4.2.1-4及びTable 14.3.4.2.1-5から改変
 投与前：1日目投与前、投与終了後1：4日目、投与終了後2：8日目

(2) 単純疱疹患者（国内）

第III相試験（J11試験）及び一般臨床試験（J12試験、初回治療期）の投与前（1日目）、投与終了後（5～6日目及び8日目）の要約統計量を表 2.7.4-35に示した。帯状疱疹患者を対象とした試験と同様、いずれの投与群も臨床的に問題と考えられる経時推移は認められなかった。

表 2.7.4-35 臨床検査値の経時推移（単純疱疹患者・国内）

検査項目	測定時点	ASP2151 200 mg群				プラセボ群	
		M522101-J11試験		M522101-J12試験		M522101-J11試験	
		例数	平均（標準偏差）	例数	平均（標準偏差）	例数	平均（標準偏差）
赤血球数 ($\times 10^{12}/L$)	投与前	309	4.399 (0.404)	269	4.510 (0.453)	157	4.407 (0.416)
	投与終了後1	295	4.314 (0.429)	264	4.401 (0.444)	154	4.354 (0.413)
	投与終了後2	290	4.394 (0.414)	257	4.472 (0.446)	149	4.392 (0.425)
ヘモグロビン量 (g/L)	投与前	308	133.6 (15.6)	270	137.5 (15.9)	157	134.1 (15.5)
	投与終了後1	295	130.9 (16.0)	264	134.2 (15.4)	154	132.3 (15.2)
	投与終了後2	290	133.6 (15.4)	257	136.1 (15.4)	149	133.5 (15.5)
ヘマトクリット値 Proportion of 1.0	投与前	309	0.3968 (0.0419)	269	0.4072 (0.0441)	157	0.3975 (0.0437)
	投与終了後1	295	0.3879 (0.0433)	264	0.3974 (0.0430)	154	0.3919 (0.0409)
	投与終了後2	290	0.3963 (0.0420)	257	0.4035 (0.0435)	149	0.3964 (0.0424)
血小板数 ($\times 10^9/L$)	投与前	304	236.7 (54.0)	264	232.8 (51.3)	155	231.1 (50.8)
	投与終了後1	289	237.3 (52.6)	257	233.8 (53.3)	151	234.2 (51.1)
	投与終了後2	288	245.4 (58.5)	252	241.0 (56.4)	148	242.1 (51.4)
白血球数 ($\times 10^9/L$)	投与前	309	6.4233 (1.7240)	269	6.7595 (1.8668)	157	6.6318 (1.9584)
	投与終了後1	295	5.9414 (1.6445)	264	6.2072 (1.5843)	154	6.1136 (1.7242)
	投与終了後2	290	6.3703 (1.7365)	255	6.5576 (1.6799)	149	6.4852 (1.9700)
好中球 ($\times 10^9/L$)	投与前	308	3.94948 (1.43436)	267	4.190240 (1.544758)	157	4.02119 (1.61447)
	投与終了後1	294	3.46867 (1.31103)	262	3.664395 (1.189504)	153	3.53726 (1.31853)
	投与終了後2	290	3.71630 (1.32490)	253	3.821919 (1.317329)	149	3.70689 (1.46252)
好酸球 ($\times 10^9/L$)	投与前	309	0.18411 (0.17304)	268	0.220972 (0.224388)	157	0.19803 (0.17578)
	投与終了後1	295	0.18978 (0.18803)	264	0.227480 (0.238926)	154	0.20314 (0.18366)
	投与終了後2	290	0.19745 (0.17568)	255	0.236627 (0.243400)	149	0.21448 (0.17682)
好塩基球 ($\times 10^9/L$)	投与前	309	0.02570 (0.02416)	268	0.028888 (0.025801)	157	0.02957 (0.03016)
	投与終了後1	295	0.02650 (0.02472)	264	0.026751 (0.022870)	154	0.02816 (0.02424)
	投与終了後2	290	0.02799 (0.02579)	255	0.027592 (0.027226)	149	0.03615 (0.03361)
単球 ($\times 10^9/L$)	投与前	309	0.40866 (0.14848)	268	0.441055 (0.169191)	157	0.42522 (0.13920)
	投与終了後1	295	0.37521 (0.13570)	264	0.404406 (0.147546)	154	0.38795 (0.13089)
	投与終了後2	290	0.40613 (0.15213)	255	0.420620 (0.168498)	149	0.41205 (0.14184)
リンパ球 ($\times 10^9/L$)	投与前	309	1.86221 (0.58760)	268	1.896389 (0.557936)	157	1.95783 (0.65620)
	投与終了後1	295	1.88283 (0.58063)	263	1.904457 (0.567738)	154	1.96469 (0.62963)
	投与終了後2	289	2.02475 (0.63605)	254	2.044674 (0.611821)	149	2.11567 (0.68186)
総タンパク (g/L)	投与前	309	71.3 (4.1)	270	71.8 (4.1)	157	71.3 (4.1)
	投与終了後1	297	69.2 (4.0)	264	69.9 (4.0)	154	70.0 (3.9)
	投与終了後2	291	71.1 (4.0)	9	70.6 (2.7)	149	71.1 (3.6)

総括報告書（5.3.5.4-2）Table 14.3.4.2-1及びTable 14.3.4.2-3～5並びに総括報告書（5.3.5.4-3）Table 14.3.5.2-1及びTable 14.3.5.2-3～5から改変
投与前：1日目投与前、投与終了後1：5～6日目、投与終了後2：8日目

表 2.7.4-35 臨床検査値の経時推移（単純疱疹患者・国内）（続き）

検査項目	測定時点	ASP2151 200 mg群				プラセボ群	
		M522101-J11試験		M522101-J12試験		M522101-J11試験	
		例数	平均（標準偏差）	例数	平均（標準偏差）	例数	平均（標準偏差）
アルブミン (g/L)	投与前	309	44.5 (2.6)	271	45.0 (2.7)	157	44.7 (2.7)
	投与終了後1	297	43.4 (2.7)	264	43.9 (2.4)	154	43.8 (2.6)
	投与終了後2	291	44.6 (2.6)	8	43.8 (1.7)	149	44.4 (2.6)
AST (U/L)	投与前	305	22.1 (8.0)	260	22.7 (9.7)	156	22.1 (7.2)
	投与終了後1	295	20.9 (6.5)	263	22.2 (8.5)	151	21.5 (6.7)
	投与終了後2	286	21.3 (5.9)	9	28.1 (18.4)	147	22.5 (7.8)
ALT (U/L)	投与前	309	19.7 (15.1)	270	20.7 (15.7)	157	19.4 (12.2)
	投与終了後1	297	17.8 (10.1)	264	19.2 (12.1)	154	18.4 (10.9)
	投与終了後2	291	18.1 (9.7)	9	30.1 (31.6)	149	18.9 (12.0)
ALP (U/L)	投与前	309	200.4 (66.2)	270	209.7 (76.5)	157	195.4 (59.8)
	投与終了後1	297	194.8 (58.9)	264	209.7 (79.5)	154	195.5 (61.3)
	投与終了後2	291	199.8 (60.6)	8	260.3 (235.4)	149	202.2 (64.3)
γ-GTP (U/L)	投与前	309	28.9 (44.4)	271	27.2 (30.7)	157	23.9 (23.0)
	投与終了後1	297	26.1 (41.0)	264	26.3 (28.6)	154	23.4 (23.2)
	投与終了後2	291	27.2 (41.4)	9	25.4 (23.8)	149	24.0 (23.4)
LDH (U/L)	投与前	305	159.5(30.1)	260	169.5 (44.6)	156	161.5 (35.9)
	投与終了後1	295	153.9 (29.9)	263	164.7 (40.8)	151	157.9 (35.1)
	投与終了後2	286	158.0 (30.7)	9	170.1 (28.6)	147	160.5 (35.9)
総ビリルビン (μmol/L)	投与前	309	11.107 (4.914)	270	10.919 (5.777)	157	10.924 (4.666)
	投与終了後1	297	10.680 (4.919)	264	10.228 (5.011)	154	10.715 (4.073)
	投与終了後2	291	10.812 (4.562)	8	8.336 (1.925)	149	10.662 (4.209)
直接ビリルビン (μmol/L)	投与前	309	1.865 (1.134)	270	1.932 (1.321)	157	1.873 (1.002)
	投与終了後1	297	1.854 (1.075)	264	1.840 (1.167)	154	1.910 (0.996)
	投与終了後2	291	1.863 (1.052)	8	1.283 (0.792)	149	1.848 (0.984)
アミラーゼ (U/L)	投与前	309	78.6 (50.3)	270	75.8 (26.1)	157	88.7 (102.9)
	投与終了後1	297	76.5 (49.6)	264	74.4 (23.5)	154	85.0 (87.0)
	投与終了後2	291	78.1 (49.7)	8	82.9 (41.9)	149	86.6 (98.7)
総コレステロール (mmol/L)	投与前	309	4.99761 (0.91707)	271	4.90198 (0.85944)	157	5.07854 (0.87143)
	投与終了後1	297	4.80388 (0.88039)	264	4.68496 (0.82594)	154	5.02679 (0.84402)
	投与終了後2	291	4.98677 (0.92736)	8	4.60373 (0.088751)	149	5.05120 (0.83903)
尿素窒素 (mmol/L)	投与前	309	4.4538 (1.1210)	271	4.4724 (1.1392)	157	4.3340 (1.1871)
	投与終了後1	297	4.4655 (1.1248)	264	4.4517 (1.1518)	154	4.4810 (1.2434)
	投与終了後2	291	4.5171 (1.1631)	8	5.1765 (2.2417)	149	4.5308 (1.1387)
尿酸 (μmol/L)	投与前	309	275.6099 (75.6822)	270	284.82108 (76.12671)	157	277.2829 (68.6371)
	投与終了後1	297	281.3184 (77.7171)	264	288.38788 (76.15385)	154	281.9120 (74.6860)
	投与終了後2	291	280.6189 (73.3524)	8	305.57850 (79.92341)	149	285.1846 (68.1755)
クレアチニン (μmol/L)	投与前	309	58.1437 (13.1984)	270	59.5751 (12.7057)	157	57.9611 (12.1044)
	投与終了後1	297	58.6208 (13.2560)	264	60.1087 (12.5797)	154	58.0455 (12.0939)
	投与終了後2	291	58.3288 (12.3534)	8	62.3220 (13.7599)	149	58.8898 (12.1406)

総括報告書（5.3.5.4-2）Table 14.3.4.2-1及びTable 14.3.4.2-3～5並びに総括報告書（5.3.5.4-3）Table 14.3.5.2-1及びTable 14.3.5.2-3～5から改変
投与前：1日目投与前、投与終了後1：5～6日目、投与終了後2：8日目

表 2.7.4-35 臨床検査値の経時推移（単純疱疹患者・国内）（続き）

検査項目	測定時点	ASP2151 200 mg群				プラセボ群	
		M522101-J11試験		M522101-J12試験		M522101-J11試験	
		例数	平均（標準偏差）	例数	平均（標準偏差）	例数	平均（標準偏差）
Na (mmol/L)	投与前	309	141.1 (1.7)	271	141.0 (1.7)	157	141.2 (1.7)
	投与終了後1	297	141.1 (1.7)	264	141.2 (1.6)	154	140.8 (1.8)
	投与終了後2	291	141.2 (1.9)	8	140.8 (2.2)	149	140.8 (1.7)
K (mmol/L)	投与前	305	4.08 (0.36)	260	4.07 (0.33)	156	4.07 (0.36)
	投与終了後1	295	3.97 (0.31)	263	3.98 (0.33)	151	4.01 (0.30)
	投与終了後2	286	4.04 (0.31)	8	3.74 (0.28)	147	4.09 (0.35)
Cl (mmol/L)	投与前	309	103.9 (1.8)	271	103.5 (2.1)	157	103.9 (1.8)
	投与終了後1	297	104.4 (1.9)	264	103.8 (1.9)	154	103.9 (2.0)
	投与終了後2	291	104.1 (2.0)	8	103.3 (1.3)	149	103.6 (1.9)
補正Ca (mmol/L)	投与前	309	2.3043 (0.0815)	270	2.3088 (0.0852)	157	2.3142 (0.0861)
	投与終了後1	297	2.2681 (0.0804)	264	2.2778 (0.0779)	154	2.2841 (0.0809)
	投与終了後2	291	2.2953 (0.0860)	8	2.2656 (0.0566)	149	2.3003 (0.0764)
プロトロンビン時間 (比)	投与前	309	0.946 (0.059)	271	0.948 (0.63)	157	0.950 (0.056)
	投与終了後1	296	0.945 (0.057)	264	0.946 (0.057)	154	0.954 (0.055)
	投与終了後2	291	0.949 (0.055)	257	0.954 (0.064)	148	0.953 (0.060)
APTT (秒)	投与前	309	33.07 (3.87)	271	32.75 (3.68)	157	33.11 (3.52)
	投与終了後1	296	32.86 (3.97)	264	32.41 (3.30)	153	32.92 (3.15)
	投与終了後2	291	33.21 (3.90)	257	33.24 (3.47)	148	33.48 (3.17)
フィブリン分解産物 (mg/L)	投与前	309	1.84 (2.35)	271	1.89 (2.24)	157	1.71 (1.92)
	投与終了後1	296	1.51 (1.94)	264	1.80 (2.33)	153	1.95 (4.53)
	投与終了後2	291	1.60 (2.87)	257	1.61 (2.58)	148	1.67 (2.25)
NAG (U/L)	投与前	308	3.87 (3.68)	271	3.82 (3.10)	156	3.43 (3.29)
	投与終了後1	296	4.17 (3.25)	264	4.05 (3.48)	154	3.74 (3.72)
	投与終了後2	291	4.07 (3.44)	8	5.86 (6.41)	149	3.75 (2.79)
補正NAG (U/g・cr)	投与前	309	3.47 (1.89)	271	3.45 (1.70)	156	3.62 (2.53)
	投与終了後1	296	3.56 (1.63)	264	3.54 (1.84)	154	3.49 (1.98)
	投与終了後2	291	3.64 (2.02)	8	4.05 (3.72)	149	3.53 (2.50)
α 1-ミクロ グロブリン (mg/L)	投与前	309	3.49 (2.93)	271	3.47 (3.30)	157	2.81 (2.90)
	投与終了後1	297	3.59 (3.67)	264	3.69 (3.59)	154	2.76 (2.58)
	投与終了後2	291	3.59 (3.34)	8	5.78 (6.37)	149	3.07 (2.83)
補正 α 1-ミクロ グロブリン (mg/g・cr)	投与前	275	3.705 (2.680)	231	3.646 (2.618)	130	3.583 (2.674)
	投与終了後1	255	3.533 (2.534)	224	3.626 (2.706)	125	3.223 (2.539)
	投与終了後2	248	3.559 (2.342)	7	5.157 (4.651)	126	3.294 (2.218)

総括報告書（5.3.5.4-2）Table 14.3.4.2-1及びTable 14.3.4.2-3～5並びに総括報告書（5.3.5.4-3）Table 14.3.5.2-1及びTable 14.3.5.2-3～5から改変

投与前：1日目投与前、投与終了後1：5～6日目、投与終了後2：8日目

APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間、NAG：N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ

(3) 再発型性器ヘルペス患者（外国）

第II相試験（101試験）の投与前及び投与終了後の要約統計量を表 2.7.4-36に示した。いずれの投与群も臨床的に問題と考えられる経時推移は認められなかった。

表 2.7.4-36 臨床検査値の経時推移（再発型性器ヘルペス患者）

検査項目	時点	ASP21501 100 mg群			ASP2151 200 mg群			ASP2151 400 mg群			ASP2151 1200 mg群			VACV群			プラセボ群		
		N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)
赤血球数 ($\times 10^{12}/L$)	投与前	84	4.480	(0.4268)	75	4.524	(0.3872)	76	4.576	(0.4934)	64	4.494	(0.4577)	67	4.558	(0.4563)	71	4.525	(0.4423)
	投与終了後	77	4.462	(0.4036)	65	4.442	(0.4190)	70	4.549	(0.4800)	58	4.455	(0.4272)	61	4.516	(0.4239)	66	4.486	(0.4489)
ヘモグロビン量 (g/L)	投与前	84	136.6	(14.37)	75	135.8	(13.57)	76	139.1	(12.99)	64	137.5	(14.23)	67	138.8	(13.07)	71	138.6	(13.45)
	投与終了後	77	136.4	(13.52)	65	132.8	(13.95)	70	138.0	(12.82)	58	135.8	(12.64)	61	137.0	(12.22)	66	137.5	(13.51)
ヘマトクリット値 (%)	投与前	84	40.3	(4.06)	75	40.2	(3.74)	76	41.2	(3.76)	64	40.6	(3.92)	67	40.9	(3.46)	71	41.1	(3.91)
	投与終了後	75	40.2	(3.73)	62	39.7	(3.87)	67	41.0	(3.81)	58	40.4	(3.66)	61	40.5	(3.37)	66	40.8	(3.69)
血小板数 ($\times 10^9/L$)	投与前	83	272.1	(59.45)	75	269.3	(58.74)	75	257.2	(46.06)	64	270.5	(73.30)	67	261.4	(65.67)	71	260.8	(62.09)
	投与終了後	76	263.1	(57.19)	65	265.4	(56.66)	68	268.1	(60.44)	57	268.3	(71.32)	57	267.6	(59.54)	64	258.5	(55.56)
白血球数 ($\times 10^9/L$)	投与前	84	6.59	(1.873)	75	6.25	(1.803)	76	6.62	(1.786)	64	6.61	(1.713)	67	6.62	(1.769)	71	6.55	(2.0320)
	投与終了後	77	6.14	(1.833)	65	6.03	(1.975)	70	6.92	(2.400)	58	6.53	(1.833)	61	6.75	(1.810)	66	6.53	(1.872)
好中球 (%)	投与前	84	61.20	(9.684)	75	58.21	(10.094)	76	58.94	(8.956)	64	59.96	(8.993)	67	60.17	(8.694)	71	60.97	(8.689)
	投与終了後	74	59.84	(10.666)	64	57.54	(9.306)	68	60.64	(9.797)	57	58.65	(9.119)	60	61.82	(8.981)	65	60.22	(8.636)
好酸球 (%)	投与前	84	2.04	(1.535)	75	2.58	(2.029)	76	2.33	(2.091)	64	2.52	(3.161)	67	1.96	(1.425)	71	2.05	(1.810)
	投与終了後	74	2.28	(1.606)	64	2.41	(1.871)	68	1.90	(1.575)	57	2.59	(3.026)	60	2.46	(2.278)	65	2.33	(1.876)
好塩基球 (%)	投与前	84	0.45	(0.308)	75	0.46	(0.275)	76	0.42	(0.303)	64	0.43	(0.302)	67	0.44	(0.289)	71	0.42	(0.330)
	投与終了後	75	0.41	(0.340)	64	0.49	(0.318)	68	0.40	(0.264)	57	0.42	(0.292)	60	0.45	(0.318)	65	0.50	(0.434)
単球 (%)	投与前	84	6.15	(1.863)	75	6.76	(2.711)	76	5.85	(2.092)	64	6.08	(1.965)	67	6.44	(1.838)	71	5.96	(2.464)
	投与終了後	74	6.00	(2.345)	64	6.45	(2.496)	68	5.56	(2.292)	57	6.16	(2.574)	60	5.95	(2.391)	65	6.01	(2.982)
リンパ球 (%)	投与前	84	30.13	(8.688)	75	31.86	(8.605)	76	32.45	(7.756)	64	31.00	(7.453)	67	30.98	(8.069)	71	30.55	(7.636)
	投与終了後	74	31.45	(9.177)	64	32.93	(8.675)	68	31.50	(8.318)	57	32.18	(7.834)	60	29.29	(7.643)	65	30.80	(7.117)
網状赤血球 (%)	投与前	84	1.18	(0.598)	75	1.11	(0.495)	76	1.25	(0.513)	64	1.24	(0.630)	67	1.18	(0.554)	71	1.22	(0.561)
	投与終了後	77	1.26	(0.501)	65	1.26	(0.513)	70	1.25	(0.517)	58	1.26	(0.605)	61	1.28	(0.529)	66	1.29	(0.600)

総括報告書（5.3.5.4-1）Table 12.6.2.1.1.1.1及びTable 12.6.2.1.1.1.2から改変 投与前：スクリーニング時、 投与終了後：投与開始4～7日目

表 2.7.4-36 臨床検査値の経時推移（再発型性器ヘルペス患者）（続き）

検査項目	時点	ASP21501 100 mg群			ASP2151 200 mg群			ASP2151 400 mg群			ASP2151 1200 mg群			VACV群			プラセボ群		
		N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)
総タンパク (g/L)	投与前	84	72.2	(4.09)	75	72.0	(4.11)	76	72.6	(5.34)	64	72.1	(4.43)	66	72.0	(3.85)	71	72.3	(4.04)
	投与終了後	78	71.1	(4.40)	67	71.0	(4.14)	72	71.4	(4.48)	60	70.5	(4.11)	63	70.4	(3.52)	66	71.1	(4.41)
アルブミン (g/L)	投与前	84	43.6	(2.68)	75	43.8	(3.17)	76	43.9	(3.25)	64	43.7	(2.81)	66	44.1	(3.25)	71	44.1	(2.59)
	投与終了後	78	43.1	(2.85)	67	42.8	(3.27)	72	43.0	(2.41)	60	42.9	(2.97)	63	43.0	(2.90)	66	42.9	(2.70)
AST (U/L)	投与前	84	20.9	(5.76)	75	21.0	(6.31)	76	20.6	(6.80)	64	20.7	(7.00)	66	19.8	(4.66)	71	20.1	(5.06)
	投与終了後	78	20.7	(5.57)	68	20.4	(7.47)	72	20.9	(10.30)	60	22.1	(14.69)	63	19.5	(6.35)	66	21.8	(12.98)
ALT (U/L)	投与前	84	21.5	(8.90)	75	20.4	(9.17)	76	20.4	(8.68)	64	20.2	(8.35)	66	20.0	(7.65)	71	20.3	(7.37)
	投与終了後	78	21.4	(8.59)	68	20.1	(10.86)	72	20.3	(10.53)	60	21.1	(12.08)	63	20.8	(11.59)	66	21.7	(12.88)
ALP (U/L)	投与前	84	72.2	(17.74)	75	67.4	(16.67)	76	70.2	(19.79)	64	70.7	(17.07)	66	69.8	(18.88)	71	72.6	(20.24)
	投与終了後	78	70.4	(18.63)	68	66.2	(17.53)	72	71.8	(21.72)	60	68.5	(15.45)	63	68.3	(19.28)	66	73.0	(21.59)
LDH (U/L)	投与前	84	170.2	(32.52)	75	159.9	(29.01)	76	159.8	(27.94)	64	154.7	(28.91)	66	157.8	(27.09)	71	163.7	(34.51)
	投与終了後	78	169.2	(34.97)	67	155.7	(30.36)	72	159.8	(49.20)	60	151.7	(31.34)	63	152.3	(28.70)	66	159.2	(33.06)
総ビリルビン (μmol/L)	投与前	84	7.00	(5.781)	75	6.12	(3.230)	76	6.41	(4.212)	64	6.77	(4.563)	66	6.94	(3.551)	71	6.82	(3.519)
	投与終了後	78	6.96	(4.235)	68	7.22	(4.747)	72	6.85	(3.789)	59	7.17	(5.045)	63	7.16	(3.548)	66	6.71	(3.341)
LDL (nmol/L)	投与前	84	2.7492	(0.96095)	75	2.7775	(0.80853)	76	2.8054	(0.79198)	64	2.8269	(0.74285)	66	2.9306	(0.69811)	71	2.7701	(0.87035)
	投与終了後	78	2.6126	(0.85675)	67	2.6352	(0.79554)	72	2.6164	(0.73686)	60	2.6718	(0.66620)	63	2.9690	(0.72670)	66	2.7494	(0.78925)
クレアチニン (μmol/L)	投与前	84	79.8	(13.44)	75	79.6	(14.75)	76	83.1	(17.99)	64	77.5	(13.49)	66	81.5	(15.55)	71	78.6	(13.41)
	投与終了後	78	79.7	(13.97)	67	78.6	(14.79)	72	83.5	(16.65)	60	76.7	(14.06)	63	79.5	(15.71)	66	77.8	(15.10)
血糖 (nmol/L)	投与前	84	5.35	(0.873)	75	5.31	(1.152)	76	5.17	(0.896)	64	5.30	(2.061)	66	5.59	(1.949)	71	5.02	(0.827)
	投与終了後	78	5.33	(0.847)	67	5.55	(1.274)	72	5.30	(0.923)	60	5.33	(1.376)	63	5.86	(2.369)	66	5.29	(0.879)
尿素窒素 (nmol/L)	投与前	84	4.93	(1.473)	75	4.63	(1.221)	76	4.65	(1.397)	64	4.58	(1.192)	66	4.85	(1.427)	71	4.93	(1.221)
	投与終了後	78	4.87	(1.316)	67	4.94	(1.661)	72	4.43	(1.151)	60	4.61	(1.157)	63	5.02	(1.391)	66	5.07	(1.554)
重炭酸塩 (nmol/L)	投与前	84	23.98	(2.908)	75	23.89	(2.934)	76	24.49	(3.126)	64	24.17	(2.837)	67	24.36	(2.108)	71	23.69	(2.755)
	投与終了後	79	23.90	(2.876)	67	23.88	(2.313)	70	24.11	(3.072)	61	23.70	(2.917)	63	23.49	(3.074)	66	24.03	(3.215)

総括報告書（5.3.5.4-1）Table 12.6.2.1.1.1.1及びTable 12.6.2.1.1.1.2を引用

投与前：スクリーニング時、投与終了後：投与開始4～7日目

表 2.7.4-36 臨床検査値の経時推移（再発型性器ヘルペス患者）（続き）

検査項目	時点	ASP21501 100 mg群			ASP2151 200 mg群			ASP2151 400 mg群			ASP2151 1200 mg群			VACV群			プラセボ群		
		N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)
Na (mmol/L)	投与前	84	140.5	(2.51)	75	140.5	(2.44)	76	141.1	(2.28)	64	141.0	(2.93)	66	141.6	(3.07)	71	140.5	(2.87)
	投与終了後	78	139.1	(2.57)	67	139.0	(2.17)	72	139.3	(2.46)	60	139.2	(2.39)	63	139.3	(2.44)	66	138.7	(2.12)
K (mmol/L)	投与前	84	4.20	(0.418)	75	4.28	(0.346)	76	4.23	(0.401)	64	4.23	(0.402)	66	4.30	(0.465)	71	4.14	(0.326)
	投与終了後	78	4.09	(0.312)	67	4.18	(0.431)	72	4.11	(0.411)	60	4.09	(0.387)	63	4.03	(0.353)	66	4.13	(0.389)
Ca (mmol/L)	投与前	84	2.391	(0.1156)	75	2.381	(0.0985)	76	2.386	(0.0914)	64	2.384	(0.0998)	66	2.405	(0.0939)	71	2.367	(0.1017)
	投与終了後	78	2.355	(0.1198)	67	2.353	(0.1027)	72	2.348	(0.1023)	60	2.336	(0.0916)	63	2.358	(0.1039)	66	2.353	(0.1047)
Cl (mmol/L)	投与前	84	103.8	(2.78)	75	103.7	(2.45)	76	104.1	(2.46)	64	104.0	(2.50)	66	104.3	(2.81)	71	103.7	(2.85)
	投与終了後	78	103.1	(2.77)	67	102.9	(2.36)	72	102.9	(2.32)	60	102.9	(2.39)	63	103.1	(2.38)	66	102.7	(2.51)
P (mmol/L)	投与前	84	1.177	(0.1668)	75	1.174	(0.1645)	76	1.118	(0.1774)	64	1.147	(0.1990)	66	1.166	(0.1817)	71	1.135	(0.1904)
	投与終了後	78	1.160	(0.1651)	67	1.169	(0.1559)	72	1.155	(0.1674)	60	1.132	(0.1672)	63	1.151	(0.1743)	66	1.168	(0.1841)

総括報告書（5.3.5.4-1）Table 12.6.2.1.1.1.1及びTable 12.6.2.1.1.1.2を引用

投与前：スクリーニング時、投与終了後：投与開始4～7日目

(4) 被験者ごとの臨床検査値の推移

带状疱疹患者に400 mgを投与したときにみられた因果関係が否定できない比較的良好にみられた有害事象の内、SOCが「臨床検査」に該当する有害事象は、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、 α 1ミクログロブリン増加及びフィブリン分解産物増加であった。また、外国で実施した健康成人を対象とした反復投与試験では、因果関係が否定できない重篤な有害事象として、血小板数減少症がみられた。そこで、带状疱疹患者を対象とした第III相試験 (J01試験) の結果に基づき、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ、 α 1ミクログロブリン、フィブリン分解産物及び血小板数の被験者ごとの推移を評価した。

1) β -NアセチルDグルコサミニダーゼ及び α 1ミクログロブリン

いずれかの測定日の β -NアセチルDグルコサミニダーゼ又は α 1ミクログロブリンの測定値が基準値を上回った被験者の推移を表 2.7.4-52 (400 mg群)、表 2.7.4-53 (200 mg群)、及び表 2.7.4-54 (VACV群) に示した。

これらの被験者の内、治療開始日の測定値が基準値内で、その後の測定日のいずれかが基準値を上回った被験者、又は治療開始日の測定値が基準値を上回り、その後の測定日のいずれかが悪化した被験者を未補正值の変動が大きい被験者とした。

次に未補正值の変動が大きい被験者について、クレアチニン値で補正した β -NアセチルDグルコサミニダーゼ及び α 1ミクログロブリンの推移 (表 2.7.4-55 : 400 mg群、表 2.7.4-56 : 200 mg群、表 2.7.4-57 : VACV群) に基づき、変動が大きい被験者を選定した。すなわち、治療開始日の補正值が基準値内の被験者は、その後の測定日のいずれかの補正值が基準値を上回った場合を、治療開始日の補正值が基準値を上回った被験者は、その後の測定日のいずれかの補正值が治療開始日より悪化している場合を、変動が大きい被験者とした。

β -NアセチルDグルコサミニダーゼ又は α 1ミクログロブリンの変動が大きいと判断した被験者の割合を表 2.7.4-37に示した。 β -NアセチルDグルコサミニダーゼの変動が大きいと判断した被験者の割合は、いずれの投与群も同程度であった。

α 1ミクログロブリンの変動が大きいと判断した被験者の割合は、400 mg群と200 mg群は同程度であり、VACV群は400 mg群及び200 mg群のおよそ半分であった。

β -NアセチルDグルコサミニダーゼ又は α 1ミクログロブリンの変動が大きい被験者の内、200 mg群の1例で尿閉がみられたが、その他の被験者では腎機能障害に伴う異常所見は認められなかった。200 mg群でみられた尿閉は、原疾患の二次的な事象と考えられることから、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4-37 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ又は α 1ミクログロブリンの
変動が大きいと判断した被験者（帯状疱疹・第III相試験）

		安全性解析 対象集団	変動が大きい被験者	
			未補正值	補正值
β -Nアセチル	400 mg群	249例	31例 (12.4%)	7例 (2.8%)
Dグルコサミニダーゼ	200 mg群	252例	24例 (9.5%)	8例 (3.2%)
	VACV群	249例	23例 (9.2%)	7例 (2.8%)
α 1ミクログロブリン	400 mg群	249例	48例 (19.3%)	23例 (9.2%)
	200 mg群	252例	50例 (19.8%)	32例 (12.7%)
	VACV群	249例	47例 (18.9%)	14例 (5.6%)

併合解析報告書（5.3.5.3-6）表2-1から改変

2) 血小板数

治療開始日の血小板数は基準値内であり、その後の測定日のいずれかが基準値を下回った被験者、又は治療開始日に測定値が基準値を下回り、その後の測定日のいずれかが悪化した被験者は、400 mg群が13例、200 mg群が10例及びVACV群が13例であった（表 2.7.4-58、表 2.7.4-59及び表 2.7.4-60）。これら被験者の血小板数の推移は、治験薬投与中又は治験薬投与終了後に減少し、その後回復する場合、治験薬投与終了から2週間以上経過した後に減少する場合、治験薬投与中又は治験薬投与後に減少し、その後29日目まで継続する場合に分かれた。これら被験者でみられた血小板数の減少は、400 mg群の2例及びVACV群の3例を除き、副作用の重篤度分類のグレード1にも該当しない軽微なものであった。

減少時の血小板数がグレード*1又は2に該当した被験者の推移は、400 mg群の2例の推移（治療開始日→減少時）が $10.2 \times 10^4 / \mu\text{L} \rightarrow 9.8 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 及び $11.9 \times 10^4 / \mu\text{L} \rightarrow 9.9 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、VACV群の2例の推移が $6.6 \times 10^4 / \mu\text{L} \rightarrow 6.2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 及び $10.4 \times 10^4 / \mu\text{L} \rightarrow 8.6 \times 10^4 / \mu\text{L}$ であり、いずれの被験者も治療開始日の血小板数が少なく、変動幅は小さかった。VACV群の残り1例の推移は、 $18.6 \times 10^4 / \mu\text{L} \rightarrow 9.1 \times 10^4 / \mu\text{L}$ であった。

血小板数の減少に伴ってフィブリン分解産物が増加した被験者は、400 mg群で1例のみみられた。

*：薬安第80号厚生省薬務局安全課課長通知 平成4年6月29日「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」

3) フィブリン分解産物

治療開始日のフィブリン分解産物は基準値内であり、治験薬投与後のいずれかの測定日で基準値を上回った被験者、又は治療開始日の測定値が基準値を上回り、治験薬投与後のいずれかの測定日が治療開始日の測定値よりも高値を示した被験者は、400 mg群が23例、200 mg群が20例及びVACV群が27例であった（表 2.7.4-61、表 2.7.4-62及び表 2.7.4-63）。

治療開始日の測定値が基準値内で、治験薬投与後の測定値が2回連続で基準値を超えた被験者又は治療開始日の測定値が基準値を上回り、治験薬投与後の測定値が2回連続で治療開始の測定値よりも高値の被験者は、400 mg群で2例、200 mg群で1例、VACV群で4例

みられた。

フィブリン分解産物の増加が連続でみられた被験者を含め、フィブリン分解産物の最高値を示した測定日は、表 2.7.4-38に示すように、いずれの投与群も約半数の被験者は治験薬投与中又は投与終了直後に上昇した。

表 2.7.4-38 フィブリン分解産物が最高値となった被験者数（带状疱疹・第III相試験）

	安全性解析対象集団	変動が大きい被験者数 (%)	4日目	8日目	15日目	22日目	29日目
400 mg群	249例	23例 (9.2%)	4例	7例	1例	4例	4例
200 mg群	252例	20例 (7.9%)	4例	6例	2例	1例	4例
VACV群	249例	27例 (10.8%)	8例	5例	5例	1例	5例

併合解析報告書（5.3.5.3-6）表4-4及び表4-5から改変

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

(1) 带状疱疹患者（国内）

第II相試験（221試験）及び第III相試験（J01試験）の投与前（投与開始1日目）及び投与終了後（投与開始8日目）の拡張期血圧、収縮期血圧及び脈拍数の要約統計量を表 2.7.4-39に示した。拡張期血圧、収縮期血圧及び脈拍数は、いずれの投与群も投与前後で違いはみられなかった。

表 2.7.4-39 バイタルサインの経時推移（带状疱疹患者・国内）

検査項目	投与群	測定時期	M522101-J01		15L-CL-221	
			例数	平均（標準偏差）	例数	平均（標準偏差）
拡張期血圧 (mmHg)	400 mg群	投与前	249	79.3 (11.0)	68	79.9 (9.74)
		投与後	222	74.9 (11.2)	64	75.8 (9.42)
	200 mg群	投与前	252	78.7 (11.3)	80	80.4 (11.70)
		投与後	226	76.1 (11.3)	75	76.3 (11.77)
	100 mg群	投与前	-	-	75	77.9 (11.88)
		投与後	-	-	72	74.6 (10.58)
	VACV群	投与前	249	79.6 (11.9)	73	78.4 (12.11)
		投与後	230	76.5 (12.4)	71	75.8 (12.21)
	400 mg群	投与前	249	130.7 (18.0)	68	131.4 (19.59)
		投与後	222	125.5 (18.6)	64	128.8 (21.48)
収縮期血圧 (mmHg)	200 mg群	投与前	252	130.4 (18.1)	80	133.7 (20.83)
		投与後	226	126.6 (18.5)	75	129.9 (19.68)
	100 mg群	投与前	-	-	75	128.9 (19.92)
		投与後	-	-	72	126.0 (19.37)
	VACV群	投与前	249	130.8 (18.8)	73	130.6 (20.15)
		投与後	230	127.4 (18.3)	71	127.0 (18.65)

治験総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Table 12.5.3.1及び治験総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.5.2.1から改変

投与前：1日目投与前、投与後：8日目

表 2.7.4-39 バイタルサインの経時推移（带状疱疹患者・国内）（続き）

検査項目	投与群	測定時期	M522101-J01		15L-CL-221	
			例数	平均（標準偏差）	例数	平均（標準偏差）
脈拍数 （拍/分）	400 mg群	投与前	249	72.0 (10.3)	68	72.0 (8.85)
		投与後	222	72.7 (10.4)	64	71.6 (9.42)
	200 mg群	投与前	252	71.9 (10.8)	80	71.5 (9.83)
		投与後	226	72.8 (10.1)	75	71.2 (9.61)
	100 mg群	投与前	-	-	75	71.9 (9.38)
		投与後	-	-	72	72.1 (10.48)
	VACV群	投与前	249	72.1 (10.6)	73	70.9 (10.01)
		投与後	230	74.2 (10.0)	71	71.1 (10.49)

治験総括報告書（5.3.5.1-1）追加解析結果報告書Table 12.5.3.1及び治験総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.5.2.1から
改変

投与前：1日目投与前、投与後：8日目

(2) 単純疱疹患者（国内）

第Ⅲ相試験（J11試験）及び一般臨床試験（J12試験、初回治療期）の投与前（投与開始1日目）及び投与終了後（投与開始5～6日目）の拡張期血圧、収縮期血圧及び脈拍数の要約統計量を表 2.7.4-40に示した。拡張期血圧、収縮期血圧及び脈拍数は、いずれの投与群も投与前後で違いはみられなかった。

表 2.7.4-40 バイタルサインの経時推移（単純疱疹患者・国内）

検査項目	投与群	測定時期	M522101-J11		M522101-J12	
			例数	平均（標準偏差）	例数	平均（標準偏差）
拡張期血圧 （mmHg）	200 mg群	投与前	309	75.7 (11.6)	271	74.8 (11.7)
		投与後	297	72.2 (10.9)	264	72.3 (11.0)
	プラセボ群	投与前	157	74.9 (11.5)	-	-
		投与後	154	72.7 (11.8)	-	-
収縮期血圧 （mmHg）	200 mg群	投与前	309	122.8 (16.5)	271	121.1 (14.8)
		投与後	297	118.8 (16.0)	264	117.4 (14.3)
	プラセボ群	投与前	157	122.7 (17.0)	-	-
		投与後	154	119.4 (16.6)	-	-
脈拍数 （拍/分）	200 mg群	投与前	309	71.3 (9.3)	271	71.3 (10.2)
		投与後	297	73.0 (8.8)	264	73.8 (10.3)
	プラセボ群	投与前	157	70.7 (9.9)	-	-
		投与後	154	73.4 (11.7)	-	-

総括報告書（5.3.5.4-2）Table 14.3.5.2及び総括報告書（5.3.5.4-3）Table 14.3.6.2から改変

投与前：1日目投与前、投与後1：5～6日目

(3) 再発型性器ヘルペス患者（外国）

第Ⅱ相試験（101試験）の投与前（スクリーニング時）及び投与終了後（投与開始4日目）の拡張期血圧、収縮期血圧及び脈拍数の要約統計量を表 2.7.4-41に示した。拡張期血圧、収縮期血圧及び脈拍数は、いずれの投与群も投与前後で違いはみられなかった。

表 2.7.4-41 バイタルサインの経時推移（再発型性器ヘルペス患者）

検査項目	投与群	投与前		投与終了後	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
拡張期血圧 (mmHg)	100 mg群	84	77.4 (9.26)	78	76.7 (9.20)
	200 mg群	75	76.0 (10.35)	71	75.2 (10.69)
	400 mg群	76	76.9 (11.66)	71	76.0 (9.42)
	1200 mg群	64	77.1 (10.01)	60	75.0 (10.42)
	VACV群	67	78.7 (10.02)	62	76.1 (8.38)
	プラセボ群	71	77.0 (10.54)	67	74.5 (9.30)
収縮期血圧 (mmHg)	100 mg群	84	120.2 (13.58)	78	118.7 (11.99)
	200 mg群	75	121.2 (16.46)	71	118.0 (15.27)
	400 mg群	76	119.6 (16.70)	71	120.4 (16.21)
	1200 mg群	64	119.6 (15.64)	60	116.6 (14.79)
	VACV群	67	121.7 (15.33)	62	117.4 (14.65)
	プラセボ群	71	120.9 (13.84)	67	117.4 (14.17)
脈拍数 (拍/分)	100 mg群	84	73.7 (11.15)	78	75.3 (11.52)
	200 mg群	75	72.8 (10.67)	71	73.8 (9.88)
	400 mg群	76	71.9 (9.25)	71	73.6 (9.56)
	1200 mg群	64	73.0 (10.56)	60	76.7 (10.91)
	VACV群	67	72.9 (9.96)	62	74.2 (10.47)
	プラセボ群	71	73.3 (11.23)	67	73.8 (10.28)

総括報告書（5.3.5.4-1）Table 12.6.3から改変

投与前：スクリーニング時、投与終了後：投与開始4日目

2.7.4.4.2 心電図

(1) 帯状疱疹患者（国内）

第III相試験（J01試験）の投与前（投与開始1日目）及び投与終了時（投与開始8日目）のQTcF間隔を表 2.7.4-42に示した。

表 2.7.4-42 QTcF間隔の経時推移（帯状疱疹患者・国内）

投与群	投与前		投与終了後		変化量	変化量ごとの被験者数 ^b		
	例数	平均 ^a (標準偏差 ^a)	例数	平均 ^a (標準偏差 ^a)	平均 ^a (標準偏差 ^a)	30以下	30超 60以下	60超
400 mg群	249	413.8 (18.0)	221	414.1 (18.6)	0.6 (11.2)	219	1	1
200 mg群	252	412.8 (16.5)	226	415.5 (16.4)	2.4 (12.2)	218	7	1
VACV群	249	415.3 (16.7)	230	415.8 (15.5)	0.4 (11.5)	228	2	0

治験総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.5.3.1-1、Table 14.3.5.3.1-2及びTable 14.3.5.3.1-4から改変

^a : msec、^b : 例数

(2) 単純疱疹患者（国内）

第III相試験（J11試験）及び一般臨床試験（J12試験、初回治療期）の投与前（投与開始1日目）及び投与終了時（投与開始5～6日目）のQTcF間隔を表 2.7.4-43に示した。

表 2.7.4-43 QTcF間隔の経時推移（単純疱疹患者）

投与群	投与前		投与終了後		変化量	変化量ごとの被験者数 ^d		
	例数	平均 ^c （標準偏差 ^c ）	例数	平均 ^c （標準偏差 ^c ）	平均 ^c （標準偏差 ^c ）	30以下	30超 60以下	60超
200 mg群 ^a	309	417.0 (15.9)	297	417.6 (16.3)	0.3 (12.0)	294 (99.0)	2 (0.7)	1 (0.3)
200 mg群 ^b	271	414.9 (16.0)	264	415.4 (16.0)	0.1 (10.3)	262 (99.2)	2 (0.8)	0
プラセボ群 ^a	157	413.8 (15.0)	153	414.1 (17.2)	0.5 (13.4)	153 (100)	0	0

^a：第III相試験（J11試験）、^b：一般臨床試験（J12試験）、^c：msec、^d：例数（%）

総括報告書（5.3.5.4-2）Table 14.3.5.4.1-1～2及びTable 14.3.5.4.2-2並びに

総括報告書（5.3.5.4-3）Table 14.3.6.4.1-1～2及びTable 14.3.6.4.2-2から改変

(3) 健康成人（国内）

健康成人にASP2151を400 mg、1200 mg及び2400 mgを投与したとき（J22試験）のQTcF間隔の変化を表 2.7.4-44に示した。タイムマッチベースライン値で補正したASP2151とプラセボの差の推定値は、-2.63 msecから+2.12 msecであった。片側95%信頼区間の上限値は、すべての時点で10 msec以下となり、ASP2151がQTcF間隔を延長させる作用はないことが示唆された。

陽性対照のモキシフロキサシンとプラセボの差の片側98.33%信頼区間の下限値は、投与後1時間の時点を除き、すべて0以上の値となった。また投与後2、3及び4時間のモキシフロキサシンとプラセボの差は、4.87、10.30及び8.87 msecと2時点で5 msec以上の値を示したことから、本試験条件下でQTcF間隔への影響は適切に評価できることが確認された（2.7.6.20）。

表 2.7.4-44 タイムマッチベースラインからQTcF間隔の変化

測定時点	プラセボ 平均 (未補正)	ASP2151 ^a						モキシフロ キサシン ^b	
		400 mg		1200 mg		2400 mg		点推定	下限値
		点推定	上限値	点推定	上限値	点推定	上限値		
1時間	411.01	-1.58	0.41	1.43	3.38	-2.33	-0.31	1.01	-1.62
2時間	407.97	-0.63	1.33	0.20	2.12	-0.77	1.25	4.87	2.28
3時間	407.32	-0.40	1.79	0.86	3.01	-0.25	1.97	10.30	7.42
4時間	411.37	-1.20	1.04	-1.14	1.06	-2.63	-0.34	8.87	5.92
5時間	410.81	-0.44	1.48	0.73	2.61	0.23	2.18	9.20	6.68
6時間	410.96	-0.33	1.81	1.93	4.04	0.14	2.33	9.35	6.49
8時間	410.53	-0.91	1.07	0.68	2.62	-0.10	1.92	8.18	5.56
10時間	409.49	0.20	2.26	1.71	3.74	1.51	3.62	6.22	3.49
12時間	409.56	2.12	4.24	0.31	2.40	0.19	2.35	6.67	3.88
24時間	414.36	-0.05	2.45	0.80	3.25	0.64	3.18	5.69	2.40

^a：ASP2151は片側95%信頼区間、^b：モキシフロキサシンは片側98.33%信頼区間

点推定：ASP2151又はモキシフロキサシン-プラセボ（ベースライン値で調整）

表2.7.6-194から改変

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

带状疱疹患者を対象とした臨床試験2試験（221試験及びJ01試験）の結果を併合し、内因性要因及び外因性要因による部分集団の安全性を評価した。

2.7.4.5.1 内因性要因

(1) 年齢

带状疱疹患者を対象とした臨床試験2試験（221試験及びJ01試験）でみられた有害事象の年齢別発現状況を表 2.7.4-64に示した。

400 mg群でみられた因果関係を問わない有害事象の発現割合は、65歳未満が46.2%（102/221例）、65歳以上が55.2%（53/96例）であり、因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、それぞれ13.1%（29/221例）及び17.7%（17/96例）であった。

200 mg群、100 mg群及びVACV群の因果関係を問わない有害事象の発現割合は、それぞれ45.8%（109/238例）及び53.2%（50/94例）、52.9%（27/51例）及び75.0%（18/24例）、49.1%（115/234例）及び46.6%（41/88例）であった。因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ10.9%（26/238例）及び22.3%（21/94例）、27.5%（14/51例）及び33.3%（8/24例）、13.2%（31/234例）及び17.0%（15/88例）であった。

400 mg群及びVACV群では、因果関係を問わず、年齢区分による有害事象の発現割合の差は10%未満であったが、200 mg群では因果関係が否定できない、100 mg群では因果関係を問わない有害事象で65歳以上の発現割合が高かった。

(2) 性別

带状疱疹患者を対象とした臨床試験2試験（221試験及びJ01試験）でみられた有害事象の性別発現状況を表 2.7.4-65に示した。

400 mg群でみられた因果関係を問わない有害事象の発現割合は、男性が47.7%（62/130例）、女性が49.7%（93/187例）であり、因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、それぞれ17.7%（23/130例）及び12.3%（23/187例）であった。

200 mg群、100 mg群及びVACV群の因果関係を問わない有害事象の発現割合は、それぞれ50.0%（73/146例）及び46.2%（86/186例）、69.2%（18/26例）及び55.1%（27/49例）、48.8%（62/127例）及び48.2%（94/195例）であった。因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ15.8%（23/146例）及び12.9%（24/186例）、34.6%（9/26例）及び26.5%（13/49例）、15.7%（20/127例）及び13.3%（26/195例）であった。

100 mg群の因果関係を問わない有害事象の発現割合は10%以上の差が男女間で認められた。その他の投与群では、因果関係を問わず男女間の有害事象の発現割合の差は10%未満であった。

(3) 体重

带状疱疹患者を対象とした臨床試験2試験（221試験及びJ01試験）でみられた有害事象の体重別発現状況を表 2.7.4-66に示した。なお、体重区分は、2試験を併合した全集団の体重の平均で2分した。

400 mg群でみられた因果関係を問わない有害事象の発現割合は、59.2 kg未満の被験者が46.4%（84/181例）、59.2 kg以上の被験者が52.2%（71/136例）であり、因果関係が否定でき

ない有害事象の発現割合は、それぞれ12.7% (23/181例) 及び16.9% (23/136例) であった。

200 mg群、100 mg群及びVACV群の因果関係を問わない有害事象の発現割合は、それぞれ50.3% (91/181例) 及び45.0% (68/151例)、52.3% (23/44例) 及び71.0% (22/31例)、47.1% (80/170例) 及び50.0% (76/152例) であった。因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ15.5% (28/181例) 及び12.6% (19/151例)、25.0% (11/44例) 及び35.5% (11/31例)、12.4% (21/170例) 及び16.4% (25/152例) であった。

100 mg群では、因果関係を問わず、体重区分による有害事象の発現割合の差は10%以上であった。その他の投与群では、因果関係を問わず、体重区分による有害事象の発現割合の差は10%未満であった。

(4) 合併症

带状疱疹患者を対象とした臨床試験2試験 (221試験及びJ01試験) でよくみられた有害事象の発現状況を合併症の有無別に集計した (表 2.7.4-67)。

400 mg群でみられた因果関係を問わない有害事象の発現割合は、合併症を有する被験者が52.2% (108/207例)、合併症のない被験者が42.7% (47/110例) であり、因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ15.9% (33/207例) 及び11.8% (13/110例) であった。

200 mg群、100 mg群及びVACV群の因果関係を問わない有害事象の発現割合は、それぞれ46.6% (96/206例) 及び50.0% (63/126例)、61.9% (26/42例) 及び57.6% (19/33例)、51.8% (103/199例) 及び43.1% (53/123例) であった。因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ12.6% (26/206例) 及び16.7% (21/126例)、26.2% (11/42例) 及び33.3% (11/33例)、14.6% (29/199例) 及び13.8% (17/123例) であった。

因果関係を問わず、いずれの投与群も合併症の有無による有害事象の発現割合の差は10%未満であった。

(5) 腎機能障害

带状疱疹患者を対象とした臨床試験2試験 (221試験及びJ01試験) でみられた有害事象の発現状況を腎機能正常 (クレアチニンクリアランスが80 mL/min以上) 及び軽度腎機能障害 (クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満) に分け集計した (表 2.7.4-68)。軽度腎機能障害の被験者は、400 mg群では310例中71例、200 mg群では328例中59例、100 mg群では74例中15例、VACV群では315例中61例と、いずれの投与群も少なかった。

400 mg群の腎機能が正常な被験者でみられた因果関係を問わない有害事象の発現割合は47.3% (113/239例) であり、軽度腎機能障害の被験者では53.5% (38/71例) であった。また、因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ13.0% (31/239例) 及び18.3% (13/71例) であった。

200 mg群、100 mg群及びVACV群の因果関係を問わない有害事象の発現割合は、それぞれ47.6% (128/269例) 及び49.2% (29/59例)、59.3% (35/59例) 及び60.0% (9/15例)、49.6% (126/254例) 及び45.9% (28/61例) であった。因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ13.4% (36/269例) 及び16.9% (10/59例)、30.5% (18/59例) 及び26.7% (4/15例)、14.2% (36/254例) 及び14.8% (9/61例) であった。

因果関係を問わず、いずれの投与群も腎機能正常及び軽度腎機能障害の被験者の発現割合の差は10%未満であった。

腎機能障害者を対象とした第I相臨床試験（014試験）では、33例中5例に有害事象がみられた。内訳は軽度障害の被験者で8例中1例、中等度障害及び高度障害の被験者ではそれぞれ8例中2例であった。

有害事象の重症度は、高度障害の被験者でみられた下痢（中等度）を除き、軽度であった。また、軽度障害の被験者でみられた便秘を除き、治験薬と因果関係は否定された。

臨床検査値及びバイタルサインでは、臨床的に意義のある変動はみられなかった。

表 2.7.4-45 器官別・症状別の有害事象一覧（腎機能障害）

[SOC] PT	正常 9	軽度障害 8	中等度障害 8	高度障害 8
[胃腸障害]	0	1	0	2
便秘	0	1	0	0
下痢	0	0	0	1
悪心	0	0	0	1
[神経系障害]	0	0	1	1
頭痛	0	0	1	1
浮動性めまい	0	0	0	1
味覚異常	0	0	0	1
[眼障害]	0	0	0	1
視力障害	0	0	0	1
[障害、中毒および措置合併症]	0	0	1	0
擦過傷	0	0	1	0
[皮膚および皮下組織障害]	0	0	1	0
水疱	0	0	1	0
皮膚剥脱	0	0	1	0

治験総括報告書（5.3.3.3-4）Table 10から改変

MedDRA/J Ver. 9.1

（例数）

腎機能正常：クレアチニンクリアランス（Ccr）が80 mL/min超

軽度障害：Ccrが50 mL/min以上80 mL/min以下

中等度障害：Ccrが30 mL/min以上50 mL/min未満

高度障害：Ccrが30 mL/min未満

(6) 肝機能障害

带状疱疹患者を対象とした第II相試験（221試験）及び第III相試験（J01試験）では、被験者の肝機能障害は評価しておらず、肝機能障害に基づく有害事象の解析は実施しなかった。

肝機能障害者を対象とした第I相臨床試験（013試験）では、肝機能が正常な被験者で1例、悪心がみられた。重症度は軽度で、治験薬との因果関係は否定されなかった。肝機能障害を有する被験者では有害事象はみられなかった。

臨床検査値及びバイタルサインでは、臨床的に意義のある変動はみられなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

(1) 併用薬剤・併用療法

带状疱疹患者を対象とした臨床試験2試験（221試験及びJ01試験）でみられた有害事象の発現状況を併用薬剤・併用療法の有無別に集計した（表 2.7.4-69）。

併用薬剤・併用療法がなしの被験者は、400 mg群では317例中33例、200 mgでは332例中38例、100 mg群では75例中7例、VACV群では322例中39例と、いずれの投与群も少なかった。

400 mg群でみられた因果関係を問わない有害事象の発現割合は、併用薬剤・併用療法が

ありの被験者が52.5% (149/284例)、併用薬剤・併用療法がなしの被験者では18.2%(6/33例)であった。また、因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ15.1% (43/284例) 及び9.1% (3/33例) であった。

200 mg群、100 mg群及びVACV群の因果関係を問わない有害事象の発現割合は、それぞれ50.3% (148/294例) 及び28.9% (11/38例)、64.7% (44/68例) 及び14.3% (1/7例)、53.4% (151/283例) 及び12.8% (5/39例) であった。因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ15.0% (44/294例) 及び7.9% (3/38例)、32.4% (22/68例) 及び0%、15.2% (43/283例) 及び7.7% (3/39例) であった。

因果関係を問わない有害事象の発現割合は、いずれの投与群も併用薬剤又は併用療法がありがりの被験者で高かった。一方、因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、100 mg群を除き、併用薬剤又は併用療法が有無による差は10%未満であった。

(2) 薬物相互作用

健康成人を対象とした薬物相互作用試験で、本剤単独及び併用薬剤との併用時にみられた有害事象を表 2.7.4-46に示した。各試験でみられた有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。

有害事象の発現割合は、本剤単独投与時に比べて併用時で高い値を示す試験がみられたが、因果関係が否定できない有害事象の発現割合に差はみられなかった。

表 2.7.4-46 薬物相互作用試験でみられた有害事象

試験番号 併用薬剤	ASP2151単独投与時	併用時
15L-CL-008 ^a ケトコナゾール	400 mg 下痢：1例*、筋痛：1例*	頭痛：1例*、鼻出血：1例*、気管支炎：1例 鼻咽頭炎：1例
15L-CL-009 ^a リファンピシリン	400 mg なし	なし
15L-CL-010 ^b ミダゾラム	400 mg なし	無力症：1例*、咽頭炎：1例、動悸：1例*
	200 mg カテーテル留置部位疼痛：1例	頭痛：1例
15L-CL-018 ^a ワルファリン	400 mg 腹痛：1例*、消化不良：1例*、背部痛：1例*	口腔ヘルペス：1例*
	200 mg 筋肉痛：1例*	歯痛：1例、背部痛：1例 頭痛：1例*
M522101-EU21 ^c シクロスポリン	400 mg 頭痛：2例*	口腔咽頭痛：2例、鼻炎：1例、鼻咽頭炎：1例、胃腸炎：1例、錯感覚：1例、熱感：1例、インフルエンザ様疾患：1例、カテーテル留置部位関連反応：1例、下痢：1例、関節痛：1例、背部痛：1例、筋骨格痛：1例、四肢痛：1例、節足動物咬傷：1例、眼充血：1例、発疹：1例
	1200 mg 頭痛：1例、口腔咽頭痛：1例、鼻漏：1例	鼻炎：4例、口腔咽頭痛：3例、頭痛：2例、鼻咽頭炎：1例、インフルエンザ様疾患：1例、腋窩痛：1例、腹痛：1例、挫傷：1例、関節脱臼：1例、耳痛：1例
M522101-EU22 ^d リトナビル	400 mg 頭痛：3例、浮動性めまい：1例*、疲労：1例、失神：1例*、カテーテル留置部位関連反応：1例、冷感：1例*、鼻咽頭炎：1例、口腔咽頭痛：2例、筋肉痛：1例、多汗症：1例*、全身性そう痒症：1例*	頭痛：6例（4例*）、浮動性めまい：2例*、疲労：4例（3例*）、カテーテル留置部位関連反応：1例、鼻炎：1例、上気道感染：1例、腹部不快感：1例*、口唇炎：1例、歯の知覚過敏：1例*、歯痛：1例、咳嗽：1例、関節腫脹：1例、発疹：1例、食欲減退：1例
	1200 mg 頭痛：8例（2例*）、錯感覚：1例*、カテーテル留置部位疼痛：1例、鼻咽頭炎：1例、鼻炎：3例、消化不良：1例、鼻出血：1例、眼そう痒症：1例*	頭痛：7例（6例*）、浮動性めまい：1例*、片頭痛：1例*、カテーテル留置部位関連反応：1例、無力症：1例*、発熱：1例*、鼻咽頭炎：2例、下痢：1例*、口腔咽頭痛：1例、鼻出血：1例、関節痛：1例、背部痛：1例 羞明：1例*
M522101-EU23 ^c モンテルカスト	400 mg なし	鼻閉：1例、鼻咽頭炎：1例
M522101-EU24 ^c ミダゾラム	400 mg 頭痛：1例*、浮動性めまい：1例、鼻出血：1例、活力増進：1例、口唇出血：1例、脱毛症：1例、耳不快感：1例、	傾眠：17例、鼻咽頭炎：3例、頭痛：2例、片頭痛：1例、口腔咽頭痛：1例、インフルエンザ様疾患：1例、腹痛：1例、背部痛：1例、横紋筋融解症：1例、皮膚炎：1例、アレルギー性結膜炎：1例、食欲減退：1例
M522101-EU25 ^c ブプロピオン	400 mg 頭痛：2例（1例*）、神経痛：1例、カテーテル留置部位疼痛：1例、中耳炎：1例 不安：1例、不眠症：1例*、腹痛：1例、便秘：1例	頭痛：4例（1例*）、鼻炎：2例、カテーテル留置部位疼痛：1例、カテーテル留置部位血腫：1例、カテーテル留置部位静脈炎：1例、血管穿刺部位疼痛：1例、鼻咽頭炎：1例、背部痛：1例、筋骨格痛：1例、筋肉痛：1例、皮膚乾燥：1例*、不安：1例、腹痛：1例、鼻出血：1例

*：因果関係は否定できない（併用時に本剤との因果関係が否定された事象は除く）

a：MedDRA/J Ver. 10.1、b：MedDRA/J Ver. 9.1、c：MedDRA/J Ver. 17.1、d：MedDRA/J Ver. 17.0

e：MedDRA/J Ver 18.0

2.7.4.5.3 妊娠及び授乳時の使用

带状疱疹患者又は単純疱疹患者を対象とした臨床試験では、表 2.7.4-47に示す除外基準を設定すると共に、妊娠検査を実施して妊娠の可能性がある被験者を除外した。

带状疱疹患者では妊娠症例はみられなかったが、単純疱疹患者を対象とした一般臨床試験では4名の被験者が妊娠した（表 2.7.4-48）。この内、3名の被験者は、治験薬の最終投与後の妊娠であり、全員が出産し、母子ともに健康上の問題は認められなかった。残り1名は、本人の意向で人工中絶を行った。

再発型性器ヘルペス患者を対象とした外国第II相試験（101試験）では、除外基準に「妊婦」を設定していたが、1200 mg群の1名で妊娠が認められた。妊娠が判明した時点は、治験薬投与前であり、直ちに治験を中止した。

米国健康成人を対象とした28日間反復投与試験（019試験）では、選択基準に「妊娠中でない者」及び「治験終了まで避妊することに同意した者」を選択基準としていたが、VACV群の1名で妊娠が認められ、本人の意志により人工中絶が行われた。

表 2.7.4-47 带状疱疹患者又は単純疱疹患者を対象とした臨床試験の除外基準

対象被験者	臨床試験	試験番号	除外基準
带状疱疹	第II相試験	15L-CL-221	妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者又は治験期間中に妊娠を希望する患者。ベースライン観察時の妊娠検査の結果等により妊娠の可能性が否定できない患者
再発型性器ヘルペス	第II相試験	15L-CL-101	妊婦又は授乳婦* （スクリーニング時及び治験薬投与24時間以内に妊娠検査を実施）
带状疱疹	第III相試験	M522101-J01	妊娠している又は妊娠検査の結果等より妊娠の可能性が否定できない女性患者、授乳中の女性患者、治験期間中に妊娠を希望する又は医師の指導に基づく適切な方法で避妊を行う意思のない女性患者
単純疱疹	第III相試験	M522101-J11	
単純疱疹	一般臨床試験	M522101-J12	

*：選択基準に、「ランダム化の日から治験薬最終投与の30日後まで、適切な方法で避妊する意志がある患者」を設定

表 2.7.4-48単純疱疹患者を対象とした一般臨床試験の妊娠被験者の一覧

被験者番号	年齢	受胎日	妊娠転帰
OHS-03-05	2■	12日目	258日目：正常出産（帝王切開）、母子ともに異常なし
OHS-08-01	2■	22日目	289日目：正常出産、母子ともに異常なし
OHS-31-01	1■	-	49日目：経膈プローブにて胎嚢確認、妊娠6週相当 63日目：本人の意向で人工中絶を実施
OHS-33-11	3■	89日目	349日目：正常出産、母子ともに健康状態に問題なし

日付は治験薬投与開始日*を1日目とした。

*再発治療の被験者は最終治療時の治験薬投与開始日

2.7.4.5.4 過量投与

带状疱疹患者及び単純疱疹患者を対象とした臨床試験では、過量投与された被験者はみられなかった。

健康成人を対象とした2試験では、带状疱疹に対する承認予定用量（400 mg）を上回る用量を反復投与した。

国内で実施した健康非高齢男性又は健康高齢男性を対象とした反復投与試験（003試験）では、健康非高齢男性群で6例中4例、健康高齢男性群で6例中1例に有害事象がみられた。有害事象の重症度はいずれも軽度であり、健康非高齢者でみられた頭痛（2例）及び健康高齢者でみられた血中アミラーゼ増加は治験薬との因果関係が否定できなかった。

国内で実施したTQT試験の用量を検討するための単回投与試験（J21試験）では、1200 mg又は2400 mgを単回投与したところ、それぞれ6例中1例に有害事象がみられた。有害事象の重症度はいずれも軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

TQT試験（J22試験）では、1200 mg投与期に45例中9例、2400 mg投与期に40例中3例に有害事象がみられた。1200 mg投与期にみられた鼻咽頭炎が中等度であることを除き、すべて軽度であった。1200 mg投与期にみられた下痢、悪心、軟便及び頭痛（1例）は、治験薬との因果関係は否定できなかった。

フランスで実施した健康成人男性及び健康成人女性を対象とした反復投与試験（004試験）では、800 mg群で8例中2例、1200 mg群で8例中4例に有害事象がみられた。有害事象の重症度は、800 mg群でみられた嘔吐（1例）が中等度であることを除き、すべて軽度であった。800 mg群でみられた腹痛2例及び嘔吐1例、1200 mg群でみられた腹痛1例、重感1例及び骨盤痛1例は治験薬との因果関係が否定できなかった。

表 2.7.4-49 承認予定用量400 mgを上回る用量でみられた有害事象

被験者	用量（剤形）	用法	有害事象
健康非高齢男性 健康高齢男性 （国内 003試験）	600 mg （カプセル）	食後反復 7日間	非高齢：頭痛2例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加2例、 血中アルカリフォスファターゼ増加1例 高齢：血中アミラーゼ増加1例
健康成人男性 （国内 J21試験）	1200 mg 2400 mg （錠剤）	食後単回	1200 mg：鼻咽頭炎1例、尿中血陽性1例、蛋白尿1例 2400 mg：尿中血陽性1例
健康成人男性 健康成人女性 （国内 J22試験）	1200 mg 2400 mg （錠剤）	食後単回	1200 mg：接触性皮膚炎3例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加2例、頭痛2例、下痢1例、悪心1例、軟便1例、鼻咽頭炎1例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加1例 2400 mg：挫傷1例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加1例、頭痛1例
健康成人男性 健康成人女性 （フランス 004試験）	800 mg 1200 mg （カプセル）	食後反復 14日間	800 mg：腹痛2例、嘔吐1例 1200 mg：腹痛1例、嘔吐1例、重感1例、不正子宮出血1例、骨盤痛1例

2.7.4.5.5 薬物乱用

薬物乱用に関する非臨床及び臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳減少

離脱症状及び反跳現象に関する非臨床及び臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価するための臨床試験は実施していない。

帯状疱疹患者又は単純疱疹患者を対象とした国内臨床試験でみられた有害事象から、自動車の運転能力や機械操作能力、精神機能に影響があると考えられる「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」及び「精神障害」に関する有害事象を抽出し、表 2.7.4-50及び表 2.7.4-51に示した。

自動車の運転能力や機械操作能力、精神機能の障害に関連する考えられる有害事象の発現頻度はいずれも低かった。

表 2.7.4-50 自動車運転能力、機械操作能力又は精神機能に影響すると考えられる有害事象
(帯状疱疹患者)

[SOC] PT	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	317	332	75	322	317	332	75	322
有害事象発現	155 (48.9)	159 (47.9)	45 (60.0)	156 (48.4)	46 (14.5)	47 (14.2)	22 (29.3)	46 (14.3)
[耳および迷路障害]	2 (0.6)	3 (0.9)	-	1 (0.3)	-	-	-	1 (0.3)
難聴	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
耳鳴	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
頭位性回転性めまい	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-	-
耳不快感	-	2 (0.6)	-	1 (0.3)	-	-	-	1 (0.3)
耳管狭窄	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-	-
[眼障害]	3 (0.9)	8 (2.4)	1 (1.3)	5 (1.6)	-	-	-	1 (0.3)
眼精疲労	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
霰粒腫	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
結膜出血	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-
アレルギー性結膜炎	2 (0.6)	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
角膜びらん	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-
眼痛	-	1 (0.3)	-	1 (0.3)	-	-	-	-
眼瞼浮腫	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-
虹彩炎	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-	-
角膜炎	-	2 (0.6)	-	-	-	-	-	-
点状角膜炎	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
睫毛乱生	-	-	1 (1.3)	-	-	-	-	-
霧視	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-	1 (0.3)
硝子体浮遊物	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
[神経系障害]	8 (2.5)	14 (4.2)	2 (2.7)	15 (4.7)	-	3 (0.9)	-	5 (1.6)
意識レベルの低下	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-
浮動性めまい	3 (0.9)	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
味覚異常	-	1 (0.3)	-	-	-	1 (0.3)	-	-
脳症	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-	1 (0.3)
頭痛	2 (0.6)	10 (3.0)	1 (1.3)	10 (3.1)	-	1 (0.3)	-	3 (0.9)
片麻痺	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-
意識消失	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-
神経痛	1 (0.3)	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-
傾眠	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (1.3)	2 (0.6)	-	1 (0.3)	-	1 (0.3)
肋間神経痛	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
第7脳神経麻痺	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-
塞栓性脳梗塞	-	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-

併合解析報告書 (5.3.5.3-9) 表4-1から改変

MedDRA/J Ver. 18.1

表 2.7.4-50 自動車運転能力、機械操作能力又は精神機能に影響すると考えられる有害事象
(帯状疱疹患者)(続き)

[SOC] PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	317	332	75	322	317	332	75	322
[精神障害]	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (1.3)	3 (0.9)	-	-	-	-
不安	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-	-
不眠症	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (1.3)	3 (0.9)	-	-	-	-
神経症	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書 (5.3.5.3-9) 表4-1から改変

MedDRA/J Ver. 18.1

表 2.7.4-51 自動車運転能力、機械操作能力又は精神機能に影響すると考えられる有害事象
(国内単純疱疹患者)

[SOC] PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	第III相試験		一般臨床試験	第III相試験		一般臨床試験
	200 mg群 例数 (%)	プラセボ群 例数 (%)	200 mg群 例数 (%)	200 mg群 例数 (%)	プラセボ群 例数 (%)	200 mg群 例数 (%)
安全性解析対象集団	309	157	271	309	157	271
有害事象発現	128 (41.4)	59 (37.6)	139 (51.3)	34 (11.0)	12 (7.6)	39 (14.4)
[耳および迷路障害]	2 (0.6)	0	2 (0.7)	0	0	0
耳鳴	2 (0.6)	0	0	0	0	0
メニエール病	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	1 (0.4)	0	0	0
[眼障害]	2 (0.6)	0	5 (1.8)	0	0	0
結膜炎	0	0	2 (0.7)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	2 (0.6)	0	2 (0.7)	0	0	0
眼乾燥	0	0	2 (0.7)	0	0	0
眼瞼湿疹	0	0	1 (0.4)	0	0	0
[神経系障害]	2 (0.6)	1 (0.6)	9 (3.3)	0	0	5 (1.8)
浮動性めまい	0	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)
頭痛	2 (0.6)	1 (0.6)	5 (1.8)	0	0	4 (1.5)
意識消失	0	0	1 (0.4)	0	0	0
傾眠	0	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)
[精神障害]	0	0	1 (0.4)	0	0	0
故意の自傷行為	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表2.7.6-274及び表2.7.6-289から改変

例数 (%)

第III相試験 (J11試験) : MedDRA/J Ver. 16.0、一般臨床試験 (J12試験) : MedDRA/J Ver. 16.1

2.7.4.6 市販後データ

ASP2151が承認された国はない。

2.7.4.7 付録

2.7.4.7.1 被験者ごとのβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ及びα1ミクログロブリンの推移

表 2.7.4-52 400 mg群で基準値を超えた被験者のβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ
及びα1ミクログロブリンの推移

被験者番号 性別、年齢、投与日数	測定 項目	投与 開始日	8日目	15日目	22日目	29日目	中止時 追跡調査
VZ-003-08 女性 6■ 4	NAG α1-MG	5.7 (1) 5.4 (1)	- -	- -	- -	- -	3.0(4) 9.7(4)
VZ-004-07 女性 6■ 7	NAG α1-MG	13.2 (1) 28.5 (1)	12.3 (8) 16.0 (8)	10.8 (15) 10.0 (15)	6.9 (26) 14.0 (26)	5.5 (29) 7.0 (29)	
VZ-005-03 男性 6■ 8	NAG α1-MG	14.5 (1) 23.7 (1)	- -	- -	- -	- -	78.3(8), 16.5(29) 67.2(8), 19.2(29)
VZ-005-07 女性 3■ 3	NAG α1-MG	11.1 (1) 1.6 (1)	- -	- -	- -	- -	21.8(3), 5.1(27) 2.3(3)
VZ-007-05 女性 2■ 8	NAG α1-MG	5.9 (1) 1.3 (1)	4.7 (7) 2.6 (7)	2.5 (14) 1.6 (14)	19.3 (25) 10.5 (25)	5.0 (28) 2.1 (28)	
VZ-007-14 女性 6■ 8	NAG α1-MG	4.7 (1) 1.9 (1)	1.4 (8) < 0.9 (8)	3.2 (15) 1.1 (15)	15.0 (23) 8.1 (23)	3.3 (29) 4.0 (29)	
VZ-011-02 男性 2■ 8	NAG α1-MG	3.5 (1) 5.4 (1)	5.4 (9) 5.3 (9)	16.1 (16) 5.6 (16)	6.0 (23) 7.1 (23)	3.4 (29) 6.9 (29)	
VZ-011-03 女性 5■ 8	NAG α1-MG	6.9 (1) 17.3 (1)	4.4 (8) 2.5 (8)	7.9 (15) 7.9 (15)	2.7 (22) 8.0 (22)	3.2 (29) 8.6 (29)	
VZ-011-04 女性 7■ 8	NAG α1-MG	13.2 (1) 3.6 (1)	9.6 (9) 3.1 (9)	20.1 (15) 4.7 (15)	23.8 (22) 4.1 (22)	16.1 (27) 4.0 (27)	5.5(99)
VZ-011-07 女性 7■ 8	NAG α1-MG	3.1 (1) 1.0 (1)	1.7 (7) 1.6 (7)	4.5 (13) 1.8 (13)	6.2 (18) 9.5 (18)	1.8 (27) 3.3 (27)	
VZ-014-01 男性 7■ 7	NAG α1-MG	18.5 (1) 26.0 (1)	17.5 (8) 29.9 (8)	5.6 (15) 22.4 (15)	11.1 (22) 24.1 (22)	9.8 (29) 33.2 (29)	
VZ-014-04 男性 2■ 8	NAG α1-MG	4.8 (1) 5.1 (1)	4.7 (8) 9.2 (8)	4.1 (15) 7.5 (15)	15.0 (26) 33.0 (26)	31.0 (27) 56.1 (27)	7.7(64) 7.9(64)
VZ-014-15 女性 5■ 8	NAG α1-MG	9.9 (1) 17.6 (1)	6.7 (7) 4.7 (7)	15.6 (16) 21.0 (16)	15.6 (22) 18.5 (22)	14.1 (29) 10.2 (29)	10.1(60)
VZ-015-03 男性 4■ 8	NAG α1-MG	4.5 (1) 6.5 (1)	1.9 (8) 4.6 (8)	4.9 (15) 8.7 (15)	4.1 (18) 6.1 (18)	3.7 (30) 9.3 (30)	
VZ-015-12 女性 6■ 8	NAG α1-MG	1.3 (1) 3.3 (1)	2.7 (8) 3.8 (8)	7.1 (15) 10.4 (15)	1.5 (19) 3.5 (19)	5.1 (29) 5.9 (29)	
VZ-017-13 女性 5■ 8	NAG α1-MG	12.1 (1) 9.4 (1)	0.8 (7) 2.2 (7)	12.6 (13) 7.5 (13)	8.0 (18) 2.7 (18)	0.6 (27) 1.2 (27)	
VZ-018-06 男性 5■ 8	NAG α1-MG	11.1 (1) 13.6 (1)	5.3 (8) 7.6 (8)	6.7 (17) 8.0 (17)	12.5 (22) 14.1 (22)	5.3 (29) 5.7 (29)	

NAG : β-NアセチルDグルコサミニダーゼ (U/L)、 α1-MG : α1ミクログロブリン (mg/mL)

(): 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、 -: 未実施

併合解析報告書 (5.3.5.3-1) 表7-2-4-4-4-5から改変

表 2.7.4-52 400 mg群で基準値を超えた被験者のβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ
及びα1ミクログロブリンの推移（続き）

被験者番号 性別、年齢、投与日数	測定 項目	投与 開始日	8日目	15日目	22日目	29日目	中止時 追跡調査
VZ-019-08 女性 7■ 8	NAG	3.3 (1)	4.6 (7)	8.2 (14)	2.0 (22)	1.4 (29)	
	α1-MG	9.5 (1)	3.6 (7)	7.8 (14)	2.7 (22)	2.7 (29)	
VZ-019-10 男性 2■ 8	NAG	5.2 (1)	7.4 (7)	18.6 (13)	2.7 (20)	7.6 (27)	
	α1-MG	7.6 (1)	7.4 (7)	7.7 (13)	3.1 (20)	3.1 (27)	
VZ-020-03 女性 5■ 8	NAG	6.2 (1)	8.5 (8)	6.3 (16)	9.1 (18)	21.4 (29)	
	α1-MG	8.5 (1)	7.3 (8)	11.5 (16)	13.3 (18)	20.9 (29)	
VZ-023-05 女性 4■ 8	NAG	4.1 (1)	6.2 (8)	3.5 (13)	12.1 (19)	2.0 (27)	
	α1-MG	10.6 (1)	16.5 (8)	8.3 (13)	14.8 (19)	5.5 (27)	
VZ-024-09 男性 4■ 8	NAG	1.7 (1)	10.6 (9)	5.2 (16)	5.6 (22)	8.7 (27)	
	α1-MG	2.5 (1)	9.6 (9)	8.3 (16)	10.1 (22)	8.5 (27)	
VZ-026-04 女性 5■ 8	NAG	4.2 (1)	5.5 (8)	2.4 (15)	4.9 (18)	10.5 (29)	
	α1-MG	3.4 (1)	5.3 (8)	2.7 (15)	2.0 (18)	8.7 (29)	
VZ-027-06 男性 5■ 8	NAG	5.3 (1)	5.7 (8)	6.7 (15)	5.3 (22)	3.8 (29)	
	α1-MG	8.7 (1)	5.3 (8)	6.1 (15)	5.5 (22)	4.8 (29)	
VZ-027-08 女性 5■ 8	NAG	14.2 (1)	1.7 (7)	1.5 (14)	7.2 (24)	4.2 (28)	
	α1-MG	7.5 (1)	1.0 (7)	1.6 (14)	3.8 (24)	4.0 (28)	
VZ-031-05 男性 7■ 8	NAG	17.4 (1)	29.4 (9)	18.5 (13)	18.2 (18)	17.3 (30)	
	α1-MG	16.5 (1)	8.3 (9)	8.2 (13)	11.5 (18)	10.1 (30)	
VZ-031-08 男性 5■ 8	NAG	10.6 (1)	2.3 (8)	3.4 (13)	-	-	4.1(19)
	α1-MG	11.0 (1)	2.0 (8)	3.6 (13)	-	-	4.7(19)
VZ-032-03 男性 7■ 8	NAG	8.4 (1)	4.6 (9)	4.1 (17)	11.7 (23)	13.4 (31)	
	α1-MG	6.9 (1)	4.1 (9)	6.7 (17)	10.7 (23)	11.8 (31)	
VZ-036-02 男性 7■ 8	NAG	4.9 (1)	6.1 (8)	9.4 (13)	2.7 (20)	6.2 (30)	
	α1-MG	7.1 (1)	18.0 (8)	11.6 (13)	2.1 (20)	10.3 (30)	
VZ-036-05 男性 7■ 3	NAG	8.9 (1)	-	-	-	-	7.2(3)
	α1-MG	9.8 (1)	-	-	-	-	8.1(3)
VZ-036-07 男性 6■ 8	NAG	2.8 (1)	6.5 (8)	4.2 (17)	4.3 (24)	4.0 (31)	
	α1-MG	9.1 (1)	5.4 (8)	3.5 (17)	6.0 (24)	5.6 (31)	
VZ-037-03 男性 6■ 8	NAG	1.7 (1)	0.9 (7)	3.4 (13)	3.2 (25)	2.1 (28)	
	α1-MG	< 0.9 (1)	< 0.9 (7)	10.4 (13)	1.2 (25)	1.4 (28)	
VZ-038-03 女性 4■ 8	NAG	6.2 (1)	1.6 (8)	3.9 (16)	1.8 (23)	2.7 (30)	
	α1-MG	8.6 (1)	0.9 (8)	2.1 (16)	1.3 (23)	4.0 (30)	
VZ-039-02 女性 6■ 8	NAG	14.4 (1)	2.2 (8)	1.8 (15)	3.3 (22)	0.7 (29)	
	α1-MG	8.3 (1)	2.1 (8)	3.1 (15)	1.8 (22)	1.6 (29)	
VZ-039-11 男性 6■ 8	NAG	14.2 (1)	6.9 (7)	4.2 (14)	9.4 (21)	13.0 (28)	
	α1-MG	19.0 (1)	19.0 (7)	18.8 (14)	23.5 (21)	21.0 (28)	

NAG : β-NアセチルDグルコサミニダーゼ (U/L)、 α1-MG : α1ミクログロブリン (mg/mL)

() : 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、 - : 未実施

併合解析報告書 (5.3.5.3-1) 表7-2-4-4-4-5から改変

表 2.7.4-52 400 mg群で基準値を超えた被験者のβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ
及びα1ミクログロブリンの推移（続き）

被験者番号 性別、年齢、投与日数	測定 項目	投与 開始日	8日目	15日目	22日目	29日目	中止時 追跡調査
VZ-041-01 男性 5■ 8	NAG α1-MG	1.8 (1) 13.3 (1)	1.1 (9) 3.3 (9)	2.5 (15) 16.2 (15)	3.3 (26) 13.7 (26)	4.0 (27) 23.9 (27)	31.2(50),21.9(103) 25.5(135),20.4(161), 13.8(190)
VZ-041-03 男性 3■ 8	NAG α1-MG	16.2 (1) 25.1 (1)	4.0 (8) 12.4 (8)	10.9 (15) 18.7 (15)	7.8 (22) 24.0 (22)	11.0 (29) 20.5 (29)	
VZ-045-05 女性 5■ 8	NAG α1-MG	4.1 (1) 9.3 (1)	5.6 (8) 5.8 (8)	7.3 (15) 5.2 (15)	5.5 (22) 7.4 (22)	7.9 (29) 10.2 (29)	
VZ-045-08 男性 5■ 7	NAG α1-MG	10.4 (1) 37.0 (1)	1.4 (8) 7.3 (8)	12.2 (17) 15.6 (17)	4.7 (26) 9.2 (26)	9.3 (29) 13.6 (29)	
VZ-046-04 女性 7■ 8	NAG α1-MG	3.6 (1) 5.1 (1)	1.0 (8) 1.2 (8)	0.7 (15) 1.2 (15)	1.4 (22) 1.4 (22)	14.4 (27) 15.0 (27)	6.5(53) 5.8(53)
VZ-048-06 男性 7■ 8	NAG α1-MG	4.0 (1) 9.8 (1)	3.7 (8) 6.4 (8)	4.2 (15) 12.5 (15)	8.6 (22) 23.9 (22)	6.0 (29) 14.1 (29)	
VZ-050-09 男性 5■ 8	NAG α1-MG	2.2 (1) 7.6 (1)	1.3 (8) 3.6 (8)	4.8 (15) 15.4 (15)	4.2 (21) 10.0 (21)	1.5 (29) 3.1 (29)	
VZ-050-10 女性 3■ 8	NAG α1-MG	4.4 (1) 2.2 (1)	2.5 (9) 2.0 (9)	14.1 (17) 25.5 (17)	2.5 (25) 1.1 (25)	2.5 (30) < 0.9 (30)	
VZ-053-04 男性 4■ 8	NAG α1-MG	3.9 (1) 6.8 (1)	6.6 (8) 9.2 (8)	6.2 (14) 7.2 (14)	4.3 (22) 7.4 (22)	2.7 (28) 3.6 (28)	
VZ-053-09 男性 6■ 8	NAG α1-MG	6.6 (1) 22.9 (1)	6.1 (8) 6.7 (8)	3.7 (15) 7.3 (15)	8.8 (22) 14.7 (22)	7.1 (29) 10.3 (29)	10.4(50)
VZ-053-11 男性 5■ 4	NAG α1-MG	12.5 (1) 20.4 (1)	- -	- -	- -	- -	11.2(4) 11.6(4)
VZ-057-04 男性 7■ 8	NAG α1-MG	17.3 (1) 15.1 (1)	27.4 (7) 15.7 (7)	10.9 (15) 10.9 (15)	8.3 (22) 11.3 (22)	7.7 (29) 12.1 (29)	
VZ-057-07 男性 3■ 8	NAG α1-MG	11.4 (1) 10.5 (1)	3.4 (8) 4.4 (8)	5.8 (15) 5.7 (15)	8.9 (22) 22.2 (22)	8.4 (28) 11.5 (28)	
VZ-058-01 女性 5■ 8	NAG α1-MG	3.4 (1) 4.7 (1)	4.9 (7) 11.5 (7)	2.1 (14) 3.8 (14)	5.4 (24) 8.7 (24)	5.2 (31) 8.2 (31)	
VZ-058-02 男性 2■ 8	NAG α1-MG	8.6 (1) 8.5 (1)	5.1 (7) 6.9 (7)	4.3 (14) 8.0 (14)	5.5 (21) 5.3 (21)	4.0 (28) 7.9 (28)	
VZ-060-06 男性 4■ 8	NAG α1-MG	5.5 (1) 11.2 (1)	4.2 (7) 8.0 (7)	5.3 (14) 10.1 (14)	5.5 (18) 13.5 (18)	4.0 (31) 8.2 (31)	
VZ-063-02 男性 6■ 3	NAG α1-MG	10.1 (1) 16.0 (1)	- -	- -	- -	- -	6.1(4) 8.0(4)

NAG : β-NアセチルDグルコサミニダーゼ (U/L)、 α1-MG : α1ミクログロブリン (mg/mL)

() : 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、 - : 未実施

併合解析報告書 (5.3.5.3-1) 表7-2-4-4-4-5から改変

表 2.7.4-52 400 mg群で基準値を超えた被験者のβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ
及びα1ミクログロブリンの推移（続き）

被験者番号 性別、年齢、投与日数	測定 項目	投与 開始日	8日目	15日目	22日目	29日目	中止時 追跡調査
VZ-064-01 男性 6■ 3	NAG α1-MG	6.0 (1) 11.9 (1)	- -	- -	- -	- -	5.4(4) 10.1(4)
VZ-064-02 女性 6■ 4	NAG α1-MG	26.0 (1) 121.0 (1)	- -	- -	- -	- -	6.9(4) 29.3(4)
VZ-064-04 女性 6■ 8	NAG α1-MG	5.8 (1) 6.1 (1)	2.5 (8) 3.0 (8)	4.9 (15) 9.4 (15)	4.3 (21) 3.0 (21)	4.4 (29) 3.4 (29)	
VZ-067-01 男性 6■ 8	NAG α1-MG	6.6 (1) 11.5 (1)	2.4 (8) 3.5 (8)	3.8 (15) 3.0 (15)	3.8 (22) 1.8 (22)	5.0 (29) 4.3 (29)	
VZ-067-20 男性 3■ 8	NAG α1-MG	5.5 (1) 11.7 (1)	3.5 (9) 10.7 (9)	3.7 (16) 15.5 (16)	3.3 (26) 7.7 (26)	2.8 (30) 6.7 (30)	
VZ-067-44 女性 6■ 8	NAG α1-MG	31.3 (1) 10.0 (1)	88.7 (7) 12.5 (7)	35.3 (16) 5.6 (16)	13.8 (21) 6.5 (21)	8.7 (28) 3.6 (28)	
VZ-070-04 男性 7■ 8	NAG α1-MG	11.9 (1) 35.2 (1)	14.6 (9) 24.1 (9)	11.7 (15) 23.4 (15)	21.5 (23) 34.5 (23)	13.9 (29) 26.9 (29)	
VZ-072-03 男性 7■ 8	NAG α1-MG	4.7 (1) 8.8 (1)	5.1 (7) 6.9 (7)	10.6 (13) 13.9 (13)	6.2 (20) 8.6 (20)	5.9 (28) 9.0 (28)	
VZ-072-05 女性 6■ 8	NAG α1-MG	14.5 (1) 9.9 (1)	10.7 (8) 6.8 (8)	14.1 (15) 11.0 (15)	5.1 (20) 4.8 (20)	11.3 (27) 4.2 (27)	
VZ-073-02 男性 6■ 7	NAG α1-MG	14.4 (1) 45.1 (1)	9.3 (8) 21.8 (8)	13.5 (15) 26.1 (15)	22.1 (21) 46.4 (21)	12.4 (29) 39.1 (29)	
VZ-074-01 女性 4■ 7	NAG α1-MG	15.7 (1) 18.0 (1)	17.1 (8) 7.8 (8)	6.3 (17) 3.9 (17)	12.1 (22) 9.1 (22)	9.1 (29) 4.2 (29)	
VZ-075-06 男性 6■ 8	NAG α1-MG	12.7 (1) 20.5 (1)	7.1 (8) 9.5 (8)	10.5 (15) 17.4 (15)	2.2 (20) 3.7 (20)	7.0 (29) 9.1 (29)	
VZ-079-09 女性 7■ 8	NAG α1-MG	1.9 (1) 2.0 (1)	3.8 (8) 5.5 (8)	2.5 (13) 3.6 (13)	7.1 (25) 16.9 (25)	- -	7.0(28) 10.6(28)
VZ-081-03 女性 4■ 7	NAG α1-MG	6.0 (1) 7.8 (1)	5.2 (8) 12.1 (8)	5.0 (13) 10.8 (13)	- -	- -	0.5(19) < 0.9 (19)
VZ-081-06 男性 5■ 8	NAG α1-MG	5.3 (1) 6.6 (1)	2.9 (8) 5.2 (8)	6.2 (13) 8.9 (13)	3.8 (20) 9.5 (20)	8.6 (29) 16.0 (29)	
VZ-084-05 男性 6■ 8	NAG α1-MG	4.8 (1) 10.7 (1)	1.3 (8) < 0.9 (8)	2.0 (15) 3.0 (15)	1.0 (22) < 0.9 (22)	1.8 (29) 2.1 (29)	
VZ-084-06 男性 2■ 8	NAG α1-MG	1.7 (1) 1.7 (1)	7.2 (9) 8.6 (9)	1.6 (13) 2.4 (13)	2.5 (20) 2.2 (20)	2.4 (28) 3.4 (28)	
VZ-084-10 男性 6■ 8	NAG α1-MG	10.2 (1) 11.3 (1)	4.9 (9) 8.8 (9)	2.4 (16) 1.7 (16)	1.9 (24) 3.6 (24)	9.3 (31) 5.5 (31)	

NAG : β-NアセチルDグルコサミニダーゼ (U/L)、 α1-MG : α1ミクログロブリン (mg/mL)

() : 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、 - : 未実施

併合解析報告書 (5.3.5.3-1) 表7-2-4-4-4-5から改変

表 2.7.4-52 400 mg群で基準値を超えた被験者のβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ
及びα1ミクログロブリンの推移（続き）

被験者番号 性別、年齢、投与日数	測定 項目	投与 開始日	8日目	15日目	22日目	29日目	中止時 追跡調査
VZ-085-06 男性 6■ 7	NAG	7.7 (1)	5.2 (8)	17.5 (17)	13.8 (22)	8.0 (29)	
	α1-MG	7.5 (1)	4.3 (8)	18.1 (17)	8.6 (22)	5.6 (29)	
VZ-085-07 女性 4■ 8	NAG	1.0 (1)	0.2 (7)	3.0 (16)	1.0 (22)	3.5 (28)	
	α1-MG	2.7 (1)	< 0.9 (7)	8.5 (16)	2.5 (22)	7.9 (28)	
VZ-087-08 女性 5■ 8	NAG	3.2 (1)	5.6 (9)	12.3 (13)	9.2 (20)	6.3 (27)	
	α1-MG	3.9 (1)	6.5 (9)	14.4 (13)	4.8 (20)	3.7 (27)	
VZ-088-01 男性 7■ 8	NAG	36.3 (1)	2.2 (8)	1.9 (15)	2.2 (23)	0.4 (30)	
	α1-MG	31.9 (1)	2.4 (8)	< 0.9 (15)	1.8 (23)	< 0.9 (30)	
VZ-089-04 男性 5■ 8	NAG	3.8 (1)	3.2 (8)	12.7 (15)	9.8 (22)	7.9 (29)	
	α1-MG	4.3 (1)	5.2 (8)	13.4 (15)	7.9 (22)	9.1 (29)	
VZ-089-06 女性 3■ 8	NAG	9.1 (1)	6.0 (7)	9.3 (17)	14.4 (18)	8.0 (28)	
	α1-MG	8.0 (1)	4.3 (7)	7.3 (17)	6.9 (18)	7.2 (28)	
VZ-090-02 男性 2■ 8	NAG	3.3 (1)	4.3 (8)	10.3 (16)	8.7 (22)	3.9 (30)	
	α1-MG	8.3 (1)	6.4 (8)	10.4 (16)	8.5 (22)	5.4 (30)	
VZ-090-05 男性 7■ 3	NAG	3.8 (1)	-	-	-	-	7.2(4)
	α1-MG	7.3 (1)	-	-	-	-	10.3(4)
VZ-091-12 男性 7■ 8	NAG	10.5 (1)	10.3 (8)	10.9 (15)	5.2 (22)	18.3 (29)	
	α1-MG	18.8 (1)	27.3 (8)	13.4 (15)	14.7 (22)	21.2 (29)	
VZ-091-16 女性 3■ 8	NAG	6.8 (1)	11.7 (8)	7.3 (15)	6.3 (22)	6.4 (31)	
	α1-MG	1.5 (1)	2.3 (8)	1.4 (15)	2.4 (22)	1.7 (31)	
VZ-093-02 女性 5■ 8	NAG	6.5 (1)	3.4 (8)	5.5 (16)	-	-	14.4(19), 6.2(27)
	α1-MG	4.3 (1)	1.7 (8)	4.1 (16)	-	-	6.7(19)
VZ-094-05 男性 2■ 8	NAG	8.3 (1)	9.6 (8)	-	-	-	13.1(17)
	α1-MG	6.6 (1)	8.1 (8)	-	-	-	13.4(17), 7.6(44)
VZ-101-02 男性 5■ 8	NAG	5.4 (1)	3.0 (8)	4.6 (17)	4.3 (22)	5.8 (31)	
	α1-MG	9.0 (1)	5.1 (8)	5.0 (17)	5.4 (22)	6.0 (31)	
VZ-105-05 男性 7■ 8	NAG	13.9 (1)	12.9 (9)	10.4 (16)	10.4 (22)	13.8 (30)	
	α1-MG	9.0 (1)	9.7 (9)	7.2 (16)	7.3 (22)	9.7 (30)	

NAG : β-NアセチルDグルコサミニダーゼ (U/L)、 α1-MG : α1ミクログロブリン (mg/mL)

() : 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、 - : 未実施

併合解析報告書 (5.3.5.3-1) 表7-2-4-4-4-5から改変

表 2.7.4-53 200 mg群で基準値を超えた被験者のβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ
及びα1ミクログロブリンの推移

被験者番号 性別、年齢、投与日数	測定 項目	投与 開始日	8日目	15日目	22日目	29日目	中止時 追跡調査
VZ-001-11 男性 2■ 7	NAG	4.1 (1)	0.3 (7)	18.6 (16)	2.9 (19)	2.5 (28)	
	α1-MG	4.1 (1)	< 0.9 (7)	5.5 (16)	3.6 (19)	3.7 (28)	
VZ-003-09 女性 7■ 8	NAG	18.0 (1)	3.5 (9)	8.5 (16)	5.6 (22)	6.0 (29)	
	α1-MG	3.9 (1)	2.4 (9)	4.8 (16)	3.8 (22)	3.1 (29)	
VZ-003-10 男性 7■ 8	NAG	17.3 (1)	3.3 (8)	3.8 (15)	8.5 (21)	8.2 (28)	
	α1-MG	17.7 (1)	5.0 (8)	7.1 (15)	10.7 (21)	13.5 (28)	
VZ-003-13 男性 6■ 8	NAG	7.6 (1)	9.8 (7)	4.4 (14)	11.6 (21)	4.8 (28)	
	α1-MG	12.9 (1)	10.2 (7)	11.1 (14)	16.5 (21)	8.9 (28)	
VZ-003-15 男性 6■ 7	NAG	4.5 (1)	16.8 (8)	-	-	-	12.5(10), 8.2(29)
	α1-MG	4.2 (1)	6.5 (8)	-	-	-	9.4(10), 2.7(29)
VZ-004-05 男性 7■ 8	NAG	3.5 (1)	2.0 (9)	6.6 (17)	8.3 (22)	0.8 (29)	
	α1-MG	3.6 (1)	2.7 (9)	5.9 (17)	8.9 (22)	0.9 (29)	
VZ-005-04 男性 7■ 8	NAG	4.3 (1)	0.6 (8)	2.4 (15)	3.9 (22)	2.0 (28)	
	α1-MG	< 0.9 (1)	1.1 (8)	2.8 (15)	12.6 (22)	4.4 (28)	
VZ-006-03 女性 6■ 8	NAG	0.6 (1)	0.8 (8)	1.0 (16)	2.2 (18)	2.6 (30)	
	α1-MG	4.3 (1)	1.4 (8)	3.9 (16)	9.5 (18)	9.5 (30)	
VZ-006-04 男性 3■ 8	NAG	7.2 (1)	1.8 (7)	2.1 (15)	2.7 (21)	3.6 (28)	
	α1-MG	9.2 (1)	2.6 (7)	1.7 (15)	2.9 (21)	1.7 (28)	
VZ-007-12 男性 7■ 2	NAG	9.0 (1)	-	-	-	-	12.9(2)
	α1-MG	9.5 (1)	-	-	-	-	17.3(2), 9.8(27)
VZ-008-03 男性 6■ 8	NAG	4.5 (1)	15.1 (8)	10.5 (15)	7.5 (22)	3.0 (29)	
	α1-MG	6.0 (1)	11.2 (8)	8.3 (15)	6.3 (22)	2.6 (29)	
VZ-009-03 女性 2■ 8	NAG	7.5 (1)	10.7 (8)	5.6 (15)	13.6 (22)	24.6 (29)	18.7(58), 2.8(77) 14.5(92)
	α1-MG	4.1 (1)	1.6 (8)	4.7 (15)	3.5 (22)	3.0 (29)	
VZ-010-01 男性 5■ 8	NAG	3.6 (1)	3.3 (9)	7.6 (13)	1.2 (19)	3.4 (30)	
	α1-MG	8.6 (1)	4.3 (9)	10.2 (13)	3.8 (19)	4.6 (30)	
VZ-010-05 男性 6■ 8	NAG	8.6 (1)	6.8 (8)	3.8 (13)	3.7 (20)	2.6 (27)	
	α1-MG	11.2 (1)	13.2 (8)	7.2 (13)	7.2 (20)	3.4 (27)	
VZ-011-15 男性 4■ 8	NAG	17.5 (1)	9.7 (8)	31.4 (15)	14.3 (22)	21.5 (29)	11.6(57)
	α1-MG	30.2 (1)	18.8 (8)	15.7 (15)	20.7 (22)	36.2 (29)	
VZ-011-16 女性 5■ 7	NAG	11.8 (1)	2.4 (8)	6.7 (15)	6.4 (19)	2.0 (27)	
	α1-MG	22.1 (1)	6.6 (8)	21.0 (15)	22.3 (19)	3.0 (27)	
VZ-013-01 女性 3■ 8	NAG	2.3 (1)	2.5 (8)	0.6 (15)	2.8 (22)	1.5 (29)	
	α1-MG	12.1 (1)	4.5 (8)	4.1 (15)	6.1 (22)	7.4 (29)	
VZ-014-05 女性 5■ 8	NAG	9.5 (1)	2.5 (7)	5.4 (14)	2.4 (21)	4.5 (28)	
	α1-MG	15.5 (1)	3.5 (7)	10.7 (14)	2.3 (21)	7.2 (28)	

NAG : β-NアセチルDグルコサミニダーゼ (U/L)、 α1-MG : α1ミクログロブリン (mg/mL)

() : 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、 - : 未実施

併合解析報告書 (5.3.5.3-1) 表7-2-4-4-6から改変

表 2.7.4-53 200 mg群で基準値を超えた被験者のβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ
及びα1ミクログロブリンの推移（続き）

被験者番号 性別、年齢、投与日数	測定 項目	投与 開始日	8日目	15日目	22日目	29日目	中止時 追跡調査
VZ-014-09 男性 6■ 7	NAG α1-MG	1.6 (1) 10.2 (1)	6.4 (9) 12.8 (9)	0.9 (15) 4.5 (15)	1.5 (20) 5.7 (20)	1.8 (27) 6.5 (27)	
VZ-015-07 女性 6■ 8	NAG α1-MG	1.7 (1) 3.0 (1)	1.7 (8) 2.9 (8)	2.6 (13) 8.7 (13)	4.0 (20) 6.0 (20)	3.9 (27) 5.5 (27)	
VZ-017-03 男性 4■ 8	NAG α1-MG	3.7 (1) 9.5 (1)	6.8 (9) 11.4 (9)	2.6 (15) 3.3 (15)	2.2 (22) 3.7 (22)	0.8 (29) < 0.9 (29)	
VZ-017-06 女性 2■ 8	NAG α1-MG	3.8 (1) 7.3 (1)	4.3 (8) 3.3 (8)	6.5 (14) 11.0 (14)	6.0 (20) 5.7 (20)	5.3 (27) 8.3 (27)	
VZ-017-09 男性 7■ 8	NAG α1-MG	5.7 (1) 8.6 (1)	6.2 (7) 7.4 (7)	7.8 (14) 10.7 (14)	9.5 (19) 9.7 (19)	10.1 (28) 10.2 (28)	15.6(50), 10.5(92)
VZ-020-01 女性 4■ 8	NAG α1-MG	0.8 (1) 1.9 (1)	6.1 (8) 6.8 (8)	3.5 (14) 4.8 (14)	1.9 (21) 4.5 (21)	5.8 (29) 9.3 (29)	
VZ-021-03 男性 7■ 8	NAG α1-MG	4.1 (1) 7.1 (1)	1.5 (8) 2.7 (8)	- -	- -	- -	4.2(15) 9.4(15)
VZ-024-03 男性 6■ 8	NAG α1-MG	9.9 (1) 11.7 (1)	8.1 (8) 10.2 (8)	2.3 (14) 2.2 (14)	2.6 (22) 2.0 (22)	4.7 (29) 6.9 (29)	
VZ-026-06 男性 6■ 8	NAG α1-MG	32.3 (1) 17.9 (1)	4.5 (8) 7.6 (8)	11.2 (15) 9.0 (15)	13.0 (21) 14.7 (21)	4.3 (28) 4.9 (28)	
VZ-029-01 男性 2■ 8	NAG α1-MG	0.5 (1) < 0.9 (1)	3.1 (7) 3.6 (7)	7.2 (14) 7.1 (14)	11.6 (20) 9.4 (20)	5.2 (27) 5.5 (27)	
VZ-031-01 女性 6■ 8	NAG α1-MG	6.8 (1) 11.1 (1)	7.1 (7) 6.9 (7)	- -	- -	- -	4.7(11) 5.3(11)
VZ-031-03 男性 6■ 8	NAG α1-MG	2.1 (1) 5.0 (1)	0.4 (8) < 0.9 (8)	2.1 (15) 4.9 (15)	4.3 (22) 9.3 (22)	1.6 (29) 4.3 (29)	
VZ-031-04 女性 6■ 8	NAG α1-MG	6.5 (1) 6.3 (1)	8.8 (8) 9.9 (8)	15.6 (15) 9.8 (15)	9.9 (19) 8.8 (19)	7.0 (27) 5.3 (27)	
VZ-037-04 男性 3■ 8	NAG α1-MG	5.8 (1) 4.4 (1)	2.0 (8) 1.0 (8)	5.1 (15) 4.9 (15)	5.2 (22) 9.0 (22)	5.9 (29) 8.3 (29)	
VZ-038-07 男性 2■ 7	NAG α1-MG	15.8 (1) 3.0 (1)	8.3 (7) 3.8 (7)	2.1 (13) 1.7 (13)	6.0 (21) 3.6 (21)	4.5 (30) 3.4 (30)	
VZ-040-01 男性 6■ 4	NAG α1-MG	14.5 (1) 11.5 (1)	- -	- -	- -	- -	6.2(4) 5.1(4)
VZ-040-05 男性 3■ 8	NAG α1-MG	1.0 (1) 1.5 (1)	6.5 (9) 2.5 (9)	8.8 (15) 1.1 (15)	4.1 (23) 1.1 (23)	16.2 (29) 2.7 (29)	10.0(60)
VZ-041-04 男性 5■ 8	NAG α1-MG	7.5 (1) 7.7 (1)	13.0 (7) 5.4 (7)	6.6 (13) 3.6 (13)	9.0 (20) 4.1 (20)	11.7 (27) 6.3 (27)	

NAG : β-NアセチルDグルコサミニダーゼ (U/L)、 α1-MG : α1ミクログロブリン (mg/mL)

() : 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、 - : 未実施

併合解析報告書 (5.3.5.3-1) 表7-2-4-4-4-6から改変

表 2.7.4-53 200 mg群で基準値を超えた被験者のβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ
及びα1ミクログロブリンの推移（続き）

被験者番号 性別、年齢、投与日数	測定 項目	投与 開始日	8日目	15日目	22日目	29日目	中止時 追跡調査
VZ-044-01 女性 5■ 8	NAG	2.2 (1)	3.8 (8)	3.2 (15)	3.4 (22)	11.7 (29)	
	α1-MG	2.6 (1)	4.1 (8)	2.8 (15)	4.2 (22)	6.4 (29)	
VZ-044-02 男性 6■ 8	NAG	3.6 (1)	3.3 (9)	3.9 (13)	3.2 (23)	8.0 (30)	
	α1-MG	3.4 (1)	6.2 (9)	8.9 (13)	5.3 (23)	12.5 (30)	6.1(50)
VZ-045-06 男性 2■ 7	NAG	11.7 (1)	5.8 (8)	5.7 (15)	5.7 (22)	4.4 (29)	
	α1-MG	9.7 (1)	3.7 (8)	3.6 (15)	3.8 (22)	5.0 (29)	
VZ-046-07 男性 5■ 8	NAG	4.7 (1)	1.8 (8)	6.5 (15)	2.2 (22)	3.7 (29)	
	α1-MG	9.6 (1)	4.2 (8)	13.1 (15)	2.7 (22)	8.2 (29)	
VZ-050-05 男性 4■ 8	NAG	4.8 (1)	8.4 (7)	5.8 (15)	2.6 (22)	4.8 (29)	
	α1-MG	10.1 (1)	6.2 (7)	3.9 (15)	1.8 (22)	6.6 (29)	
VZ-052-04 男性 4■ 8	NAG	11.1 (1)	11.8 (8)	5.8 (13)	6.3 (23)	6.4 (27)	
	α1-MG	16.3 (1)	2.4 (8)	3.7 (13)	2.0 (23)	8.4 (27)	
VZ-052-08 男性 7■ 8	NAG	9.0 (1)	9.3 (9)	4.9 (15)	2.6 (26)	4.3 (31)	
	α1-MG	18.4 (1)	12.2 (9)	5.6 (15)	4.1 (26)	8.4 (31)	
VZ-053-01 男性 7■ 8	NAG	20.3 (1)	49.7 (8)	20.1 (15)	17.9 (18)	22.3 (30)	25.0(4)
	α1-MG	15.7 (1)	18.2 (8)	15.6 (15)	18.6 (18)	13.7 (30)	
VZ-053-13 女性 6■ 8	NAG	20.9 (1)	5.2 (7)	7.4 (14)	2.7 (19)	6.1 (28)	
	α1-MG	5.3 (1)	3.6 (7)	5.3 (14)	3.1 (19)	5.4 (28)	
VZ-057-05 男性 4■ 8	NAG	5.1 (1)	6.1 (9)	2.8 (17)	5.7 (24)	2.4 (31)	
	α1-MG	9.4 (1)	8.4 (9)	2.5 (17)	5.2 (24)	2.5 (31)	
VZ-060-03 男性 3■ 8	NAG	8.7 (1)	4.1 (8)	2.2 (14)	13.2 (18)	10.1 (29)	
	α1-MG	9.5 (1)	3.5 (8)	2.1 (14)	7.6 (18)	7.3 (29)	
VZ-063-01 男性 6■ 8	NAG	4.8 (1)	5.0 (8)	4.7 (15)	3.3 (22)	3.7 (29)	
	α1-MG	8.5 (1)	7.7 (8)	8.0 (15)	4.8 (22)	7.3 (29)	
VZ-067-02 男性 6■ 8	NAG	4.4 (1)	4.0 (8)	3.0 (15)	10.6 (22)	2.6 (31)	
	α1-MG	8.3 (1)	10.5 (8)	7.1 (15)	9.2 (22)	5.7 (31)	
VZ-067-03 男性 2■ 8	NAG	0.6 (1)	0.8 (8)	2.9 (13)	2.9 (18)	9.0 (31)	
	α1-MG	3.9 (1)	2.8 (8)	8.1 (13)	2.9 (18)	12.2 (31)	1.8(61)
VZ-067-12 女性 6■ 7	NAG	20.3 (1)	2.0 (8)	7.2 (17)	7.0 (24)	2.7 (31)	
	α1-MG	22.1 (1)	< 0.9 (8)	3.5 (17)	4.6 (24)	1.6 (31)	
VZ-067-24 女性 6■ 3	NAG	8.1 (1)	-	-	-	-	4.9(3)
	α1-MG	15.8 (1)	-	-	-	-	10.0(3)
VZ-067-25 女性 7■ 8	NAG	10.4 (1)	5.6 (7)	10.1 (14)	7.5 (22)	17.7 (29)	
	α1-MG	6.6 (1)	3.1 (7)	9.6 (14)	4.9 (22)	12.3 (29)	
VZ-068-04 女性 7■ 8	NAG	3.3 (1)	10.2 (8)	2.1 (15)	4.6 (22)	1.6 (29)	
	α1-MG	6.2 (1)	6.7 (8)	5.0 (15)	10.6 (22)	4.7 (29)	

NAG : β-NアセチルDグルコサミニダーゼ (U/L)、 α1-MG : α1ミクログロブリン (mg/mL)

() : 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、 - : 未実施

併合解析報告書 (5.3.5.3-1) 表7-2-4-4-4-6から改変

表 2.7.4-53 200 mg群で基準値を超えた被験者のβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ
及びα1ミクログロブリンの推移（続き）

被験者番号 性別、年齢、投与日数	測定 項目	投与 開始日	8日目	15日目	22日目	29日目	中止時 追跡調査
VZ-068-07 女性 4■ 7	NAG	7.4 (1)	11.1 (8)	8.3 (15)	3.7 (21)	5.2 (28)	
	α1-MG	9.1 (1)	9.1 (8)	5.0 (15)	4.5 (21)	3.5 (28)	
VZ-068-09 男性 6■ 8	NAG	7.9 (1)	2.1 (8)	2.6 (13)	2.4 (18)	2.0 (27)	
	α1-MG	9.7 (1)	3.2 (8)	5.4 (13)	1.6 (18)	4.5 (27)	
VZ-069-01 男性 7■ 8	NAG	4.8 (1)	5.5 (8)	5.6 (15)	5.9 (22)	5.8 (29)	
	α1-MG	9.6 (1)	2.7 (8)	4.9 (15)	4.1 (22)	3.2 (29)	
VZ-069-02 男性 4■ 8	NAG	4.6 (1)	15.2 (8)	15.4 (15)	11.7 (22)	19.0 (29)	16.5(50)
	α1-MG	3.2 (1)	9.1 (8)	6.0 (15)	7.5 (22)	8.7 (29)	8.1(50)
VZ-070-05 女性 6■ 4	NAG	4.2 (1)	-	-	-	-	7.2(5)
	α1-MG	10.1 (1)	-	-	-	-	10.2(5)
VZ-071-01 女性 6■ 8	NAG	2.9 (1)	2.4 (8)	1.9 (15)	10.2 (22)	6.4 (29)	
	α1-MG	3.7 (1)	2.6 (8)	1.2 (15)	10.1 (22)	2.5 (29)	
VZ-071-05 男性 4■ 8	NAG	4.2 (1)	2.1 (8)	2.7 (15)	4.2 (22)	1.9 (29)	
	α1-MG	11.0 (1)	8.4 (8)	10.8 (15)	14.9 (22)	6.6 (29)	
VZ-072-02 女性 6■ 8	NAG	19.1 (1)	19.0 (8)	20.6 (15)	11.2 (22)	11.1 (31)	
	α1-MG	18.6 (1)	25.0 (8)	14.6 (15)	15.8 (22)	14.9 (31)	
VZ-075-05 女性 5■ 8	NAG	6.9 (1)	4.8 (8)	2.8 (16)	9.2 (23)	5.5 (30)	
	α1-MG	7.5 (1)	7.3 (8)	1.7 (16)	5.1 (23)	9.2 (30)	
VZ-075-10 女性 7■ 3	NAG	4.6 (1)	-	-	-	-	17.6(4), 7.9(29)
	α1-MG	9.6 (1)	-	-	-	-	29.6(4), 14.3(29)
VZ-076-09 女性 5■ 8	NAG	6.8 (1)	6.3 (9)	4.6 (16)	-	-	5.7(23)
	α1-MG	6.3 (1)	8.6 (9)	8.8 (16)	-	-	9.1(23)
VZ-078-07 男性 7■ 8	NAG	4.8 (1)	2.0 (8)	6.0 (15)	4.6 (19)	5.6 (31)	
	α1-MG	6.9 (1)	2.0 (8)	10.8 (15)	11.2 (19)	8.8 (31)	
VZ-081-10 女性 3■ 8	NAG	7.4 (1)	5.9 (9)	7.2 (16)	15.8 (23)	8.7 (28)	
	α1-MG	5.9 (1)	6.9 (9)	5.7 (16)	10.1 (23)	9.4 (28)	
VZ-081-13 男性 6■ 7	NAG	4.0 (1)	7.6 (8)	3.1 (16)	4.2 (22)	4.4 (29)	
	α1-MG	18.1 (1)	13.7 (8)	4.7 (16)	10.4 (22)	9.3 (29)	
VZ-082-05 男性 5■ 8	NAG	2.8 (1)	2.3 (7)	18.0 (17)	7.2 (24)	7.3 (31)	
	α1-MG	2.5 (1)	3.0 (7)	11.7 (17)	3.1 (24)	10.7 (31)	
VZ-083-02 男性 4■ 8	NAG	2.8 (1)	1.9 (8)	5.0 (15)	3.0 (22)	1.3 (29)	
	α1-MG	4.3 (1)	2.5 (8)	12.7 (15)	5.4 (22)	1.5 (29)	
VZ-083-03 女性 3■ 8	NAG	14.7 (1)	16.3 (8)	11.9 (13)	17.1 (19)	11.3 (29)	
	α1-MG	12.9 (1)	15.3 (8)	12.8 (13)	16.5 (19)	12.2 (29)	
VZ-084-08 男性 4■ 7	NAG	8.1 (1)	4.4 (7)	2.2 (15)	1.9 (22)	5.9 (29)	
	α1-MG	9.7 (1)	4.0 (7)	0.9 (15)	2.0 (22)	6.6 (29)	

NAG : β-NアセチルDグルコサミニダーゼ (U/L)、 α1-MG : α1ミクログロブリン (mg/mL)

() : 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、 - : 未実施

併合解析報告書 (5.3.5.3-1) 表7-2-4-4-4-6から改変

表 2.7.4-53 200 mg群で基準値を超えた被験者のβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ
及びα1ミクログロブリンの推移（続き）

被験者番号 性別、年齢、投与日数	測定 項目	投与 開始日	8日目	15日目	22日目	29日目	中止時 追跡調査
VZ-087-09 男性 7■ 8	NAG	3.9 (1)	4.6 (8)	4.9 (15)	13.4 (18)	2.4 (29)	
	α1-MG	8.7 (1)	7.6 (8)	15.5 (15)	16.5 (18)	4.3 (29)	
VZ-087-10 女性 7■ 2	NAG	3.1 (1)	-	-	-	-	10.1(3)
	α1-MG	5.8 (1)	-	-	-	-	14.2(3)
VZ-087-13 男性 6■ 8	NAG	4.8 (1)	9.5 (8)	6.6 (15)	8.4 (20)	10.2 (28)	
	α1-MG	15.3 (1)	20.5 (8)	14.8 (15)	16.5 (20)	13.1 (28)	
VZ-088-08 男性 3■ 8	NAG	9.7 (1)	14.4 (7)	2.5 (13)	5.7 (23)	10.3 (28)	
	α1-MG	15.2 (1)	23.8 (7)	4.1 (13)	7.2 (23)	14.0 (28)	
VZ-091-13 女性 4■ 8	NAG	2.3 (1)	3.4 (8)	7.6 (15)	3.0 (22)	8.1 (29)	
	α1-MG	5.8 (1)	6.6 (8)	16.7 (15)	10.5 (22)	7.7 (29)	
VZ-093-04 男性 5■ 8	NAG	3.9 (1)	4.2 (7)	6.5 (13)	-	-	6.7(24)
	α1-MG	11.2 (1)	4.5 (7)	16.8 (13)	-	-	14.7(24)
VZ-104-04 男性 6■ 8	NAG	1.5 (1)	7.3 (7)	5.2 (13)	7.7 (21)	-	4.9(28)
	α1-MG	1.1 (1)	10.0 (7)	4.5 (13)	6.0 (21)	-	4.7(28)
VZ-105-06 男性 6■ 8	NAG	7.8 (1)	3.6 (8)	8.8 (16)	4.5 (22)	1.3 (30)	
	α1-MG	5.5 (1)	4.2 (8)	9.2 (16)	5.5 (22)	< 0.9 (30)	

NAG : β-NアセチルDグルコサミニダーゼ (U/L)、 α1-MG : α1ミクログロブリン (mg/mL)

() : 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、 - : 未実施

併合解析報告書 (5.3.5.3-1) 表7-2-4-4-4-6から改変

表 2.7.4-54 VACV群で基準値を超えた被験者のβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ
及びα1ミクログロブリンの推移

被験者番号 性別、年齢、投与日数	測定 項目	投与 開始日	8日目	15日目	22日目	29日目	中止時 追跡調査
VZ-001-02 男性 5■ 8	NAG α1-MG	10.7 (1) 27.6 (1)	11.7 (7) 23.6 (7)	14.2 (15) 16.9 (15)	9.3 (22) 19.9 (22)	7.6 (29) 11.7 (29)	
VZ-001-06 男性 4■ 8	NAG α1-MG	7.3 (1) 14.1 (1)	3.8 (8) 6.2 (8)	5.4 (15) 7.6 (15)	6.7 (22) 9.1 (22)	11.3 (29) 10.6 (29)	
VZ-001-08 女性 5■ 7	NAG α1-MG	2.1 (1) 4.9 (1)	8.7 (8) 9.1 (8)	14.8 (15) 8.8 (15)	4.7 (19) 4.6 (19)	4.9 (34) 6.6 (34)	
VZ-002-01 男性 5■ 8	NAG α1-MG	10.4 (1) 8.8 (1)	6.2 (9) 7.2 (9)	7.1 (16) 5.5 (16)	6.1 (22) 5.1 (22)	7.2 (30) 6.2 (30)	
VZ-002-06 男性 3■ 8	NAG α1-MG	4.3 (1) 7.4 (1)	3.4 (8) 4.4 (8)	3.2 (16) 4.5 (16)	3.7 (22) 3.6 (22)	4.7 (29) 9.9 (29)	
VZ-002-08 女性 5■ 7	NAG α1-MG	5.8 (1) 9.2 (1)	5.8 (7) 9.4 (7)	9.5 (15) 7.7 (15)	2.8 (18) 8.7 (18)	7.0 (30) 11.7 (30)	
VZ-003-06 女性 6■ 8	NAG α1-MG	8.9 (1) 5.8 (1)	7.5 (7) 14.1 (7)	5.3 (14) 2.2 (14)	7.0 (21) 2.4 (21)	3.8 (29) 2.4 (29)	
VZ-004-06 女性 6■ 8	NAG α1-MG	10.7 (1) 11.5 (1)	10.5 (8) 4.6 (8)	11.5 (15) 9.5 (15)	2.8 (19) 3.5 (19)	12.1 (29) 11.4 (29)	
VZ-006-07 女性 5■ 8	NAG α1-MG	5.3 (1) 8.8 (1)	4.2 (9) 7.9 (9)	3.7 (15) 7.3 (15)	5.0 (23) 5.7 (23)	5.8 (29) 6.4 (29)	
VZ-007-01 男性 3■ 8	NAG α1-MG	7.4 (1) 9.2 (1)	3.7 (8) 5.6 (8)	4.4 (16) 4.7 (16)	1.7 (19) 1.2 (19)	4.1 (29) 6.5 (29)	
VZ-008-10 男性 6■ 8	NAG α1-MG	3.3 (1) 8.4 (1)	2.6 (8) 3.2 (8)	1.5 (13) < 0.9 (13)	5.4 (18) 3.6 (18)	1.7 (27) < 0.9 (27)	
VZ-010-02 女性 5■ 8	NAG α1-MG	14.7 (1) 12.7 (1)	8.6 (8) 8.4 (8)	11.3 (15) 5.8 (15)	15.7 (22) 8.8 (22)	2.8 (29) 1.8 (29)	
VZ-011-18 男性 3■ 8	NAG α1-MG	2.5 (1) 4.8 (1)	9.6 (9) 9.0 (9)	- -	- -	- -	1.8(14) 2.9(14)
VZ-014-13 男性 4■ 8	NAG α1-MG	2.0 (1) 2.2 (1)	9.3 (7) 8.5 (7)	6.7 (14) 3.8 (14)	3.7 (20) 3.3 (20)	8.7 (27) 4.2 (27)	
VZ-015-06 女性 3■ 3	NAG α1-MG	4.2 (1) 3.8 (1)	- -	- -	- -	- -	9.4(4) 8.7(4)
VZ-015-11 女性 5■ 8	NAG α1-MG	15.3 (1) 12.2 (1)	12.1 (9) 9.8 (9)	6.4 (16) 10.7 (16)	7.3 (19) 9.9 (19)	4.0 (28) 6.8 (28)	
VZ-017-04 女性 7■ 8	NAG α1-MG	14.5 (1) 4.4 (1)	12.5 (8) 3.2 (8)	38.1 (15) 9.1 (15)	2.1 (22) 1.0 (22)	4.8 (29) 2.3 (29)	
VZ-018-03 女性 6■ 8	NAG α1-MG	12.7 (1) 4.9 (1)	2.1 (8) 4.0 (8)	3.2 (15) 1.1 (15)	7.3 (22) 8.2 (22)	1.8 (28) 1.4 (28)	

NAG : β-NアセチルDグルコサミニダーゼ (U/L)、 α1-MG : α1ミクログロブリン (mg/mL)

() : 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、 - : 未実施

併合解析報告書 (5.3.5.3-1) 表7-2-4-4-4-7から改変

表 2.7.4-54 VACV群で基準値を超えた被験者のβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ
及びα1ミクログロブリンの推移（続き）

被験者番号 性別、年齢、投与日数	測定項目	投与開始 日	8日目	15日目	22日目	29日目	中止時 追跡調査
VZ-019-04 男性 6■ 8	NAG α1-MG	4.1 (1) 3.4 (1)	20.7 (8) 22.4 (8)	9.3 (15) 9.8 (15)	5.4 (22) 13.4 (22)	10.7 (29) 14.8 (29)	18.0(50)
VZ-019-05 女性 6■ 8	NAG α1-MG	11.3 (1) 15.3 (1)	2.1 (8) 2.3 (8)	1.3 (15) 1.2 (15)	4.2 (22) 4.0 (22)	0.4 (30) < 0.9 (30)	
VZ-021-01 女性 5■ 8	NAG α1-MG	4.6 (1) 11.8 (1)	8.6 (8) 5.3 (8)	4.1 (15) 5.0 (15)	4.9 (22) 7.1 (22)	8.2 (29) 7.6 (29)	
VZ-021-04 男性 7■ 2	NAG α1-MG	3.1 (1) 19.8 (1)	- -	- -	- -	- -	10.4(3) 45.6(3), 11.5(27)
VZ-024-11 男性 3■ 8	NAG α1-MG	4.7 (1) 5.5 (1)	9.5 (8) 10.4 (8)	23.1 (15) 14.1 (15)	15.8 (22) 15.9 (22)	21.9 (29) 16.9 (29)	13.2(57), 5.3(74), 8.5(94) 16.7(57), 9.7(74), 9.9(94)
VZ-026-08 男性 5■ 8	NAG α1-MG	4.5 (1) 5.9 (1)	5.5 (7) 4.9 (7)	6.7 (17) 7.4 (17)	6.6 (20) 9.5 (20)	5.5 (27) 9.5 (27)	
VZ-026-15 女性 4■ 8	NAG α1-MG	5.3 (1) 5.6 (1)	6.6 (8) 6.9 (8)	3.1 (16) 4.1 (16)	7.6 (23) 11.9 (23)	4.0 (30) 4.7 (30)	
VZ-027-01 男性 7■ 8	NAG α1-MG	10.9 (1) 7.5 (1)	3.0 (7) 3.1 (7)	3.7 (13) 3.5 (13)	13.1 (20) 5.8 (20)	30.0 (27) 5.9 (27)	5.3(50)
VZ-027-04 男性 4■ 8	NAG α1-MG	15.3 (1) 4.3 (1)	4.9 (8) 4.7 (8)	6.0 (15) 6.4 (15)	4.7 (22) 6.3 (22)	1.3 (29) 1.7 (29)	
VZ-029-06 男性 6■ 8	NAG α1-MG	4.6 (1) 8.3 (1)	4.3 (8) 2.6 (8)	6.4 (15) 3.2 (15)	- -	- -	9.6(23) 16.3(23)
VZ-031-09 男性 3■ 8	NAG α1-MG	7.5 (1) 8.0 (1)	2.9 (8) 1.9 (8)	11.8 (15) 8.8 (15)	6.9 (18) 2.3 (18)	6.0 (29) 2.7 (29)	
VZ-031-12 男性 5■ 8	NAG α1-MG	14.4 (1) 10.0 (1)	7.5 (8) 3.8 (8)	4.9 (14) 3.0 (14)	4.8 (21) 4.8 (21)	3.9 (28) 3.8 (28)	
VZ-035-03 男性 3■ 8	NAG α1-MG	12.3 (1) 14.1 (1)	13.2 (8) 13.3 (8)	48.7 (14) 36.2 (14)	21.4 (18) 10.8 (18)	10.1 (30) 6.8 (30)	
VZ-039-04 女性 5■ 4	NAG α1-MG	6.7 (1) 11.4 (1)	- -	- -	- -	- -	6.6(4) 11.9(4)
VZ-041-03 女性 4■ 7	NAG α1-MG	5.1 (1) 4.6 (1)	7.3 (7) 6.3 (7)	7.3 (14) 8.7 (14)	6.8 (19) 5.7 (19)	6.2 (28) 2.6 (28)	
VZ-045-04 男性 5■ 8	NAG α1-MG	18.6 (1) 14.2 (1)	9.4 (8) 11.2 (8)	14.1 (15) 12.8 (15)	11.9 (18) 14.3 (18)	10.7 (29) 12.2 (29)	
VZ-048-08 女性 6■ 3	NAG α1-MG	3.0 (1) 6.5 (1)	- -	- -	- -	- -	5.0(3) 10.3(3)
VZ-050-02 男性 2■ 8	NAG α1-MG	5.8 (1) 7.5 (1)	1.4 (7) < 0.9 (7)	13.8 (14) 14.8 (14)	8.5 (22) 4.9 (22)	3.8 (28) 5.2 (28)	

NAG : β-NアセチルDグルコサミニダーゼ (U/L)、 α1-MG : α1ミクログロブリン (mg/mL)

() : 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、 - : 未実施

併合解析報告書 (5.3.5.3-1) 表7-2-4-4-7から改変

表 2.7.4-54 VACV群で基準値を超えた被験者のβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ
及びα1ミクログロブリンの推移（続き）

被験者番号 性別、年齢、投与日数	測定項目	投与開始 日	8日目	15日目	22日目	29日目	中止時 追跡調査
VZ-051-06 男性 6■ 7	NAG	11.1 (1)	3.3 (8)	7.4 (15)	5.2 (19)	-	10.9(29)
	α1-MG	4.6 (1)	4.5 (8)	6.6 (15)	6.1 (19)	-	14.5(29)
VZ-052-02 男性 5■ 8	NAG	3.2 (1)	2.2 (8)	5.5 (15)	3.7 (24)	3.3 (31)	
	α1-MG	4.1 (1)	3.3 (8)	10.1 (15)	4.1 (24)	4.0 (31)	
VZ-052-11 男性 2■ 8	NAG	1.7 (1)	3.6 (8)	7.2 (15)	1.6 (21)	6.2 (29)	
	α1-MG	1.5 (1)	7.8 (8)	10.3 (15)	3.2 (21)	8.0 (29)	
VZ-053-02 男性 2■ 8	NAG	3.1 (1)	7.5 (8)	8.1 (15)	5.2 (22)	3.9 (29)	
	α1-MG	7.3 (1)	9.7 (8)	14.9 (15)	8.3 (22)	9.1 (29)	
VZ-057-03 男性 6■ 8	NAG	4.3 (1)	2.0 (8)	3.6 (16)	3.4 (22)	3.5 (31)	
	α1-MG	9.9 (1)	6.7 (8)	5.1 (16)	10.3 (22)	7.2 (31)	
VZ-060-05 女性 7■ 7	NAG	5.2 (1)	18.8 (7)	2.3 (14)	5.1 (19)	7.7 (28)	
	α1-MG	4.8 (1)	8.9 (7)	1.3 (14)	2.8 (19)	4.1 (28)	
VZ-067-04 女性 4■ 8	NAG	7.6 (1)	2.7 (8)	7.3 (15)	14.3 (22)	6.0 (29)	
	α1-MG	6.9 (1)	2.5 (8)	4.8 (15)	6.4 (22)	5.1 (29)	
VZ-067-05 男性 3■ 8	NAG	13.6 (1)	6.1 (8)	2.9 (15)	11.0 (22)	7.7 (29)	
	α1-MG	13.6 (1)	6.7 (8)	4.3 (15)	9.4 (22)	12.1 (29)	
VZ-067-06 男性 3■ 8	NAG	4.6 (1)	3.5 (8)	2.1 (16)	4.3 (21)	11.6 (28)	
	α1-MG	3.9 (1)	1.8 (8)	1.5 (16)	4.0 (21)	6.0 (28)	
VZ-067-10 女性 3■ 7	NAG	10.6 (1)	3.8 (7)	1.8 (15)	4.4 (22)	3.3 (29)	
	α1-MG	14.5 (1)	5.4 (7)	3.6 (15)	5.5 (22)	5.8 (29)	
VZ-067-14 女性 5■ 8	NAG	5.1 (1)	2.9 (8)	4.4 (14)	7.0 (22)	7.9 (28)	
	α1-MG	2.2 (1)	2.5 (8)	4.1 (14)	9.2 (22)	3.8 (28)	
VZ-067-21 男性 5■ 8	NAG	14.4 (1)	13.2 (9)	5.7 (15)	15.8 (23)	22.3 (31)	
	α1-MG	14.7 (1)	17.4 (9)	6.7 (15)	10.7 (23)	21.0 (31)	
VZ-067-23 男性 7■ 8	NAG	9.1 (1)	8.1 (9)	8.5 (15)	7.8 (22)	7.3 (28)	
	α1-MG	9.3 (1)	10.8 (9)	6.9 (15)	7.7 (22)	6.0 (28)	
VZ-067-31 男性 7■ 8	NAG	5.7 (1)	7.6 (9)	3.3 (15)	3.4 (23)	3.8 (29)	
	α1-MG	15.3 (1)	19.6 (9)	5.0 (15)	5.9 (23)	6.8 (29)	
VZ-067-36 女性 4■ 8	NAG	3.0 (1)	7.5 (9)	1.8 (15)	3.5 (22)	10.2 (30)	
	α1-MG	2.8 (1)	2.3 (9)	1.4 (15)	3.1 (22)	10.1 (30)	
VZ-067-41 女性 2■ 8	NAG	5.1 (1)	4.1 (9)	4.6 (13)	4.2 (18)	3.2 (28)	
	α1-MG	10.9 (1)	3.0 (9)	2.4 (13)	2.7 (18)	3.3 (28)	
VZ-067-47 女性 7■ 4	NAG	28.5 (1)	-	-	-	-	6.4(5)
	α1-MG	15.4 (1)	-	-	-	-	2.3(5)
VZ-068-03 女性 7■ 8	NAG	4.2 (1)	5.6 (9)	11.7 (16)	10.2 (20)	5.1 (27)	
	α1-MG	6.5 (1)	8.6 (9)	9.4 (16)	8.5 (20)	7.6 (27)	

NAG : β-NアセチルDグルコサミニダーゼ (U/L)、 α1-MG : α1ミクログロブリン (mg/mL)

() : 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、 - : 未実施

併合解析報告書 (5.3.5.3-1) 表7-2-4-4-4-7から改変

表 2.7.4-54 VACV群で基準値を超えた被験者のβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ
及びα1ミクログロブリンの推移（続き）

被験者番号 性別、年齢、投与日数	測定項目	投与開始 日	8日目	15日目	22日目	29日目	中止時 追跡調査
VZ-072-01 男性 6■ 8	NAG α1-MG	2.1 (1) 2.5 (1)	5.1 (9) 5.9 (9)	7.0 (17) 11.8 (17)	7.2 (19) -	2.2 (29) 2.0 (29)	
VZ-074-03 女性 6■ 8	NAG α1-MG	3.3 (1) 5.1 (1)	3.3 (9) 4.0 (9)	1.2 (15) 2.6 (15)	5.3 (22) 8.4 (22)	2.0 (29) 2.5 (29)	
VZ-075-04 女性 7■ 4	NAG α1-MG	14.4 (1) 12.7 (1)	- -	- -	- -	- -	2.2(5) 8.5(5)
VZ-075-07 男性 5■ 8	NAG α1-MG	18.8 (1) 15.8 (1)	7.2 (8) 7.9 (8)	8.7 (16) 14.5 (16)	16.2 (23) 14.6 (23)	15.9 (30) 10.0 (30)	
VZ-076-02 男性 6■ 8	NAG α1-MG	7.2 (1) 5.3 (1)	2.0 (8) 2.6 (8)	5.3 (14) 8.4 (14)	5.7 (21) 9.8 (21)	4.0 (31) 4.2 (31)	
VZ-076-05 男性 6■ 8	NAG α1-MG	5.6 (1) 13.5 (1)	2.1 (8) 3.2 (8)	2.7 (13) 5.6 (13)	0.7 (22) 0.9 (22)	4.4 (29) 5.4 (29)	
VZ-076-06 男性 6■ 8	NAG α1-MG	2.6 (1) 4.7 (1)	6.4 (9) 10.2 (9)	1.9 (16) 1.8 (16)	5.0 (23) 6.2 (23)	3.3 (30) 4.2 (30)	
VZ-077-02 女性 6■ 2	NAG α1-MG	27.6 (1) 20.1 (1)	- -	- -	- -	- -	14.1(2) 16.1(2)
VZ-078-03 男性 6■ 8	NAG α1-MG	2.3 (1) 3.6 (1)	1.8 (8) < 0.9 (8)	0.7 (15) 1.7 (15)	6.3 (22) 8.8 (22)	3.3 (31) 3.9 (31)	
VZ-078-05 男性 6■ 8	NAG α1-MG	1.9 (1) 6.1 (1)	4.2 (7) 13.4 (7)	8.3 (15) 33.9 (15)	3.5 (22) 17.4 (22)	5.7 (29) 33.3 (29)	8.8(50), 27.8(92), 2.4(107)
VZ-081-02 女性 5■ 8	NAG α1-MG	1.8 (1) 1.0 (1)	6.7 (8) 2.7 (8)	12.4 (13) 4.5 (13)	1.1 (20) < 0.9 (20)	3.0 (27) 1.2 (27)	
VZ-081-05 男性 6■ 3	NAG α1-MG	6.8 (1) 14.1 (1)	- -	- -	- -	- -	7.9(3) 15.9(3)
VZ-081-08 女性 7■ 8	NAG α1-MG	10.6 (1) 19.3 (1)	3.6 (8) 2.8 (8)	4.5 (16) 3.3 (16)	4.7 (19) 3.8 (19)	1.2 (31) 1.3 (31)	
VZ-081-09 男性 3■ 8	NAG α1-MG	6.6 (1) 1.9 (1)	12.4 (8) 4.4 (8)	7.1 (13) 4.3 (13)	1.6 (19) 2.2 (19)	7.8 (31) 3.2 (31)	
VZ-081-17 女性 6■ 8	NAG α1-MG	4.5 (1) 3.4 (1)	1.1 (7) 1.0 (7)	3.7 (13) 2.6 (13)	5.1 (20) 3.3 (20)	14.0 (27) 9.8 (27)	
VZ-084-02 男性 2■ 8	NAG α1-MG	1.4 (1) 6.9 (1)	2.6 (7) 10.2 (7)	5.7 (16) 12.8 (16)	5.1 (22) 6.6 (22)	5.0 (29) 13.5 (29)	
VZ-085-02 女性 6■ 8	NAG α1-MG	3.5 (1) 3.8 (1)	1.1 (8) 1.5 (8)	5.5 (15) 6.2 (15)	10.7 (22) 10.5 (22)	4.8 (29) 3.9 (29)	
VZ-087-01 男性 7■ 8	NAG α1-MG	18.9 (1) 28.9 (1)	17.2 (9) 17.6 (9)	13.5 (16) 16.8 (16)	9.8 (23) 17.5 (23)	19.9 (30) 17.5 (30)	

NAG : β-NアセチルDグルコサミニダーゼ (U/L)、 α1-MG : α1ミクログロブリン (mg/mL)

() : 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、 - : 未実施

併合解析報告書 (5.3.5.3-1) 表7-2-4-4-4-7から改変

表 2.7.4-54 VACV群で基準値を超えた被験者のβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ
及びα1ミクログロブリンの推移（続き）

被験者番号 性別、年齢、投与日数	測定項目	投与開始 日	8日目	15日目	22日目	29日目	中止時 追跡調査
VZ-090-07 男性 4■ 7	NAG	6.4 (1)	2.8 (8)	4.1 (15)	5.8 (21)	1.2 (29)	
	α1-MG	9.9 (1)	1.7 (8)	3.3 (15)	2.6 (21)	< 0.9 (29)	
VZ-091-14 男性 4■ 7	NAG	4.6 (1)	5.8 (9)	6.3 (15)	6.0 (19)	16.7 (29)	
	α1-MG	12.1 (1)	4.3 (9)	4.9 (15)	5.1 (19)	5.2 (29)	
VZ-092-02 女性 7■ 8	NAG	1.4 (1)	4.8 (7)	0.5 (14)	3.5 (21)	2.9 (28)	
	α1-MG	2.3 (1)	7.8 (7)	1.5 (14)	10.6 (21)	7.0 (28)	
VZ-093-01 男性 7■ 8	NAG	7.5 (1)	18.8 (8)	-	-	-	5.1(11)
	α1-MG	7.6 (1)	13.8 (8)	-	-	-	3.5(11)
VZ-098-01 男性 6■ 8	NAG	5.2 (1)	3.7 (8)	3.0 (17)	3.2 (23)	1.8 (29)	
	α1-MG	18.9 (1)	10.8 (8)	10.9 (17)	10.3 (23)	7.0 (29)	
VZ-098-02 女性 6■ 8	NAG	23.3 (1)	3.1 (8)	7.8 (16)	4.8 (22)	4.9 (29)	
	α1-MG	37.1 (1)	6.9 (8)	17.8 (16)	6.6 (22)	9.8 (29)	
VZ-098-04 男性 6■ 8	NAG	16.1 (1)	12.2 (8)	14.4 (15)	9.2 (23)	7.5 (29)	
	α1-MG	26.4 (1)	4.0 (8)	10.6 (15)	7.2 (23)	4.2 (29)	
VZ-099-01 男性 6■ 8	NAG	28.6 (1)	36.0 (7)	19.3 (17)	20.5 (22)	17.4 (28)	
	α1-MG	31.1 (1)	53.3 (7)	24.6 (17)	23.9 (22)	22.0 (28)	
VZ-101-01 女性 7■ 4	NAG	8.8 (1)	-	-	-	-	2.8(4)
	α1-MG	9.0 (1)	-	-	-	-	5.2(4)
VZ-101-04 男性 4■ 8	NAG	4.4 (1)	5.7 (8)	7.8 (13)	2.9 (24)	6.4 (27)	
	α1-MG	7.4 (1)	6.3 (8)	9.1 (13)	3.3 (24)	7.6 (27)	

NAG : β-NアセチルDグルコサミニダーゼ (U/L)、 α1-MG : α1ミクログロブリン (mg/mL)

() : 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、 - : 未実施

併合解析報告書 (5.3.5.3-1) 表7-2-4-4-7から改変

表 2.7.4-55 400 mg群で基準値を超えた被験者のβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ
及びα1ミクログロブリン（クレアチニン補正）の推移

被験者番号 性別、年齢、投与日数	測定項目	投与開始日	8日目	15日目	22日目	29日目	中止時 追跡調査
VZ-003-08 女性 6■ 4	NAG α1-MG	5.7 (1) 5.35 (1)	- -	- -	- -	- -	2.5(4) 8.49(4)
VZ-005-03 男性 6■ 8	NAG α1-MG	20.8 (1) 34.58 (1)	- -	- -	- -	- -	41.9(8), 15.7(29) 36.01(8), 8.20(29)
VZ-005-07 女性 3■ 3	NAG α1-MG	5.5 (1) 0.78 (1)	- -	- -	- -	- -	9.1 (3), 5.9 (29) 0.97 (3)
VZ-007-05 女性 2■ 8	NAG α1-MG	7.1 (1) 1.57 (1)	2.8 (7) 1.60 (7)	3.1 (14) 1.99 (14)	7.3 (25) 4.02 (25)	4.7 (28) 1.98 (28)	
VZ-007-14 女性 6■ 8	NAG α1-MG	5.7 (1) 2.29(1)	6.2 (8) NC (8)	7.6 (15) 2.61 (15)	6.3 (23) 3.45 (23)	8.1 (29) 9.87 (29)	
VZ-011-02 男性 2■ 8	NAG α1-MG	2.4 (1) 3.71 (1)	2.3 (9) 2.26 (9)	4.5 (16) 1.66 (16)	2.7 (23) 3.29 (23)	1.4 (29) 2.76 (29)	
VZ-011-04 女性 7■ 8	NAG α1-MG	11.6 (1) 3.17 (1)	15.1 (9) 4.88 (9)	10.8 (15) 2.55 (15)	14.5 (22) 2.53 (22)	11.1 (27) 2.78 (27)	11.3(99)
VZ-011-07 女性 7■ 8	NAG α1-MG	10.1 (1) 3.28 (1)	6.1 (7) 5.42 (7)	9.5 (13) 3.79 (13)	6.8 (18) 10.37 (18)	4.1 (27) 7.66 (27)	
VZ-014-01 男性 7■ 7	NAG α1-MG	14.3 (1) 20.10 (1)	10.1 (8) 17.18 (8)	5.4 (15) 22.02 (15)	9.2 (22) 20.15 (22)	4.9 (29) 16.68 (29)	
VZ-014-04 男性 2■ 8	NAG α1-MG	1.8 (1) 1.92 (1)	2.3 (8) 4.45 (8)	1.9 (15) 3.60 (15)	6.5 (26) 14.47 (26)	10.2 (27) 18.44 (27)	3.2(64) 3.31(64)
VZ-014-15 女性 5■ 8	NAG α1-MG	5.1 (1) 9.16 (1)	5.9 (7) 4.15 (7)	6.2 (16) 8.27 (16)	7.5 (22) 8.87 (22)	8.1 (29) 6.01 (29)	5.4(60)
VZ-015-03 男性 4■ 8	NAG α1-MG	2.6 (1) 3.71 (1)	1.5 (8) 3.73 (8)	2.5 (15) 4.53 (15)	2.3 (18) 3.44 (18)	2.6 (30) 6.65 (30)	
VZ-015-12 女性 6■ 8	NAG α1-MG	6.7 (1) 17.08 (1)	4.7 (8) 6.67 (8)	8.9 (15) 13.09 (15)	2.3 (19) 5.52 (19)	3.5 (29) 4.06 (29)	
VZ-017-13 女性 5■ 8	NAG α1-MG	6.2 (1) 4.81 (1)	4.2 (7) 11.55 (7)	8.0 (13) 4.79 (13)	7.4 (18) 2.51 (18)	3.8 (27) 7.43 (27)	
VZ-018-06 男性 5■ 8	NAG α1-MG	5.5 (1) 6.82 (1)	3.7 (8) 5.33 (8)	5.6 (17) 6.66 (17)	5.4 (22) 6.09 (22)	6.4 (29) 6.86 (29)	
VZ-019-10 男性 2■ 8	NAG α1-MG	3.7 (1) 5.31 (1)	4.3 (7) 4.33 (7)	7.5 (13) 3.15 (13)	4.5 (20) 5.26 (20)	5.3 (27) 2.15 (27)	
VZ-020-03 女性 5■ 8	NAG α1-MG	15.1 (1) 29.30 (1)	15.5 (8) 15.87 (8)	13.8 (16) 25.52 (16)	13.4 (18) 19.69 (18)	16.9 (29) 16.57 (29)	
VZ-023-05 女性 4■ 8	NAG α1-MG	5.6 (1) 14.70 (1)	5.3 (8) 14.70 (8)	6.6 (13) 15.74 (13)	5.0 (19) 6.08 (19)	3.9 (27) 10.70 (27)	

NAG : β-NアセチルDグルコサミニダーゼ (U/L・creatinine)

α1-MG : α1ミクログロブリン (mg/mL・creatinine)

() : 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、
併合解析報告書 (5.3.5.3-6) 表1-1から改変

- : 未実施

NC : 換算不能

表 2.7.4-55 400 mg群で基準値を超えた被験者のβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ
及びα1ミクログロブリンの推移（クレアチニン補正）（続き）

被験者番号 性別、年齢、投与日数	測定項目	投与開始日	8日目	15日目	22日目	29日目	中止時 追跡調査
VZ-024-09 男性 4■ 8	NAG α1-MG	3.9 (1) 5.74 (1)	7.5 (9) 6.81 (9)	2.9 (16) 4.70 (16)	4.5 (22) 8.34 (22)	4.2 (27) 4.13 (27)	
VZ-026-04 女性 5■ 8	NAG α1-MG	3.6 (1) 2.89 (1)	5.1 (8) 6.11 (8)	4.0 (15) 4.48 (15)	5.0 (18) 2.50 (18)	4.4 (29) 3.65 (29)	
VZ-031-05 男性 7■ 8	NAG α1-MG	4.3 (1) 4.03 (1)	9.6 (9) 2.72 (9)	6.7 (13) 2.96 (13)	5.2 (18) 3.29 (18)	5.2 (30) 3.04 (30)	
VZ-032-03 男性 7■ 8	NAG α1-MG	9.2 (1) 7.56 (1)	8.2 (9) 7.36 (9)	11.4 (17) 18.70 (17)	28.4 (23) 26.68 (23)	14.6 (31) 13.05 (31)	
VZ-036-02 男性 7■ 8	NAG α1-MG	4.3 (1) 6.22 (1)	4.5 (8) 13.36 (8)	4.7 (13) 5.79 (13)	5.9 (20) 4.78 (20)	4.5 (30) 7.50 (30)	
VZ-037-03 男性 6■ 8	NAG α1-MG	2.5 (1) NC (1)	2.6 (7) NC (7)	2.4 (13) 7.40 (13)	2.2 (25) 0.85 (25)	2.5 (28) 1.64 (28)	
VZ-039-11 男性 6■ 8	NAG α1-MG	7.0 (1) 9.52 (1)	6.1 (7) 16.77 (7)	3.2 (14) 14.12 (14)	6.2 (21) 15.51 (21)	4.7 (28) 7.59 (28)	
VZ-041-01 男性 5■ 8	NAG α1-MG	2.4 (1) 18.63 (1)	4.7 (9) 15.28 (9)	3.1 (15) 20.08 (15)	3.7 (26) 15.85 (26)	2.9 (27) 17.51 (27)	21.21(50), 17.56(103), 22.79(135),18.78(161), 16.69(190)
VZ-045-05 女性 5■ 8	NAG α1-MG	3.5 (1) 8.06 (1)	4.3 (8) 4.47 (8)	5.0 (15) 3.69 (15)	4.7 (22) 6.36 (22)	4.4 (29) 5.67 (29)	
VZ-045-08 男性 5■ 7	NAG α1-MG	5.8 (1) 20.82 (1)	2.7 (8) 14.17 (8)	8.3 (17) 10.59 (17)	3.9 (26) 7.62 (26)	6.7 (29) 9.89 (29)	
VZ-046-04 女性 7■ 8	NAG α1-MG	5.9 (1) 8.45 (1)	3.3 (8) 4.12 (8)	2.9 (15) 5.44 (15)	2.9 (22) 3.17 (22)	5.7 (27) 5.99 (27)	7.5(53) 6.70(53)
VZ-048-06 男性 7■ 8	NAG α1-MG	3.9 (1) 9.60 (1)	3.6 (8) 6.27 (8)	3.1 (15) 9.36 (15)	3.7 (22) 10.25 (22)	3.0 (29) 7.22 (29)	
VZ-050-09 男性 5■ 8	NAG α1-MG	4.3 (1) 14.97 (1)	4.8 (8) 13.37 (8)	2.7 (15) 8.92 (15)	3.3 (21) 7.78 (21)	3.5 (29) 7.30 (29)	
VZ-050-10 女性 3■ 8	NAG α1-MG	4.2 (1) 2.12 (1)	3.6 (9) 2.84 (9)	6.7 (17) 12.18 (17)	4.9 (25) 2.18 (25)	3.5 (30) NC (30)	
VZ-053-04 男性 4■ 8	NAG α1-MG	2.0 (1) 3.44 (1)	2.0 (8) 2.83 (8)	2.9 (14) 3.35 (14)	1.6 (22) 2.81 (22)	2.2 (28) 2.96 (28)	
VZ-057-04 男性 7■ 8	NAG α1-MG	5.4 (1) 4.71 (1)	5.8 (7) 3.31 (7)	9.5 (15) 9.59 (15)	8.9 (22) 12.38 (22)	6.0 (29) 9.45 (29)	
VZ-057-07 男性 3■ 8	NAG α1-MG	3.7 (1) 3.45 (1)	3.3 (8) 4.24 (8)	3.8 (15) 3.74 (15)	2.3 (22) 5.86 (22)	2.7 (28) 3.62 (28)	

NAG : β-NアセチルDグルコサミニダーゼ (U/L・creatinine)

α1-MG : α1ミクログロブリン (mg/mL・creatinine)

() : 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、 - : 未実施
併合解析報告書 (5.3.5.3-6) 表1-1から改変 NC : 換算不能

表 2.7.4-55 400 mg群で基準値を超えた被験者のβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ
及びα1ミクログロブリンの推移（クレアチニン補正）（続き）

被験者番号 性別、年齢、投与日数	測定項目	投与開始 日	8日目	15日目	22日目	29日目	中止時 追跡調査
VZ-058-01 女性 5■ 8	NAG α1-MG	3.5 (1) 5.12 (1)	4.3 (7) 10.23 (7)	3.0 (14) 5.54 (14)	3.7 (24) 5.98 (24)	3.8 (31) 6.09 (31)	
VZ-060-06 男性 4■ 8	NAG α1-MG	3.1 (1) 6.39 (1)	3.6 (7) 6.97 (7)	6.1 (14) 11.80 (14)	3.3 (18) 8.06 (18)	4.2 (31) 8.64 (31)	
VZ-064-04 女性 6■ 8	NAG α1-MG	3.3 (1) 3.45 (1)	4.1 (8) 4.94 (8)	3.0 (15) 5.85 (15)	4.9 (21) 3.39 (21)	5.4 (29) 4.14 (29)	
VZ-067-20 男性 3■ 8	NAG α1-MG	1.8 (1) 3.92 (1)	1.7 (9) 5.23 (9)	1.2 (16) 4.91 (16)	2.0 (26) 4.57 (26)	2.0 (30) 4.76 (30)	
VZ-067-44 女性 6■ 8	NAG α1-MG	35.4 (1) 11.26 (1)	68.7 (7) 9.73 (7)	41.7 (16) 6.56 (16)	29.4 (21) 13.89 (21)	24.9 (28) 10.32 (28)	
VZ-070-04 男性 7■ 8	NAG α1-MG	6.9 (1) 20.47 (1)	9.9 (9) 16.36 (9)	7.7 (15) 15.46 (15)	10.1 (23) 16.23 (23)	8.3 (29) 16.10 (29)	
VZ-072-03 男性 7■ 8	NAG α1-MG	5.7 (1) 10.61 (1)	5.5 (7) 7.50 (7)	6.2 (13) 8.08 (13)	4.0 (20) 5.64 (20)	4.7 (28) 7.30 (28)	
VZ-072-05 女性 6■ 8	NAG α1-MG	7.5 (1) 5.19 (1)	9.6 (8) 6.05 (8)	8.4 (15) 6.57 (15)	8.5 (20) 8.00 (20)	12.8 (27) 4.74 (27)	
VZ-073-02 男性 6■ 7	NAG α1-MG	18.6 (1) 58.64 (1)	12.9 (8) 32.31 (8)	12.9 (15) 26.50 (15)	16.1 (21) 33.62 (21)	14.8 (29) 48.20 (29)	
VZ-074-01 女性 4■ 7	NAG α1-MG	16.4 (1) 19.02 (1)	12.6 (8) 5.77 (8)	5.3 (17) 3.30 (17)	4.2 (22) 3.18 (22)	4.5 (29) 2.09 (29)	
VZ-079-09 女性 7■ 8	NAG α1-MG	7.3 (1) 7.70 (1)	3.2 (8) 4.56 (8)	5.7 (13) 8.23 (13)	5.2 (25) 12.27 (25)	- -	7.3(28) 4.22(28)
VZ-081-03 女性 4■ 7	NAG α1-MG	4.4 (1) 5.72 (1)	3.8 (8) 8.87 (8)	3.8 (13) 8.12 (13)	- -	- -	2.7(19) NC(19)
VZ-081-06 男性 5■ 8	NAG α1-MG	2.8 (1) 3.47 (1)	6.5 (8) 12.19 (8)	3.1 (13) 4.39 (13)	2.7 (20) 6.91 (20)	4.7 (29) 8.87 (29)	
VZ-084-06 男性 2■ 8	NAG α1-MG	2.0 (1) 2.01 (1)	2.8 (9) 3.40 (9)	1.8 (13) 2.71 (13)	2.4 (20) 2.08 (20)	2.8 (28) 3.93 (28)	
VZ-085-06 男性 6■ 7	NAG α1-MG	4.6 (1) 4.47 (1)	4.4 (8) 3.67 (8)	6.3 (17) 6.61 (17)	8.5 (22) 5.30 (22)	4.9 (29) 3.46 (29)	
VZ-085-07 女性 4■ 8	NAG α1-MG	2.6 (1) 7.36 (1)	1.7 (7) NC (7)	3.7 (16) 10.31 (16)	2.7 (22) 6.92 (22)	2.9 (28) 6.51 (28)	
VZ-087-08 女性 5■ 8	NAG α1-MG	3.8 (1) 4.61 (1)	4.8 (9) 5.59 (9)	4.9 (13) 5.75 (13)	6.5 (20) 3.42 (20)	6.5 (27) 3.82 (27)	
VZ-089-04 男性 5■ 8	NAG α1-MG	4.0 (1) 4.59 (1)	4.2 (8) 6.94 (8)	6.1 (15) 6.50 (15)	4.7 (22) 3.87 (22)	5.5 (29) 6.21 (29)	

NAG : β-NアセチルDグルコサミニダーゼ (U/L・creatinine)

α1-MG : α1ミクログロブリン (mg/mL・creatinine)

() : 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、
併合解析報告書 (5.3.5.3-6) 表1-1から改変

- : 未実施

NC : 換算不能

表 2.7.4-55 400 mg群で基準値を超えた被験者のβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ
及びα1ミクログロブリンの推移（クレアチニン補正）（続き）

被験者番号 性別、年齢、投与日数	測定項目	投与開始 日	8日目	15日目	22日目	29日目	中止時 追跡調査
VZ-089-06 女性 3■ 8	NAG	8.6 (1)	5.1 (7)	8.5 (17)	8.2 (18)	4.7 (28)	
	α1-MG	7.59 (1)	3.75 (7)	6.67 (17)	3.92 (18)	4.24 (28)	
VZ-090-02 男性 2■ 8	NAG	1.6 (1)	1.6 (8)	2.7 (16)	2.4 (22)	1.6 (30)	
	α1-MG	4.04 (1)	2.41 (8)	2.77 (16)	2.36 (22)	2.24 (30)	
VZ-090-05 男性 7■ 3	NAG	2.5 (1)	-	-	-	-	3.6(4)
	α1-MG	4.79 (1)	-	-	-	-	5.03(4)
VZ-091-12 男性 7■ 8	NAG	7.0 (1)	5.9 (8)	7.3 (15)	5.2 (22)	7.3 (29)	
	α1-MG	12.83 (1)	15.48 (8)	9.08 (15)	15.00 (22)	8.43 (29)	
VZ-091-16 女性 3■ 8	NAG	4.5 (1)	4.0 (8)	4.0 (15)	3.4 (22)	3.6 (31)	
	α1-MG	0.99 (1)	0.78 (8)	0.78 (15)	1.28 (22)	0.97 (31)	
VZ-093-02 女性 5■ 8	NAG	9.0 (1)	10.0 (8)	10.0 (16)	-	-	13.6(19), 10.8(27)
	α1-MG	5.96 (1)	5.09 (8)	7.49 (16)	-	-	6.36(19)
VZ-094-05 男性 2■ 8	NAG	7.3 (1)	10.1 (8)	-	-	-	11.6(17)
	α1-MG	5.81 (1)	8.55 (8)	-	-	-	11.88(17) 3.59(44)
VZ-105-05 男性 7■ 8	NAG	7.4 (1)	10.5 (9)	6.0 (16)	8.1 (22)	9.8 (30)	
	α1-MG	4.79 (1)	7.97 (9)	4.17 (16)	5.67 (22)	6.89 (30)	

NAG : β-NアセチルDグルコサミニダーゼ (U/L・creatinine)

α1-MG : α1ミクログロブリン (mg/mL・creatinine)

() : 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、
併合解析報告書 (5.3.5.3-6) 表1-1から改変

- : 未実施

NC : 換算不能

表 2.7.4-56 200 mg群で基準値を超えた被験者のβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ
及びα1ミクログロブリン（クレアチニン補正）の推移

被験者番号 性別、年齢、投与日数	測定項目	投与開始 日	8日目	15日目	22日目	29日目	中止時 追跡調査
VZ-001-11 男性 21 7	NAG	4.3 (1)	0.8 (7)	6.8 (16)	1.3 (19)	1.6 (28)	
	α1-MG	4.32 (1)	NC (7)	2.02 (16)	1.69 (19)	2.31 (28)	
VZ-003-13 男性 61 8	NAG	4.5 (1)	4.9 (7)	3.4 (14)	6.5 (21)	4.0 (28)	
	α1-MG	7.68 (1)	5.16 (7)	8.56 (14)	9.32 (21)	7.50 (28)	
VZ-003-15 男性 61 7	NAG	4.9 (1)	24.0 (8)	-	-	-	8.1(10), 6.2(29)
	α1-MG	4.84 (1)	14.32 (8)	-	-	-	6.11(10), 2.04(29)
VZ-004-05 男性 71 8	NAG	5.7 (1)	4.6 (9)	5.8 (17)	7.6 (22)	9.0 (29)	
	α1-MG	5.89 (1)	6.25 (9)	5.18 (17)	8.10 (22)	10.23 (29)	
VZ-005-04 男性 71 8	NAG	3.1 (1)	3.5 (8)	4.9 (15)	3.6 (22)	5.7 (28)	
	α1-MG	NC (1)	6.34 (8)	5.73 (15)	11.72 (22)	12.49 (28)	
VZ-006-03 女性 61 8	NAG	1.7 (1)	3.7 (8)	2.2 (16)	2.8 (18)	3.4 (30)	
	α1-MG	12.30 (1)	6.55 (8)	8.85 (16)	12.27 (18)	12.43 (30)	
VZ-007-12 男性 71 2	NAG	8.0 (1)	-	-	-	-	9.2(2)
	α1-MG	8.50 (1)	-	-	-	-	12.43(2), 8.62(27)
VZ-008-03 男性 61 8	NAG	7.0 (1)	10.3 (8)	7.0 (15)	4.2 (22)	3.6 (29)	
	α1-MG	9.37 (1)	7.71 (8)	5.57 (15)	3.58 (22)	3.15 (29)	
VZ-009-03 女性 21 8	NAG	5.7 (1)	10.9 (8)	6.1 (15)	6.8 (22)	14.7 (29)	10.6(58), 7.5(77), 5.6(92)
	α1-MG	3.17 (1)	1.63 (8)	5.20 (15)	1.76 (22)	1.79 (29)	
VZ-010-01 男性 51 8	NAG	3.7 (1)	3.0 (9)	7.0 (13)	2.3 (19)	5.7 (30)	
	α1-MG	8.70 (1)	3.91 (9)	9.05 (13)	7.21 (19)	7.76 (30)	
VZ-010-05 男性 61 8	NAG	3.5 (1)	5.4 (8)	3.8 (13)	3.6 (20)	3.2 (27)	
	α1-MG	4.60 (1)	10.52 (8)	7.24 (13)	7.12 (20)	4.18 (27)	
VZ-011-15 男性 41 8	NAG	5.6 (1)	5.2 (8)	11.9 (15)	6.5 (22)	7.7 (29)	5.2(57)
	α1-MG	9.60 (1)	10.01 (8)	5.90 (15)	9.30 (22)	12.88 (29)	
VZ-011-16 女性 51 7	NAG	7.9 (1)	5.1 (8)	7.5 (15)	5.9 (19)	4.4 (27)	
	α1-MG	14.90 (1)	14.26 (8)	23.42 (15)	20.56 (19)	6.65 (27)	
VZ-014-09 男性 61 7	NAG	3.5 (1)	12.7 (9)	4.7 (15)	5.2 (20)	5.9 (27)	
	α1-MG	22.50 (1)	25.53 (9)	24.46 (15)	19.91 (20)	21.15 (27)	
VZ-015-07 女性 61 8	NAG	5.2 (1)	6.7 (8)	4.5 (13)	5.7 (20)	4.0 (27)	
	α1-MG	9.19 (1)	11.49 (8)	15.02 (13)	8.58 (20)	5.64 (27)	
VZ-017-03 男性 41 8	NAG	1.8 (1)	4.1 (9)	2.1 (15)	2.5 (22)	1.9 (29)	
	α1-MG	4.61 (1)	6.91 (9)	2.76 (15)	5.22 (22)	NC (29)	
VZ-017-06 女性 21 8	NAG	2.1 (1)	2.8 (8)	2.3 (14)	2.8 (20)	3.1 (27)	
	α1-MG	4.08 (1)	2.15 (8)	3.82 (14)	2.66 (20)	4.93 (27)	
VZ-017-09 男性 71 8	NAG	7.1 (1)	3.9 (7)	4.3 (14)	4.4 (19)	6.3 (28)	
	α1-MG	10.83 (1)	4.70 (7)	5.85 (14)	4.49 (19)	6.36 (28)	6.36(50), 5.75(92)

NAG : β-NアセチルDグルコサミニダーゼ (U/L・creatinine)

α1-MG : α1ミクログロブリン (mg/mL・creatinine)

() : 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、 - : 未実施

併合解析報告書 (5.3.5.3-6) 表1-2から改変

NC : 換算不能

表 2.7.4-56 200 mg群で基準値を超えた被験者のβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ
及びα1ミクログロブリンの推移（クレアチニン補正）（続き）

被験者番号 性別、年齢、投与日数	測定項目	投与開始 日	8日目	15日目	22日目	29日目	中止時 追跡調査
VZ-020-01 女性 4■ 8	NAG	1.3 (1)	3.1 (8)	2.8 (14)	3.0 (21)	2.9 (29)	
	α1-MG	3.11 (1)	3.50 (8)	3.95 (14)	7.11 (21)	4.69 (29)	
VZ-021-03 男性 7■ 8	NAG	4.3 (1)	3.1 (8)	-	-	-	3.4(15)
	α1-MG	7.47 (1)	5.56 (8)	-	-	-	7.63(15)
VZ-029-01 男性 2■ 8	NAG	2.1 (1)	2.4 (7)	3.0 (14)	3.9 (20)	3.1 (27)	
	α1-MG	NC (1)	2.84 (7)	2.95 (14)	3.19 (20)	3.33 (27)	
VZ-031-03 男性 6■ 8	NAG	2.7 (1)	2.4 (8)	2.1 (15)	3.8 (22)	1.8 (29)	
	α1-MG	6.44 (1)	NC(8)	5.03 (15)	8.16 (22)	4.73 (29)	
VZ-031-04 女性 6■ 8	NAG	3.9 (1)	7.8 (8)	6.4 (15)	5.4 (19)	4.8 (27)	
	α1-MG	3.84 (1)	8.82 (8)	4.03 (15)	4.82 (19)	3.59 (27)	
VZ-037-04 男性 3■ 8	NAG	3.4 (1)	4.4 (8)	3.1 (15)	3.0 (22)	3.9 (29)	
	α1-MG	2.55 (1)	2.19 (8)	3.05 (15)	5.21 (22)	5.44 (29)	
VZ-040-05 男性 3■ 8	NAG	2.5 (1)	2.8 (9)	5.8 (15)	3.6 (23)	14.4 (29)	8.1(60)
	α1-MG	3.79 (1)	1.09 (9)	0.72 (15)	0.98 (23)	2.42 (29)	
VZ-041-04 男性 5■ 8	NAG	2.7 (1)	7.3 (7)	4.5 (13)	7.3 (20)	5.6 (27)	
	α1-MG	2.80 (1)	3.04 (7)	2.44 (13)	3.33 (20)	3.03 (27)	
VZ-044-01 女性 5■ 8	NAG	2.9 (1)	3.4 (8)	2.7 (15)	3.9 (22)	6.5 (29)	
	α1-MG	3.44 (1)	3.73 (8)	2.36 (15)	4.84 (22)	3.61 (29)	
VZ-044-02 男性 6■ 8	NAG	4.2 (1)	4.8 (9)	5.9 (13)	3.6 (23)	5.4 (30)	
	α1-MG	4.07 (1)	9.14 (9)	13.68 (13)	6.00 (23)	8.47 (30)	6.35(50)
VZ-046-07 男性 5■ 8	NAG	3.2 (1)	2.8 (8)	3.8 (15)	6.3 (22)	2.1 (29)	
	α1-MG	6.70 (1)	6.68 (8)	7.65 (15)	8.75 (22)	4.99 (29)	
VZ-052-04 男性 4■ 8	NAG	4.9 (1)	5.0 (8)	4.1 (13)	4.4 (23)	7.2 (27)	
	α1-MG	7.26(1)	1.03 (8)	2.63 (13)	1.39 (23)	9.29 (27)	
VZ-053-01 男性 7■ 8	NAG	14.1 (1)	26.6 (8)	16.4 (15)	11.2 (18)	18.8 (30)	15.2(4)
	α1-MG	10.99 (1)	9.66 (8)	12.66 (15)	11.68 (18)	11.60 (30)	
VZ-060-03 男性 3■ 8	NAG	4.4 (1)	7.2 (8)	8.9 (14)	3.3 (18)	4.0 (29)	
	α1-MG	4.87 (1)	6.34 (8)	8.53 (14)	2.05 (18)	2.92 (29)	
VZ-067-02 男性 6■ 8	NAG	4.4 (1)	5.3 (8)	4.8 (15)	8.7 (22)	4.8 (31)	
	α1-MG	8.31 (1)	13.96 (8)	11.31 (15)	7.59 (22)	10.58 (31)	
VZ-067-03 男性 2■ 8	NAG	1.0 (1)	1.9 (8)	2.4 (13)	4.9 (18)	3.8 (31)	
	α1-MG	6.51 (1)	6.79 (8)	6.69 (13)	4.92 (18)	5.15 (31)	3.82(61)
VZ-067-25 女性 7■ 8	NAG	14.1 (1)	11.1 (7)	11.6 (14)	9.8 (22)	16.1 (29)	
	α1-MG	8.95 (1)	6.13 (7)	10.88 (14)	6.42 (22)	11.10 (29)	
VZ-068-04 女性 7■ 8	NAG	3.7 (1)	8.3 (8)	3.3 (15)	3.1 (22)	3.0 (29)	
	α1-MG	7.35 (1)	5.49 (8)	7.91 (15)	7.11 (22)	8.76 (29)	

NAG : β-NアセチルDグルコサミニダーゼ (U/L・creatinine)

α1-MG : α1ミクログロブリン (mg/mL・creatinine)

() : 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、 - : 未実施

併合解析報告書 (5.3.5.3-6) 表1-2から改変

表 2.7.4-56 200 mg群で基準値を超えた被験者のβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ
及びα1ミクログロブリンの推移（クレアチニン補正）（続き）

被験者番号 性別、年齢、投与日数	測定項目	投与開始 日	8日目	15日目	22日目	29日目	中止時 追跡調査
VZ-069-02 男性 4■ 8	NAG α1-MG	6.0 (1) 4.21 (1)	7.1 (8) 4.20 (8)	8.8 (15) 3.73 (15)	6.3 (22) 4.03 (22)	7.2 (29) 3.25 (29)	8.9(50) 4.40(50)
VZ-070-05 女性 6■ 4	NAG α1-MG	5.6 (1) 13.60 (1)	- -	- -	- -	- -	4.2(5) 5.99(5)
VZ-071-01 女性 6■ 8	NAG α1-MG	5.6 (1) 7.23 (1)	5.1 (8) 7.23 (8)	5.6 (15) 3.59 (15)	7.8 (22) 6.72 (22)	8.1 (29) 3.68 (29)	
VZ-071-05 男性 4■ 8	NAG α1-MG	4.1 (1) 10.99 (1)	5.0 (8) 19.98 (8)	4.4 (15) 17.49 (15)	3.3 (22) 11.84 (22)	1.9 (29) 6.65 (29)	
VZ-072-02 女性 6■ 8	NAG α1-MG	10.0 (1) 9.75 (1)	8.8 (8) 11.76 (8)	19.9 (15) 14.35 (15)	9.3 (22) 13.14 (22)	9.6 (31) 12.92 (31)	
VZ-075-05 女性 5■ 8	NAG α1-MG	8.5 (1) 9.26 (1)	6.2 (8) 9.42 (8)	6.1 (16) 3.70 (16)	6.7 (23) 3.68 (23)	5.8 (30) 9.65 (30)	
VZ-075-10 女性 7■ 3	NAG α1-MG	7.0 (1) 14.70 (1)	- -	- -	- -	- -	13.9(4), 6.1(29) 23.20(4), 11.10(29)
VZ-076-09 女性 5■ 8	NAG α1-MG	4.0 (1) 3.74 (1)	8.0 (9) 10.89 (9)	8.3 (16) 15.81 (16)	- -	- -	5.9(23) 9.49(23)
VZ-078-07 男性 7■ 8	NAG α1-MG	8.2 (1) 11.90 (1)	9.4 (8) 9.39 (8)	7.6 (15) 13.63 (15)	6.5 (19) 15.76 (19)	6.0 (31) 9.51 (31)	
VZ-081-10 女性 3■ 8	NAG α1-MG	3.9 (1) 3.10 (1)	5.1 (9) 6.07 (9)	4.5 (16) 3.54 (16)	7.7 (23) 4.98 (23)	5.0 (28) 5.41 (28)	
VZ-082-05 男性 5■ 8	NAG α1-MG	2.9 (1) 2.62 (1)	3.0 (7) 3.95 (7)	4.9 (17) 3.16 (17)	2.4 (24) 1.02 (24)	5.7 (31) 8.32 (31)	
VZ-083-02 男性 4■ 8	NAG α1-MG	1.8 (1) 2.81 (1)	2.3 (8) 3.10 (8)	3.3 (15) 8.48 (15)	2.6 (22) 4.65 (22)	2.5 (29) 2.94 (29)	
VZ-083-03 女性 3■ 8	NAG α1-MG	10.2 (1) 8.94 (1)	6.6 (8) 6.30 (8)	5.7 (13) 6.20 (13)	8.6 (19) 8.49 (19)	6.2 (29) 6.69 (29)	
VZ-087-09 男性 7■ 8	NAG α1-MG	2.2 (1) 4.88 (1)	4.0 (8) 6.63 (8)	1.9 (15) 6.14 (15)	10.8 (18) 14.94 (18)	2.1 (29) 3.80 (29)	
VZ-087-10 女性 7■ 2	NAG α1-MG	4.8 (1) 9.33 (1)	- -	- -	- -	- -	7.4(3) 10.68(3)
VZ-087-13 男性 6■ 8	NAG α1-MG	3.6 (1) 11.51 (1)	4.6 (8) 9.73 (8)	4.1 (15) 9.13 (15)	3.3 (20) 6.59 (20)	3.6 (28) 4.64 (28)	
VZ-088-08 男性 3■ 8	NAG α1-MG	3.1 (1) 4.89 (1)	3.1 (7) 5.16 (7)	3.4 (13) 5.56 (13)	2.6 (23) 3.24 (23)	4.1 (28) 5.50 (28)	
VZ-091-13 女性 4■ 8	NAG α1-MG	2.2 (1) 5.63 (1)	1.5 (8) 2.95 (8)	3.5 (15) 7.74 (15)	2.9 (22) 10.51 (22)	4.8 (29) 4.57 (29)	

NAG : β-NアセチルDグルコサミニダーゼ (U/L・creatinine)

α1-MG : α1ミクログロブリン (mg/mL・creatinine)

() : 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、

- : 未実施

併合解析報告書（5.3.5.3-6）表1-2から改変

NC : 換算不能

表 2.7.4-56 200 mg群で基準値を超えた被験者のβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ
及びα1ミクログロブリンの推移（クレアチニン補正）（続き）

被験者番号 性別、年齢、投与日数	測定項目	投与開始 日	8日目	15日目	22日目	29日目	中止時 追跡調査
VZ-093-04	NAG	3.6 (1)	3.0 (7)	4.1 (13)	-	-	2.8(24)
男性 5■ 8	α1-MG	10.20 (1)	3.27 (7)	10.46 (13)	-	-	6.13(24)
VZ-104-04	NAG	4.0 (1)	10.5 (7)	7.0 (13)	4.2 (21)	-	3.5 (28)
男性 6■ 8	α1-MG	2.94 (1)	14.45 (7)	6.05 (13)	3.29 (21)	-	3.31 (28)
VZ-105-06	NAG	8.8 (1)	5.2 (8)	5.5 (16)	4.3 (22)	4.0 (30)	
男性 6■ 8	α1-MG	6.15 (1)	6.09 (8)	5.77 (16)	5.24 (22)	NC (30)	

NAG : β-NアセチルDグルコサミニダーゼ (U/L・creatinine)

α1-MG : α1ミクログロブリン (mg/mL・creatinine)

() : 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、 - : 未実施

併合解析報告書（5.3.5.3-6）表1-2から改変 NC : 換算不能

表 2.7.4-57 VACV群で基準値を超えた被験者β-NアセチルDグルコサミニダーゼ
及びα1ミクログロブリン（クレアチニン補正）の推移

被験者番号 性別、年齢、投与日数	測定項目	投与開始 日	8日目	15日目	22日目	29日目	中止時 追跡調査
VZ-001-02 男性 5■ 8	NAG α1-MG	6.7 (1) 17.14 (1)	8.9 (7) 18.34 (7)	11.2 (15) 13.35 (15)	5.7 (22) 12.26 (22)	6.6 (29) 10.15 (29)	
VZ-001-08 女性 5■ 7	NAG α1-MG	7.7 (1) 18.07 (1)	5.7 (8) 5.95 (8)	11.5 (15) 6.79 (15)	7.2 (19) 7.00 (19)	10.2 (34) 13.97 (34)	
VZ-002-06 男性 3■ 8	NAG α1-MG	2.0 (1) 3.38 (1)	2.7 (8) 3.52 (8)	2.2 (16) 3.11 (16)	2.7 (22) 2.59 (22)	2.8 (29) 5.85 (29)	
VZ-002-08 女性 5■ 7	NAG α1-MG	6.4 (1) 10.09 (1)	6.5 (7) 10.44 (7)	4.6 (15) 3.69 (15)	4.9 (18) 15.21 (18)	6.5 (30) 10.84 (30)	
VZ-003-06 女性 6■ 8	NAG α1-MG	4.1 (1) 2.68 (1)	3.9 (7) 7.74 (7)	3.7 (14) 1.64 (14)	3.6 (21) 1.25 (21)	3.9 (29) 2.53 (29)	
VZ-004-06 女性 6■ 8	NAG α1-MG	6.9 (1) 7.43 (1)	10.3 (8) 4.47 (8)	9.3 (15) 7.58 (15)	11.4 (19) 14.29 (19)	10.1 (29) 9.62 (29)	
VZ-010-02 女性 5■ 8	NAG α1-MG	13.2 (1) 11.31 (1)	10.6 (8) 10.37 (8)	10.5 (15) 5.34 (15)	14.8 (22) 8.40 (22)	5.1 (29) 3.25 (29)	
VZ-011-18 男性 3■ 8	NAG α1-MG	1.6 (1) 3.02 (1)	3.7 (9) 3.52 (9)	- -	- -	- -	1.4(14) 2.31(14)
VZ-014-13 男性 4■ 8	NAG α1-MG	2.9 (1) 3.21 (1)	3.8 (7) 3.49 (7)	3.2 (14) 1.83 (14)	3.7 (20) 3.27 (20)	5.8 (27) 2.81 (27)	
VZ-015-06 女性 3■ 3	NAG α1-MG	2.5 (1) 2.26 (1)	- -	- -	- -	- -	3.2(4) 2.96(4)
VZ-017-04 女性 7■ 8	NAG α1-MG	8.9 (1) 2.73 (1)	12.6 (8) 3.30 (8)	9.6 (15) 2.29 (15)	9.1 (22) 6.35 (22)	11.7 (29) 6.14 (29)	
VZ-019-04 男性 6■ 8	NAG α1-MG	12.6 (1) 10.72 (1)	10.6 (8) 11.60 (8)	16.1 (15) 17.06 (15)	6.4 (22) 16.23 (22)	7.5 (29) 10.34 (29)	9.99(50)
VZ-021-04 男性 7■ 2	NAG α1-MG	1.5 (1) 10.30 (1)	- -	- -	- -	- -	4.9(3) 21.31(3), 6.40(27)
VZ-024-11 男性 3■ 8	NAG α1-MG	5.0 (1) 6.00 (1)	4.6 (8) 5.36 (8)	8.3 (15) 5.10 (15)	6.3 (22) 6.41 (22)	6.6 (29) 5.10 (29)	6.2(57), 2.9(74), 7.5(94) 7.97(57), 5.35(74), 8.78(94)
VZ-026-08 男性 5■ 8	NAG α1-MG	4.7 (1) 6.15 (1)	8.0 (7) 7.26 (7)	10.1 (17) 11.22 (17)	8.1 (20) 11.74 (20)	4.1 (27) 7.18 (27)	
VZ-026-15 女性 4■ 8	NAG α1-MG	5.0 (1) 5.32 (1)	4.7 (8) 4.91 (8)	3.6 (16) 4.70 (16)	4.7 (23) 7.49 (23)	3.4 (30) 4.01(30)	
VZ-027-01 男性 7■ 8	NAG α1-MG	5.8 (1) 4.01 (1)	6.7 (7) 6.96 (7)	4.9 (13) 4.67 (13)	5.4 (20) 2.43 (20)	10.4 (27) 2.09 (27)	6.9(50)

NAG : β-NアセチルDグルコサミニダーゼ (U/L・creatinine)

α1-MG : α1ミクログロブリン (mg/mL・creatinine)

() : 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、 - : 未実施

併合解析報告書 (5.3.5.3-6) 表1-3から改変

NC : 換算不能

表 2.7.4-57 VACV群で基準値を超えた被験者β-NアセチルDグルコサミニダーゼ
及びα1ミクログロブリンの推移（クレアチニン補正）（続き）

被験者番号 性別、年齢、投与日数	測定項目	投与開始 日	8日目	15日目	22日目	29日目	中止時 追跡調査
VZ-029-06 男性 6■ 8	NAG	5.9 (1)	4.7 (8)	6.7 (15)	-	-	5.4(23)
	α1-MG	10.82 (1)	2.86 (8)	3.42 (15)	-	-	9.15(23)
VZ-031-09 男性 3■ 8	NAG	2.7 (1)	2.5 (8)	2.8 (15)	3.8 (18)	2.9 (29)	
	α1-MG	2.94 (1)	1.69 (8)	2.12 (15)	1.24 (18)	1.33 (29)	
VZ-035-03 男性 3■ 8	NAG	9.4 (1)	20.7 (8)	28.1 (14)	12.5 (18)	8.6 (30)	
	α1-MG	10.67 (1)	21.07 (8)	21.07 (14)	6.31 (18)	5.81 (30)	
VZ-039-04 女性 5■ 4	NAG	7.2 (1)	-	-	-	-	6.8(4)
	α1-MG	12.37 (1)	-	-	-	-	12.40(4)
VZ-041-03 女性 4■ 7	NAG	3.8 (1)	5.2 (7)	4.3 (14)	5.2 (19)	4.5 (28)	
	α1-MG	3.39 (1)	4.53 (7)	5.17 (14)	4.37 (19)	2.28 (28)	
VZ-045-04 男性 5■ 8	NAG	14.0 (1)	6.7 (8)	10.1 (15)	6.8 (18)	5.5 (29)	
	α1-MG	10.72 (1)	7.90 (8)	9.19 (15)	8.18 (18)	6.36 (29)	
VZ-048-08 女性 6■ 3	NAG	3.6 (1)	-	-	-	-	4.7(3)
	α1-MG	7.96 (1)	-	-	-	-	9.61(3)
VZ-050-02 男性 2■	NAG	2.1 (1)	3.2 (7)	3.4 (14)	6.2 (22)	4.8 (28)	
	α1-MG	2.84 (1)	NC (7)	3.26 (14)	3.66 (22)	6.69 (28)	
VZ-051-06 男性 6■ 7	NAG	5.2 (1)	3.7 (8)	6.9 (15)	3.3 (19)	-	5.2(29)
	α1-MG	2.13 (1)	5.02 (8)	6.15 (15)	4.75 (19)	-	7.00(29)
VZ-052-02 男性 5■ 8	NAG	2.7 (1)	2.3 (8)	2.5 (15)	2.7 (24)	3.1 (31)	
	α1-MG	3.45 (1)	3.54 (8)	4.59 (15)	2.99 (24)	3.73 (31)	
VZ-052-11 男性 2■ 8	NAG	2.7 (1)	2.3 (8)	3.0 (15)	2.3 (21)	2.8 (29)	
	α1-MG	2.42 (1)	4.94 (8)	4.29 (15)	4.54 (21)	3.68 (29)	
VZ-053-02 男性 2■ 8	NAG	2.0 (1)	2.7 (8)	3.5 (15)	2.6 (22)	2.0 (29)	
	α1-MG	4.77 (1)	3.48 (8)	6.47 (15)	4.21 (22)	4.76 (29)	
VZ-057-03 男性 6■ 8	NAG	4.6 (1)	3.2 (8)	3.8 (16)	3.5 (22)	3.7 (31)	
	α1-MG	10.88 (1)	10.80 (8)	5.34 (16)	10.60 (22)	7.57 (31)	
VZ-060-05 女性 7■ 7	NAG	6.5 (1)	18.2 (7)	10.4 (14)	8.5 (19)	7.4 (28)	
	α1-MG	6.01 (1)	8.70 (7)	6.22 (14)	4.70 (19)	3.90 (28)	
VZ-067-04 女性 4■ 8	NAG	4.3 (1)	4.5 (8)	5.7 (15)	6.9 (22)	5.1 (29)	
	α1-MG	3.97 (1)	4.21 (8)	3.76 (15)	3.06 (22)	4.37 (29)	
VZ-067-06 男性 3■ 8	NAG	2.7 (1)	3.6 (8)	1.8 (16)	2.0 (21)	3.4 (28)	
	α1-MG	2.30 (1)	1.84 (8)	1.26 (16)	1.88 (21)	1.76 (28)	
VZ-067-14 女性 5■ 8	NAG	6.5 (1)	5.7 (8)	5.6 (14)	5.3 (22)	5.5 (28)	
	α1-MG	2.77 (1)	4.93 (8)	5.24 (14)	7.01 (22)	2.68 (28)	
VZ-067-21 男性 5■ 8	NAG	12.3 (1)	6.6 (9)	8.8 (15)	10.2 (23)	9.8 (31)	
	α1-MG	12.31 (1)	8.49 (9)	10.39 (15)	6.85 (23)	9.21 (31)	

NAG : β-NアセチルDグルコサミニダーゼ (U/L・creatinine)

α1-MG : α1ミクログロブリン (mg/mL・creatinine)

() : 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、

- : 未実施

併合解析報告書 (5.3.5.3-6) 表1-3から改変

NC : 換算不能

表 2.7.4-57 VACV群で基準値を超えた被験者β-NアセチルDグルコサミニダーゼ
及びα1ミクログロブリンの推移（クレアチニン補正）（続き）

被験者番号 性別、年齢、投与日数	測定項目	投与開始 日	8日目	15日目	22日目	29日目	中止時 追跡調査
VZ-067-23 男性 7■ 8	NAG α1-MG	5.9 (1) 6.07 (1)	3.5 (9) 4.72 (9)	4.0 (15) 3.21 (15)	4.8 (22) 4.70 (22)	4.8 (28) 3.89 (28)	
VZ-067-31 男性 7■ 8	NAG α1-MG	2.9 (1) 7.70 (1)	3.2 (9) 8.12 (9)	4.6 (15) 7.00 (15)	3.6 (23) 6.25 (23)	3.6 (29) 6.41 (29)	
VZ-067-36 女性 4■ 8	NAG α1-MG	9.6 (1) 8.99 (1)	8.4 (9) 2.56 (9)	5.2 (15) 4.03 (15)	5.8 (22) 5.12 (22)	4.6 (30) 4.54 (30)	
VZ-068-03 女性 7■ 8	NAG α1-MG	5.0 (1) 8.18 (1)	4.6 (9) 7.17 (9)	6.6 (16) 5.35 (16)	8.3 (20) 7.72 (20)	3.5 (27) 5.20 (27)	
VZ-072-01 男性 6■ 8	NAG α1-MG	5.0 (1) 6.03 (1)	3.5 (9) 4.04 (9)	3.3 (17) 5.55 (17)	3.9 (19) -	6.1 (29) 5.57 (29)	
VZ-074-03 女性 6■ 8	NAG α1-MG	2.9 (1) 4.49 (1)	1.7 (9) 2.06 (9)	2.8 (15) 6.22 (15)	2.9 (22) 4.56 (22)	2.1 (29) 2.62 (29)	
VZ-076-02 男性 6■ 8	NAG α1-MG	5.1 (1) 3.69 (1)	3.8 (8) 4.93 (8)	3.9 (14) 6.25 (14)	3.0 (21) 5.05 (21)	3.6 (31) 3.82 (31)	
VZ-076-06 男性 6■ 8	NAG α1-MG	2.6 (1) 4.69 (1)	3.6 (9) 5.68 (9)	5.1 (16) 4.83 (16)	3.0 (23) 3.69 (23)	4.9 (30) 6.24 (30)	
VZ-078-03 男性 6■ 8	NAG α1-MG	2.0 (1) 3.10 (1)	6.2 (8) NC (8)	3.5 (15) 8.43 (15)	3.6 (22) 4.93 (22)	3.5 (31) 4.07 (31)	
VZ-078-05 男性 6■ 8	NAG α1-MG	5.5 (1) 17.59 (1)	3.5 (7) 11.30 (7)	5.9 (15) 24.17 (15)	5.1 (22) 25.01 (22)	5.4 (29) 31.99 (29)	22.55(50) 22.87(92), 9.86(107)
VZ-081-02 女性 5■ 8	NAG α1-MG	6.1 (1) 3.63 (1)	20.2 (8) 9.11 (8)	8.2 (13) 2.96 (13)	6.9 (20) NC (20)	5.3 (27) 2.09 (27)	
VZ-081-05 男性 6■ 3	NAG α1-MG	9.5 (1) 19.61 (1)	- -	- -	- -	- -	9.4(3) 19.06(3)
VZ-081-09 男性 3■ 8	NAG α1-MG	2.5 (1) 0.71 (1)	3.6 (8) 1.25 (8)	2.5 (13) 1.50 (13)	1.7 (19) 2.41 (19)	3.0 (31) 1.23 (31)	
VZ-081-17 女性 6■ 8	NAG α1-MG	5.7 (1) 4.29 (1)	3.8 (7) 3.46 (7)	5.6 (13) 3.94 (13)	5.9 (20) 3.82 (20)	6.7 (27) 4.67 (27)	
VZ-084-02 男性 2■ 8	NAG α1-MG	1.0 (1) 4.77 (1)	2.5 (7) 10.05 (7)	1.8 (16) 4.07 (16)	2.6 (22) 3.31 (22)	2.9 (29) 7.72 (29)	
VZ-085-02 女性 6■ 8	NAG α1-MG	3.0 (1) 3.18 (1)	3.6 (8) 5.00 (8)	3.1 (15) 3.55 (15)	3.0 (22) 3.02 (22)	4.4 (29) 3.51 (29)	
VZ-087-01 男性 7■ 8	NAG α1-MG	6.4 (1) 9.89 (1)	5.8 (9) 5.95 (9)	6.3 (16) 7.97 (16)	4.8 (23) 8.51 (23)	4.7 (30) 4.16 (30)	

NAG : β-NアセチルDグルコサミニダーゼ (U/L・creatinine)

α1-MG : α1ミクログロブリン (mg/mL・creatinine)

() : 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、 - : 未実施

併合解析報告書 (5.3.5.3-6) 表1-3から改変

NC : 換算不能

表 2.7.4-57 VACV群で基準値を超えた被験者β-NアセチルDグルコサミニダーゼ
及びα1ミクログロブリンの推移（クレアチニン補正）（続き）

被験者番号 性別、年齢、投与日数	測定項目	投与開始 日	8日目	15日目	22日目	29日目	中止時 追跡調査
VZ-091-14 男性 4■ 7	NAG	1.7 (1)	2.6 (9)	2.2 (15)	2.7 (19)	6.1 (29)	
	α1-MG	4.49 (1)	1.89 (9)	1.73 (15)	2.33 (19)	1.90 (29)	
VZ-092-02 女性 7■ 8	NAG	6.7 (1)	4.1 (7)	2.6 (14)	3.6 (21)	3.2 (28)	
	α1-MG	10.86 (1)	6.65 (7)	7.94 (14)	11.03 (21)	7.88 (28)	
VZ-093-01 男性 7■ 8	NAG	8.3 (1)	9.1 (8)	-	-	-	7.7(11)
	α1-MG	8.53 (1)	6.69 (8)	-	-	-	5.27(11)
VZ-099-01 男性 6■ 8	NAG	17.4 (1)	19.4 (7)	15.4 (17)	17.6 (22)	14.9 (28)	
	α1-MG	18.95 (1)	28.78 (7)	19.64 (17)	20.47 (22)	19.13 (28)	
VZ-101-04 男性 4■ 8	NAG	3.4 (1)	3.1 (8)	4.5 (13)	3.5 (24)	3.3 (27)	
	α1-MG	5.62 (1)	3.44 (8)	5.18 (13)	4.01 (24)	3.95 (27)	

NAG : β-NアセチルDグルコサミニダーゼ (U/L・creatinine)

α1-MG : α1ミクログロブリン (mg/mL・creatinine)

() : 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、 - : 未実施

併合解析報告書 (5.3.5.3-6) 表1-3から改変

2.7.4.7.2 被験者ごとの血小板数及びフィブリン分解産物の推移

表 2.7.4-58 血小板数の変動が大きい被験者の一覧（400 mg群）

被験者番号 性別・年齢・投与日数*	治療開始日	4日目	8日目	15日目	22日目	29日目	追跡調査 or 中止時
VZ-006-02 男性 6 3	11.9 (1)	-	-	-	-	-	11.8(4), 12.0(30)
VZ-009-06 男性 2 7	14.9 (1)	12.9 (4)	-	-	-	-	16.5(8), 14.6(30)
VZ-026-01 女性 6 3	13.4 (1)	-	-	-	-	-	12.6(4), 12.2(27), 15.8(58)
VZ-036-05 男性 7 3	13.2 (1)	-	-	-	-	-	12.8(3), 14.4(29)
VZ-036-07 男性 6 8	17.7 (1)	18.5 (4)	19.3 (8)	16.5 (17)	13.4 (24)	15.3 (31)	
VZ-045-07 男性 5 8	18.0 (1)	17.5 (4)	18.4 (8)	19.4 (15)	12.8 (25)	15.7 (29)	
VZ-055-01 女性 5 8	16.0 (1)	14.4 (4)	14.8 (8)	15.6 (16)	13.3 (24)	13.7 (31)	
VZ-060-02 男性 6 4	14.0 (1)	12.9 (4)	-	-	-	-	12.7(5), 12.8(30), 14.9(12)
VZ-061-02 女性 6 3	10.2 (1)	-	-	-	-	-	9.8(4), 13.7(29), 16.8(15)
VZ-064-02 女性 6 4	11.9 (1)	-	-	-	-	-	9.9(4), 13.5(28)
VZ-067-13 女性 3 8	14.2 (1)	13.1 (4)	-	-	-	-	11.9(8), 15.2(29)
VZ-074-01 女性 4 7	14.8 (1)	14.3 (4)	17.0 (8)	14.9 (17)	13.0 (22)	12.6 (29)	
VZ-090-04 女性 5 8	15.7 (1)	14.1 (4)	13.5 (8)	15.8 (16)	15.2 (24)	14.6 (31)	15.1(12)

併合解析報告書（5.3.5.3-6）表3-1から引用

*投与日数：最終投与日 - 初回投与日 + 1、（ ）：治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、-：未実施

変動が大きい被験者：治療開始日の測定値が基準値内であり、その後の測定日のいずれかで基準値を下回った、又は治療開始日の測定値が基準値を下回り、その後の測定日のいずれかで悪化した被験者

表 2.7.4-59 血小板数の変動が大きい被験者の一覧（200 mg群）

被験者番号 性別・年齢・投与日数*	治療開始日	4日目	8日目	15日目	22日目	29日目	追跡調査 or 中止時
VZ-002-05 男性 6■ 7	14.5 (1)	14.3 (4)	16.6 (8)	17.8 (13)	17.1 (19)	13.2 (29)	
VZ-007-11 男性 7■ 7	16.2 (1)	13.6 (4)	-	-	-	-	14.9(8), 16.4(29)
VZ-052-12 女性 2■ 8	14.9 (1)	検査不能 (4)	11.9 (7)	13.9 (14)	16.5 (21)	17.4 (28)	
VZ-067-24 女性 6■ 3	13.7 (1)	-	-	-	-	-	13.6(3), 16.1(29)
VZ-067-45 女性 6■ 7	15.0 (1)	12.1 (4)	-	-	-	-	12.4(7), 14.8(30)
VZ-072-02 女性 6■ 8	16.1 (1)	15.2 (4)	13.7 (8)	15.2 (15)	17.7 (22)	15.9 (31)	
VZ-075-10 女性 7■ 3	14.7 (1)	-	-	-	-	-	13.6(4), 14.6(29)
VZ-082-07 男性 3■ 5	13.1 (1)	11.7 (4)	-	-	-	-	13.0(6), 12.2(27)
VZ-087-09 男性 7■ 8	14.9 (1)	14.1 (4)	15.4 (8)	17.0 (15)	15.1 (18)	13.8 (29)	
VZ-087-10 女性 7■ 2	11.5 (1)	-	-	-	-	-	11.6(3), 10.7(29)

併合解析報告書（5.3.5.3-6）表3-2から引用

*投与日数：最終投与日 - 初回投与日 + 1、（ ）：治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、-：未実施

変動が大きい被験者：治療開始日の測定値が基準値内であり、その後の測定日のいずれかで基準値を下回った、又は治療開始日の測定値が基準値を下回り、その後の測定日のいずれかで悪化した被験者

表 2.7.4-60 血小板数の変動が大きい被験者の一覧 (VACV群)

被験者番号 性別・年齢・投与日数*	治療開始日	4日目	8日目	15日目	22日目	29日目	追跡調査 or 中止時
VZ-007-10 女性 4■ 5	6.6 (1)	6.2 (4)	-	-	-	-	6.2(5), 7.0(29)
VZ-014-07 女性 4■ 4	12.0 (1)	-	-	-	-	-	11.9(4), 15.3(27)
VZ-015-04 男性 3■ 4	13.1 (1)	-	-	-	-	-	12.8(4), 検体不足(29), 16.5(31)
VZ-015-06 女性 3■ 3	10.4 (1)	-	-	-	-	-	8.6(4), 8.7(28)
VZ-018-04 女性 6■ 8	14.5 (1)	14.5 (4)	17.1 (7)	13.9 (13)	18.1 (19)	15.5 (29)	
VZ-030-02 女性 3■ 7	20.9 (1)	10.8 (4)	-	-	-	-	21.3(9), 23.7(30)
VZ-051-01 女性 3■ 7	15.5 (1)	13.5 (4)	13.2 (7)	-	-	-	15.2(10), 16.1(28)
VZ-067-33 男性 3■ 8	15.2 (1)	14.7 (4)	13.9 (7)	14.7 (14)	17.1 (21)	18.4 (28)	
VZ-078-08 男性 3■ 5	18.6 (1)	17.8 (4)	-	-	-	-	20.4(5), 9.1(28)
VZ-079-03 男性 4■ 8	18.2 (1)	17.7 (4)	16.0 (8)	16.6 (15)	17.0 (22)	10.3 (30)	
VZ-088-05 女性 5■ 6	17.9 (1)	13.9 (4)	-	-	-	-	18.5(7), 20.0(27)
VZ-093-01 男性 7■ 8	14.8 (1)	13.9 (4)	15.6 (8)	-	-	-	18.1(11), 13.4(30)
VZ-102-03 女性 6■ 7	15.5 (1)	11.3 (4)	-	-	-	-	15.2(8), 14.4(30)

併合解析報告書 (5.3.5.3-6) 表3-3から引用

*投与日数：最終投与日 - 初回投与日 + 1、 ()：治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、 -：未実施

変動が大きい被験者：治療開始日の測定値が基準値内であり、その後の測定日のいずれかで基準値を下回った、又は治療開始日の測定値が基準値を下回り、その後の測定日のいずれかで悪化した被験者

表 2.7.4-61 フィブリン分解産物の変動が大きい被験者の一覧 (400 mg群)

被験者番号 性別・年齢・投与日数*	治療開始日	4日目	8日目	15日目	22日目	29日目	追跡調査 or 中止時
VZ-005-03 男性 6	8	4.5 (1)	6.8 (4)	-	-	-	5.4(8), 6.2(29)
VZ-011-02 男性 2	8	4.4 (1)	5.7 (4)	2.5 (9)	4.2 (16)	2.5 (23)	6.9 (29)
VZ-011-12 女性 2	8	4.2 (1)	2.8 (4)	34.9 (8)	13.7 (16)	2.5未満 (19)	6.0 (30)
VZ-014-04 男性 2	8	2.8 (1)	3.1 (4)	2.5 (8)	3.1 (15)	5.1 (26)	4.1 (27)
VZ-026-04 女性 5	8	2.7 (1)	2.8 (4)	3.2 (8)	3.0 (15)	5.1 (18)	2.6 (29)
VZ-036-01 男性 2	8	2.7 (1)	2.5未満 (4)	6.3 (9)	2.5未満 (16)	2.5未満 (22)	2.5未満 (30)
VZ-043-01 男性 3	8	3.6 (1)	5.1 (4)	2.9 (8)	3.1 (15)	3.3 (22)	3.0 (29)
VZ-050-01 女性 7	3	8.9 (1)	-	-	-	-	11.6(4), 5.4(29)
VZ-067-07 男性 3	8	2.5未満 (1)	2.5未満 (4)	2.5未満 (8)	9.1 (15)	2.5未満 (25)	2.5未満 (27)
VZ-067-19 女性 4	8	3.4 (1)	7.1 (4)	3.6 (9)	6.4 (14)	4.3 (25)	6.1 (31)
VZ-067-32 女性 3	8	3.1 (1)	2.9 (4)	2.5未満 (7)	4.0 (15)	5.8 (26)	3.8 (27)
VZ-067-44 女性 6	8	2.8 (1)	2.5未満 (4)	5.7 (7)	3.4 (16)	3.3 (21)	3.4 (28)
VZ-068-02 女性 7	7	4.0 (1)	3.6 (4)	5.6 (8)	3.3 (14)	2.6 (21)	2.6 (28)
VZ-075-06 男性 6	8	2.5未満 (1)	2.5未満 (4)	2.5未満 (8)	2.5未満 (15)	2.5未満 (20)	6.2 (29)
VZ-076-01 男性 4	8	3.0 (1)	5.1 (4)	2.9 (8)	2.5 (15)	4.6 (25)	3.4 (30)
VZ-079-07 女性 5	3	2.5 (1)	-	-	-	-	6.9(4), 2.5未満(30)
VZ-079-08 男性 2	8	2.5未満 (1)	2.5未満 (4)	2.5未満 (8)	2.5未満 (15)	13.1 (22)	2.5未満 (27)
VZ-082-10 女性 2	8	2.5未満 (1)	2.5未満 (4)	6.4 (8)	2.6 (13)	2.9 (20)	2.5未満 (27)
VZ-090-02 男性 2	8	2.5未満 (1)	2.5未満 (4)	2.6 (8)	2.5未満 (16)	2.5未満 (22)	10.9 (30)
VZ-090-04 女性 5	8	2.6 (1)	2.5未満 (4)	6.1 (8)	2.5未満 (16)	2.5未満 (24)	2.5未満 (31)
VZ-093-02 女性 5	8	2.5 (1)	2.8 (4)	10.5 (8)	2.5未満 (16)	-	-
VZ-102-06 女性 6	4	4.0 (1)	-	-	-	-	9.8(4), 2.5未満(29)
VZ-102-07 女性 6	8	2.5未満 (1)	2.5未満 (4)	2.7 (8)	2.5未満 (15)	2.5未満 (18)	8.4 (28)

併合解析報告書 (5.3.5.3-6) 表4-1から引用 *投与日数: 最終投与日 - 初回投与日 + 1、

(): 治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、-: 未実施

変動が大きい被験者: 治療開始日の測定値が基準値内であり、その後の測定日のいずれかで基準値を上回った、又は治療開始日の測定値が基準値を上回り、その後の測定日のいずれかでより高値を示した被験者

表 2.7.4-62 フィブリン分解産物の変動が大きい被験者の一覧 (200 mg群)

被験者番号 性別・年齢・投与日数*				治療開始日	4日目	8日目	15日目	22日目	29日目	追跡調査 or 中止時
VZ-003-15	男性	6	7	2.5未満 (1)	3.0 (4)	7.5 (8)	-	-	-	3.1(10), 2.8(29)
VZ-006-05	女性	7	8	5.1 (1)	5.3 (4)	5.0 (8)	4.2 (15)	3.9 (22)	4.1 (29)	
VZ-008-03	男性	6	8	2.5未満 (1)	2.5未満 (4)	2.5 (8)	3.3 (15)	2.7 (22)	6.6 (29)	2.6(38)
VZ-011-15	男性	4	8	2.5未満 (1)	2.5未満 (4)	2.5未満 (8)	2.5未満 (15)	2.5未満 (22)	5.7 (29)	
VZ-012-01	女性	5	8	3.8 (1)	2.5未満 (4)	2.6 (8)	6.7 (13)	3.2 (22)	2.6 (29)	
VZ-027-05	女性	6	8	6.9 (1)	3.1 (4)	2.9 (8)	3.0 (13)	7.3 (22)	3.5 (29)	
VZ-030-01	女性	3	8	2.6 (1)	2.9 (4)	16.1 (8)	2.5未満 (15)	2.5未満 (22)	2.5未満 (27)	
VZ-031-01	女性	6	8	4.2 (1)	5.3 (4)	4.2 (7)	-	-	-	3.2(11), 3.4(28)
VZ-050-08	女性	5	8	2.5未満 (1)	2.5未満 (4)	8.3 (8)	2.5未満 (15)	3.1 (22)	3.0 (29)	
VZ-067-03	男性	2	8	2.5未満 (1)	6.7 (4)	11.5 (8)	2.7 (13)	2.5未満 (18)	2.5未満 (31)	
VZ-067-25	女性	7	8	3.3 (1)	5.8 (4)	2.6 (7)	3.3 (14)	3.9 (22)	4.4 (29)	
VZ-071-02	女性	3	8	2.5未満 (1)	2.5未満 (4)	4.5 (8)	11.6 (13)	2.5未満 (20)	4.3 (27)	
VZ-075-10	女性	7	3	3.3 (1)	-	-	-	-	-	3.8(4), 13.8(29), 2.8(64)
VZ-087-13	男性	6	8	3.9 (1)	2.9 (4)	6.2 (8)	4.4 (15)	3.6 (20)	3.9 (28)	
VZ-089-03	女性	7	3	3.9 (1)	-	-	-	-	-	5.3(3), 3.6(29)
VZ-089-08	女性	6	8	2.5未満 (1)	2.9 (4)	2.5 (7)	2.5未満 (15)	2.6 (21)	5.7 (31)	
VZ-090-01	男性	7	8	5.0 (1)	5.8 (4)	2.9 (8)	3.4 (14)	3.9 (18)	2.7 (28)	
VZ-091-11	女性	5	8	2.9 (1)	2.6 (4)	7.3 (8)	2.5未満 (15)	3.0 (22)	2.7 (29)	
VZ-092-05	女性	5	8	3.6 (1)	4.0 (4)	3.4 (8)	2.8 (14)	3.1 (20)	5.2 (29)	
VZ-102-04	女性	6	4	2.8 (1)	-	-	-	-	-	6.0(4), 2.5(26)

併合解析報告書 (5.3.5.3-6) 表4-2から引用

*投与日数：最終投与日 - 初回投与日 + 1、()：治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、-：未実施

変動が大きい被験者：治療開始日の測定値が基準値内であり、その後の測定日のいずれかで基準値を上回った、又は治療開始日の測定値が基準値を上回り、その後の測定日のいずれかでより高値を示した被験者

表 2.7.4-63 フィブリン分解産物の変動が大きい被験者の一覧 (VACV群)

被験者番号 性別・年齢・投与日数*	治療開始日	4日目	8日目	15日目	22日目	29日目	追跡調査 or 中止時
VZ-001-03 女性 5■ 8	2.8 (1)	6.7 (4)	2.5 (8)	3.5 (15)	3.0 (24)	2.5未満 (31)	
VZ-003-01 女性 6■ 8	2.8 (1)	5.9 (4)	2.9 (9)	2.8 (15)	2.5 (22)	2.5 (29)	
VZ-011-01 女性 6■ 8	2.7 (1)	12.1 (4)	3.3 (7)	3.4 (14)	4.2 (25)	3.8 (28)	
VZ-012-05 女性 3■ 8	2.5未満 (1)	2.5未満 (4)	2.5 (8)	5.9 (15)	2.5未満 (22)	2.5未満 (29)	
VZ-014-14 女性 5■ 8	2.5未満 (1)	2.5未満 (4)	10.3 (7)	2.5未満 (14)	2.5 (25)	2.5未満 (28)	
VZ-015-10 女性 6■ 8	5.9 (1)	7.9 (4)	2.5未満 (8)	2.5未満 (15)	2.5未満 (22)	2.5未満 (29)	
VZ-021-04 男性 7■ 2	3.6 (1)	-	-	-	-	-	5.4(3), 2.8(27)
VZ-021-06 女性 7■ 8	4.3 (1)	4.0 (4)	3.5 (7)	3.4 (15)	3.6 (18)	8.0 (28)	3.0(56)
VZ-025-02 男性 7■ 8	2.7 (1)	3.0 (4)	2.5 (7)	2.5 (14)	2.9 (22)	7.8 (28)	3.6(50)
VZ-037-02 男性 3■ 8	2.5未満 (1)	2.5未満 (4)	12.7 (8)	2.5未満 (17)	2.5未満 (24)	2.5未満 (29)	
VZ-038-02 女性 5■ 8	3.0 (1)	7.9 (4)	5.2 (7)	3.5 (17)	4.8 (18)	11.6 (29)	7.0(92), 2.7(137)
VZ-045-02 女性 5■ 8	4.1 (1)	5.4 (4)	6.8 (8)	3.0 (16)	6.3 (22)	2.7 (30)	
VZ-052-06 女性 5■ 8	3.7 (1)	2.9 (4)	2.8 (8)	17.4 (16)	2.9 (25)	3.0 (29)	
VZ-053-07 女性 5■ 8	2.5未満 (1)	2.5 (4)	2.8 (7)	-	-	-	5.1(9), 2.5未満(29)
VZ-067-06 男性 3■ 8	2.5未満 (1)	5.6 (4)	2.5未満 (8)	17.3 (16)	4.6 (21)	2.5未満 (28)	
VZ-067-11 女性 7■ 8	3.0 (1)	40.6 (4)	2.5 (8)	2.7 (14)	2.5未満 (21)	2.7 (28)	
VZ-067-21 男性 5■ 8	3.7 (1)	4.6 (4)	5.8 (9)	4.7 (15)	3.1 (23)	3.8 (31)	
VZ-067-23 男性 7■ 8	9.9 (1)	23.9 (4)	10.8 (9)	14.1 (15)	12.8 (22)	9.2 (28)	
VZ-067-26 男性 3■ 8	2.9 (1)	2.6 (4)	2.5未満 (7)	2.5未満 (13)	3.1 (19)	7.2 (30)	2.5未満(51)
VZ-067-31 男性 7■ 8	3.6 (1)	3.8 (4)	4.6 (9)	4.8 (15)	10.6 (23)	4.2 (29)	

併合解析報告書 (5.3.5.3-6) 表4-3から引用

*投与日数：最終投与日 - 初回投与日 + 1、()：治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、-：未実施

変動が大きい被験者：治療開始日の測定値が基準値内であり、その後の測定日のいずれかで基準値を上回った、又は治療開始日の測定値が基準値を上回り、その後の測定日のいずれかでより高値を示した被験者

表 2.7.4-63 フィブリン分解産物の変動が大きい被験者の一覧（VACV群）（続き）

被験者番号 性別・年齢・投与日数*	治療開始日	4日目	8日目	15日目	22日目	29日目	追跡調査 or 中止時
VZ-067-33 男性 3■ 8	2.5未満 (1)	7.0 (4)	2.5未満 (7)	2.7 (14)	2.6 (21)	2.5未満 (28)	
VZ-067-36 女性 4■ 8	2.5未満 (1)	3.2 (4)	3.4 (9)	6.5 (15)	2.8 (22)	2.9 (30)	
VZ-070-01 女性 6■ 8	5.1 (1)	5.5 (4)	4.9 (8)	4.6 (15)	4.9 (22)	5.7 (30)	
VZ-073-04 女性 7■ 8	3.9 (1)	4.4 (4)	5.0 (8)	6.1 (15)	-	-	4.6(21), 4.5(29)
VZ-075-04 女性 7■ 4	11.9 (1)	14.1 (4)	-	-	-	-	9.6(5), 8.8(29)
VZ-081-05 男性 6■ 3	4.7 (1)	-	-	-	-	-	5.1(3), 3.4(29)
VZ-091-05 女性 2■ 8	2.5未満 (1)	2.5未満 (4)	48.2 (7)	2.5未満 (14)	2.5未満 (21)	2.5未満 (27)	

併合解析報告書（5.3.5.3-6）表4-3から引用

*投与日数：最終投与日 - 初回投与日 + 1、（）：治療開始日を1日目として、検査日までの日数を算出、-：未実施

変動が大きい被験者：治療開始日の測定値が基準値内であり、その後の測定日のいずれかで基準値を上回った、又は治療開始日の測定値が基準値を上回り、その後の測定日のいずれかでより高値を示した被験者

2.7.4.7.3 特別な患者集団及び状況下における有害事象の発生状況

表 2.7.4-64 带状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（年齢区分別）

[SOC]	PT	年齢	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
			400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団		65 歳未満	221	238	51	234	221	238	51	234
		65 歳以上	96	94	24	88	96	94	24	88
有害事象発現		65 歳未満	102 (46.2)	109 (45.8)	27 (52.9)	115 (49.1)	29 (13.1)	26 (10.9)	14 (27.5)	31 (13.2)
		65 歳以上	53 (55.2)	50 (53.2)	18 (75.0)	41 (46.6)	17 (17.7)	21 (22.3)	8 (33.3)	15 (17.0)
[血液およびリンパ系障害]		65歳未満	-	1 (0.4)	2 (3.9)	2 (0.9)	-	-	1 (2.0)	-
		65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
貧血		65歳未満	-	-	2 (3.9)	1 (0.4)	-	-	1 (2.0)	-
		65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
リンパ節炎		65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
		65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
リンパ節症		65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
		65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
[心臓障害]		65歳未満	-	2 (0.8)	-	-	-	-	-	-
		65歳以上	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	1 (1.1)
狭心症		65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
		65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
心房細動		65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		65歳以上	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	1 (1.1)
動悸		65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
		65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-2及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-5より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-64 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（年齢区分別）（続き）

[SOC] PT	年齢	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	221	238	51	234	221	238	51	234
	65 歳以上	96	94	24	88	96	94	24	88
[耳および迷路障害]	65歳未満	1 (0.5)	3 (1.3)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	-	1 (1.1)	-	-	-	1 (1.1)
難聴	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
耳鳴	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
頭位性回転性めまい	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	-	-	-	-	-	-
耳不快感	65歳未満	-	2 (0.8)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	1 (1.1)
耳管狭窄	65歳未満	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
[眼障害]	65歳未満	2 (0.9)	7 (2.9)	-	4 (1.7)	-	-	-	1 (0.4)
	65歳以上	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (4.2)	1 (1.1)	-	-	-	-
眼精疲労	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
霰粒腫	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
結膜出血	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-64 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（年齢区分別）（続き）

[SOC] PT	年齢	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	221	238	51	234	221	238	51	234
	65 歳以上	96	94	24	88	96	94	24	88
アレルギー性結膜炎	65歳未満	1 (0.5)	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	-	-	-	-	-	-
角膜びらん	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	-
眼痛	65歳未満	-	1 (0.4)	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
眼瞼浮腫	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
虹彩炎	65歳未満	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
角膜炎	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	-	-	-	-	-
点状角膜炎	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
睫毛乱生	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	1 (4.2)	-	-	-	-	-
霧視	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
硝子体浮遊物	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-64 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（年齢区分別）（続き）

[SOC] PT	年齢	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	221	238	51	234	221	238	51	234
	65 歳以上	96	94	24	88	96	94	24	88
[胃腸障害]	65歳未満	10 (4.5)	12 (5.0)	4 (7.8)	14 (6.0)	1 (0.5)	2 (0.8)	2 (3.9)	6 (2.6)
	65歳以上	9 (9.4)	10 (10.6)	3 (12.5)	5 (5.7)	2 (2.1)	5 (5.3)	1 (4.2)	1 (1.1)
腹部不快感	65歳未満	2 (0.9)	1 (0.4)	-	2 (0.9)	-	-	-	1 (0.4)
	65歳以上	-	2 (2.1)	-	1 (1.1)	-	2 (2.1)	-	1 (1.1)
腹痛	65歳未満	-	2 (0.8)	-	3 (1.3)	-	-	-	2 (0.9)
	65歳以上	-	1 (1.1)	1 (4.2)	-	-	-	-	-
下腹部痛	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	-	-	1 (1.1)	-	-
上腹部痛	65歳未満	-	2 (0.8)	-	1 (0.4)	-	1 (0.4)	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	-	-	-	-	-
アフタ性潰瘍	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
口唇炎	65歳未満	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
便秘	65歳未満	-	1 (0.4)	1 (2.0)	1 (0.4)	-	-	1 (2.0)	-
	65歳以上	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (8.3)	-	-	1 (1.1)	-	-
下痢	65歳未満	1 (0.5)	-	3 (5.9)	6 (2.6)	-	-	1 (2.0)	3 (1.3)
	65歳以上	2 (2.1)	2 (2.1)	-	2 (2.3)	1 (1.0)	-	-	-
口内乾燥	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-64 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（年齢区分別）（続き）

[SOC] PT	年齢	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	221	238	51	234	221	238	51	234
	65 歳以上	96	94	24	88	96	94	24	88
十二指腸潰瘍	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
消化不良	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	1 (4.2)	-	-	-	-	-
放屁	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	1 (4.2)	-	-	-	1 (4.2)	-
胃炎	65歳未満	-	1 (0.4)	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	2 (2.1)	1 (1.1)	-	-	1 (1.0)	-	-	-
胃食道逆流性疾患	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
歯肉出血	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
悪心	65歳未満	1 (0.5)	2 (0.8)	1 (2.0)	-	1 (0.5)	1 (0.4)	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	1 (1.1)	-	1 (1.1)	-	-
歯の知覚過敏	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	-	-	-	-	-
口内炎	65歳未満	6 (2.7)	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	-	1 (1.1)	-	-	-	-
嘔吐	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)	-	-
	65歳以上	2 (2.1)	-	-	1 (1.1)	-	-	-	-

表 2.7.4-64 带状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（年齢区分別）（続き）

[SOC] PT	年齢	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	221	238	51	234	221	238	51	234
	65 歳以上	96	94	24	88	96	94	24	88
大腸ポリープ	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	-	-	-	-	-	-
[一般・全身障害および投与部位の状態]	65歳未満	1 (0.5)	3 (1.3)	3 (5.9)	3 (1.3)	-	2 (0.8)	2 (3.9)	-
	65歳以上	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (4.2)	2 (2.3)	-	-	1 (4.2)	-
無力症	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
胸痛	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	-
異常感	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	-	-	-	-	-
倦怠感	65歳未満	-	1 (0.4)	1 (2.0)	-	-	1 (0.4)	1 (2.0)	-
	65歳以上	-	-	1 (4.2)	-	-	-	1 (4.2)	-
末梢性浮腫	65歳未満	-	-	1 (2.0)	1 (0.4)	-	-	1 (2.0)	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
疼痛	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	-
発熱	65歳未満	-	1 (0.4)	2 (3.9)	1 (0.4)	-	-	1 (2.0)	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	-	-	-	-	-
口渇	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-64 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（年齢区分別）（続き）

[SOC] PT	年齢	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	221	238	51	234	221	238	51	234
	65 歳以上	96	94	24	88	96	94	24	88
末梢腫脹	65歳未満	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
非心臓性胸痛	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	-	-	-	-	-	-
[肝胆道系障害]	65歳未満	1 (0.5)	-	-	1 (0.4)	1 (0.5)	-	-	1 (0.4)
	65歳以上	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	1 (1.1)
肝機能異常	65歳未満	1 (0.5)	-	-	1 (0.4)	1 (0.5)	-	-	1 (0.4)
	65歳以上	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	1 (1.1)
[免疫系障害]	65歳未満	1 (0.5)	1 (0.4)	-	3 (1.3)	1 (0.5)	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
薬物過敏症	65歳未満	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
季節性アレルギー	65歳未満	-	1 (0.4)	-	3 (1.3)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
[感染症および寄生虫症]	65歳未満	31 (14.0)	34 (14.3)	4 (7.8)	38 (16.2)	1 (0.5)	1 (0.4)	-	-
	65歳以上	16 (16.7)	12 (12.8)	4 (16.7)	8 (9.1)	-	-	-	-
膿疱性ざ瘡	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
急性副鼻腔炎	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-2及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-5より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-64 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（年齢区分別）（続き）

[SOC] PT	年齢	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	221	238	51	234	221	238	51	234
	65 歳以上	96	94	24	88	96	94	24	88
虫垂炎	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	-	-	-	-	-	-
体部白癬	65歳未満	1 (0.5)	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
気管支炎	65歳未満	1 (0.5)	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	2 (2.1)	-	-	-	-	-	-	-
蜂巣炎	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
結膜炎	65歳未満	3 (1.4)	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	-	-	-	-	-
膀胱炎	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
毛包炎	65歳未満	-	4 (1.7)	-	5 (2.1)	-	-	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	2 (2.3)	-	-	-	-
せつ	65歳未満	1 (0.5)	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	-	-	-	-	-	-
胃腸炎	65歳未満	-	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.9)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
単純ヘルペス	65歳未満	1 (0.5)	-	-	2 (0.9)	-	-	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	1 (1.1)	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-2及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-5より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-64 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（年齢区分別）（続き）

[SOC] PT	年齢	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	221	238	51	234	221	238	51	234
	65 歳以上	96	94	24	88	96	94	24	88
麦粒腫	65歳未満	1 (0.5)	2 (0.8)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	-
伝染性単核症	65歳未満	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
インフルエンザ	65歳未満	3 (1.4)	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	-	-	-	-	-	-
爪カンジダ症	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
鼻前庭炎	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
鼻咽頭炎	65歳未満	16 (7.2)	18 (7.6)	3 (5.9)	18 (7.7)	-	1 (0.4)	-	-
	65歳以上	8 (8.3)	7 (7.4)	3 (12.5)	4 (4.5)	-	-	-	-
外耳炎	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
歯冠周囲炎	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
歯周炎	65歳未満	1 (0.5)	1 (0.4)	-	-	1 (0.5)	-	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	-	-	-	-	-
咽頭炎	65歳未満	-	1 (0.4)	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-64 带状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（年齢区分別）（続き）

[SOC] PT	年齢	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	221	238	51	234	221	238	51	234
	65 歳以上	96	94	24	88	96	94	24	88
歯髄炎	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	-	-	-	-	-	-
鼻炎	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	1 (4.2)	-	-	-	-	-
皮膚感染	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	-	-	-	-	-	-
須毛瘡	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
足部白癬	65歳未満	1 (0.5)	1 (0.4)	-	2 (0.9)	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	2 (2.1)	-	-	-	-	-	-
扁桃炎	65歳未満	1 (0.5)	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
歯膿瘍	65歳未満	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
上気道感染	65歳未満	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	-
膣感染	65歳未満	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	-	-	-	-	-	-
ウイルス性発疹	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-2及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-5より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-64 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（年齢区分別）（続き）

[SOC] PT	年齢	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	221	238	51	234	221	238	51	234
	65 歳以上	96	94	24	88	96	94	24	88
白癬感染	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	-	-	-	-	-	-
腹部膿瘍	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
細菌性耳感染	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
口腔ヘルペス	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
感染性皮膚嚢腫	65歳未満	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
[傷害、中毒および処置合併症]	65歳未満	2 (0.9)	4 (1.7)	-	5 (2.1)	-	-	-	-
	65歳以上	2 (2.1)	3 (3.2)	2 (8.3)	4 (4.5)	-	-	-	-
節足動物刺傷	65歳未満	-	2 (0.8)	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (4.2)	1 (1.1)	-	-	-	-
咬刺傷	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
腱断裂	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
外傷性血腫	65歳未満	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-64 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（年齢区分別）（続き）

[SOC] PT	年齢	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	221	238	51	234	221	238	51	234
	65 歳以上	96	94	24	88	96	94	24	88
擦過傷	65歳未満	-	2 (0.8)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	-
挫傷	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	-
創傷	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	1 (4.2)	-	-	-	-	-
熱傷	65歳未満	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	1 (1.1)	-	-	-	-
歯牙破折	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	-	-	-	-	-
口腔熱傷	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
[臨床検査]	65歳未満	43 (19.5)	42 (17.6)	17 (33.3)	48 (20.5)	26 (11.8)	18 (7.6)	12 (23.5)	22 (9.4)
	65歳以上	26 (27.1)	24 (25.5)	10 (41.7)	18 (20.5)	14 (14.6)	17 (18.1)	6 (25.0)	9 (10.2)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長*	65歳未満	1 (0.6)	-	-	1 (0.6)	-	-	-	1 (0.6)
	65歳以上	-	1 (1.4)	-	-	-	-	-	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	65歳未満	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (2.0)	1 (0.4)
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	2 (2.3)	-	1 (1.1)	-	2 (2.3)

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-2及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-5より改変

MedDRA/J 18.1

*第III相試験（J01試験）のみ測定、解析対象は400 mg群：249例（65歳未満：180例、65歳以上：69例）、200 mg：252例（65歳未満：182例、65歳以上：70例）
VACV群：249例（65歳未満：181例、65歳以上：68例）

表 2.7.4-64 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（年齢区分別）（続き）

[SOC] PT	年齢	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	221	238	51	234	221	238	51	234
	65 歳以上	96	94	24	88	96	94	24	88
アミラーゼ増加	65歳未満	-	2 (0.8)	2 (3.9)	2 (0.9)	-	-	2 (3.9)	1 (0.4)
	65歳以上	1 (1.0)	2 (2.1)	-	2 (2.3)	1 (1.0)	2 (2.1)	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	-	-	-	-	-	-
好塩基球数増加	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	-	-	1 (1.0)	-	-	-
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	65歳未満	13 (5.9)	7 (2.9)	-	5 (2.1)	6 (2.7)	2 (0.8)	-	1 (0.4)
	65歳以上	6 (6.3)	7 (7.4)	2 (8.3)	5 (5.7)	3 (3.1)	5 (5.3)	1 (4.2)	3 (3.4)
抱合ビリルビン増加	65歳未満	1 (0.5)	1 (0.4)	-	-	1 (0.5)	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
血中アルブミン減少	65歳未満	-	-	1 (2.0)	-	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	-	-	-	-	-	-
血中ビリルビン増加	65歳未満	1 (0.5)	2 (0.8)	-	-	1 (0.5)	1 (0.4)	-	-
	65歳以上	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	1 (1.1)
血中クロール減少	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	-	-	1 (1.0)	-	-	-
血中コレステロール増加	65歳未満	-	1 (0.4)	1 (2.0)	2 (0.9)	-	-	-	-
	65歳以上	2 (2.1)	1 (1.1)	-	-	-	1 (1.1)	-	-
血中クレアチニン増加	65歳未満	-	-	1 (2.0)	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	1 (4.2)	2 (2.3)	-	-	1 (4.2)	2 (2.3)

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-2及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-5より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-64 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（年齢区分別）（続き）

[SOC] PT	年齢	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	221	238	51	234	221	238	51	234
	65 歳以上	96	94	24	88	96	94	24	88
血中乳酸脱水素酵素増加	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	1 (4.2)	-	-	-	-	-
血中カリウム減少	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	2 (2.3)	-	-	-	1 (1.1)
血中カリウム増加	65歳未満	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (3.9)	1 (0.4)	-	1 (0.4)	1 (2.0)	-
	65歳以上	-	-	1 (4.2)	-	-	-	1 (4.2)	-
拡張期血圧低下	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
血圧上昇	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	1 (4.2)	-	1 (1.0)	-	-	-
収縮期血圧上昇	65歳未満	1 (0.5)	-	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)
	65歳以上	1 (1.0)	-	-	-	-	-	-	-
血中尿素増加	65歳未満	1 (0.5)	-	1 (2.0)	-	1 (0.5)	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (4.2)	1 (1.1)	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (4.2)	1 (1.1)
血中尿酸増加	65歳未満	1 (0.5)	3 (1.3)	2 (3.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (2.0)	-
	65歳以上	2 (2.1)	-	1 (4.2)	-	1 (1.0)	-	1 (4.2)	-
白血球百分率数異常	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-2及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-5より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-64 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（年齢区分別）（続き）

[SOC] PT	年齢	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	221	238	51	234	221	238	51	234
	65 歳以上	96	94	24	88	96	94	24	88
心電図QT延長*	65歳未満	3 (1.7)	2 (1.1)	-	1 (0.6)	3 (1.7)	2 (1.1)	-	1 (0.6)
	65歳以上	1 (1.4)	1 (1.4)	-	-	1 (1.4)	1 (1.4)	-	-
心電図ST部分上昇*	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.4)	-	-	-	1 (1.4)	-	-	-
好酸球数増加	65歳未満	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (3.9)	-	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (2.0)	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
フィブリン分解産物増加*	65歳未満	9 (5.0)	5 (2.7)	-	7 (3.9)	5 (2.8)	3 (1.6)	-	5 (2.8)
	65歳以上	-	2 (2.9)	-	3 (4.4)	-	1 (1.4)	-	1 (1.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	65歳未満	-	2 (0.8)	2 (3.9)	2 (0.9)	-	1 (0.4)	1 (2.0)	-
	65歳以上	-	2 (2.1)	-	2 (2.3)	-	1 (1.1)	-	1 (1.1)
尿中ブドウ糖陽性	65歳未満	2 (0.9)	1 (0.4)	-	7 (3.0)	1 (0.5)	-	-	2 (0.9)
	65歳以上	3 (3.1)	4 (4.3)	1 (4.2)	2 (2.3)	1 (1.0)	3 (3.2)	1 (4.2)	-
ヘマトクリット減少	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	1 (4.2)	-	-	1 (1.1)	1 (4.2)	-
ヘモグロビン減少	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	1 (4.2)	-	-	1 (1.1)	1 (4.2)	-
心拍数増加	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-2及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-5より改変

MedDRA/J 18.1

*第III相試験（J01試験）のみ測定、解析対象は400 mg群：249例（65歳未満：180例、65歳以上：69例）、200 mg：252例（65歳未満：182例、65歳以上：70例）
VACV群：249例（65歳未満：181例、65歳以上：68例）

表 2.7.4-64 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（年齢区分別）（続き）

[SOC] PT	年齢	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	221	238	51	234	221	238	51	234
	65 歳以上	96	94	24	88	96	94	24	88
眼圧上昇	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
肝機能検査異常	65歳未満	1 (0.5)	2 (0.8)	-	3 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.4)	-	3 (1.3)
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
リンパ球数減少	65歳未満	-	-	1 (2.0)	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
リンパ球数増加	65歳未満	1 (0.5)	-	1 (2.0)	-	1 (0.5)	-	1 (2.0)	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
単球数増加	65歳未満	-	-	1 (2.0)	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球数減少	65歳未満	-	-	2 (3.9)	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
総蛋白減少	65歳未満	-	-	1 (2.0)	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	-	-	1 (1.1)	-	-
赤血球数減少	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	1 (4.2)	-	1 (1.0)	-	1 (4.2)	-
白血球数減少	65歳未満	-	3 (1.3)	-	1 (0.4)	-	1 (0.4)	-	1 (0.4)
	65歳以上	2 (2.1)	-	-	1 (1.1)	1 (1.0)	-	-	-
白血球数増加	65歳未満	3 (1.4)	3 (1.3)	1 (2.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	-	1 (2.0)	-
	65歳以上	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (4.2)	1 (1.1)	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-2及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-5より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-64 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（年齢区分別）（続き）

[SOC] PT	年齢	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	221	238	51	234	221	238	51	234
	65 歳以上	96	94	24	88	96	94	24	88
血小板数増加	65歳未満	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (2.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (2.0)	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	-	-	1 (1.1)	-	-
尿中蛋白陽性	65歳未満	5 (2.3)	1 (0.4)	-	2 (0.9)	-	-	-	1 (0.4)
	65歳以上	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (4.2)	3 (3.4)	1 (1.0)	1 (1.1)	-	2 (2.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	65歳未満	4 (1.8)	-	4 (7.8)	-	3 (1.4)	-	4 (7.8)	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
肝酵素上昇	65歳未満	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
握力低下	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	-	-	-	-	-	-
α1ミクログロブリン	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	-	-	1 (1.1)	-	-
α1ミクログロブリン増加	65歳未満	10 (4.5)	9 (3.8)	1 (2.0)	10 (4.3)	3 (1.4)	5 (2.1)	1 (2.0)	3 (1.3)
	65歳以上	5 (5.2)	7 (7.4)	2 (8.3)	5 (5.7)	3 (3.1)	4 (4.3)	-	3 (3.4)
[代謝および栄養障害]	65歳未満	-	2 (0.8)	-	-	-	1 (0.4)	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (4.2)	1 (1.1)	-	-	-	-
脱水	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
食欲減退	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (4.2)	-	-	-	-	-

表 2.7.4-64 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（年齢区分別）（続き）

[SOC] PT	年齢	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	221	238	51	234	221	238	51	234
	65 歳以上	96	94	24	88	96	94	24	88
高アミラーゼ血症	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	-
[筋骨格系および結合組織障害]	65歳未満	5 (2.3)	5 (2.1)	-	3 (1.3)	-	1 (0.4)	-	-
	65歳以上	6 (6.3)	3 (3.2)	1 (4.2)	2 (2.3)	-	-	-	-
関節痛	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	-	-	-	-	-
関節炎	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
背部痛	65歳未満	2 (0.9)	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	3 (3.1)	-	1 (4.2)	1 (1.1)	-	-	-	-
腰部脊柱管狭窄症	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
筋骨格痛	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	2 (2.1)	-	1 (4.2)	-	-	-	-	-
四肢痛	65歳未満	-	1 (0.4)	-	1 (0.4)	-	1 (0.4)	-	-
	65歳以上	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	-
関節周囲炎	65歳未満	-	1 (0.4)	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
変形性脊椎症	65歳未満	2 (0.9)	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-64 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（年齢区分別）（続き）

[SOC] PT	年齢	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	221	238	51	234	221	238	51	234
	65 歳以上	96	94	24	88	96	94	24	88
腱炎	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	-	-	-	-	-
腱鞘炎	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	-	-	-	-	-	-
椎間板突出	65歳未満	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
靱帯痛	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	-	-	-	-	-
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	65歳未満	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (2.0)	3 (1.3)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	1 (4.2)	-	-	-	-	-
胃癌	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	1 (4.2)	-	-	-	-	-
皮膚乳頭腫	65歳未満	1 (0.5)	1 (0.4)	-	2 (0.9)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
子宮癌	65歳未満	-	-	1 (2.0)	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
肺の悪性新生物	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-64 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（年齢区分別）（続き）

[SOC] PT	年齢	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	221	238	51	234	221	238	51	234
	65 歳以上	96	94	24	88	96	94	24	88
[神経系障害]	65歳未満	5 (2.3)	12 (5.0)	1 (2.0)	9 (3.8)	-	2 (0.8)	-	3 (1.3)
	65歳以上	3 (3.1)	2 (2.1)	1 (4.2)	6 (6.8)	-	1 (1.1)	-	2 (2.3)
意識レベルの低下	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	-
浮動性めまい	65歳未満	1 (0.5)	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	2 (2.1)	-	-	-	-	-	-	-
味覚異常	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
脳症	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	1 (1.1)
頭痛	65歳未満	2 (0.9)	8 (3.4)	1 (2.0)	7 (3.0)	-	-	-	2 (0.9)
	65歳以上	-	2 (2.1)	-	3 (3.4)	-	1 (1.1)	-	1 (1.1)
片麻痺	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	-
意識消失	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	-
神経痛	65歳未満	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	-
傾眠	65歳未満	1 (0.5)	1 (0.4)	-	1 (0.4)	-	1 (0.4)	-	1 (0.4)
	65歳以上	1 (1.0)	-	1 (4.2)	1 (1.1)	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-2及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-5より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-64 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（年齢区分別）（続き）

[SOC] PT	年齢	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	221	238	51	234	221	238	51	234
	65 歳以上	96	94	24	88	96	94	24	88
肋間神経痛	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
第7脳神経麻痺	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
塞栓性脳梗塞	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	-
[精神障害]	65歳未満	1 (0.5)	1 (0.4)	-	2 (0.9)	-	-	-	-
	65歳以上	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (4.2)	1 (1.1)	-	-	-	-
不安	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	-	-	-	-	-	-
不眠症	65歳未満	1 (0.5)	-	-	2 (0.9)	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (4.2)	1 (1.1)	-	-	-	-
神経症	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
[腎および尿路障害]	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	1 (1.1)	-	-	-	-
排尿困難	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
失禁	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	-

表 2.7.4-64 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（年齢区分別）（続き）

[SOC] PT	年齢	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	221	238	51	234	221	238	51	234
	65 歳以上	96	94	24	88	96	94	24	88
尿閉	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	-	-	-	-	-
[生殖系および乳房障害]	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	-	-	-	-	-	-
外陰膺そう痒症	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	-	-	-	-	-	-
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	65歳未満	5 (2.3)	5 (2.1)	-	6 (2.6)	-	-	-	-
	65歳以上	4 (4.2)	1 (1.1)	2 (8.3)	3 (3.4)	-	-	-	1 (1.1)
喘息	65歳未満	-	2 (0.8)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
咳嗽	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	3 (3.1)	-	-	1 (1.1)	-	-	-	-
呼吸困難	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
鼻出血	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	1 (1.1)
しゃっくり	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
アレルギー性鼻炎	65歳未満	1 (0.5)	1 (0.4)	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	2 (8.3)	-	-	-	-	-

表 2.7.4-64 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（年齢区分別）（続き）

[SOC] PT	年齢	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	221	238	51	234	221	238	51	234
	65 歳以上	96	94	24	88	96	94	24	88
鼻漏	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
上気道の炎症	65歳未満	4 (1.8)	-	-	4 (1.7)	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	-	1 (1.1)	-	-	-	-
喉頭不快感	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	-	-	-	-	-
喉頭の炎症	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
[皮膚および皮下組織障害]	65歳未満	19 (8.6)	19 (8.0)	5 (9.8)	23 (9.8)	-	-	-	1 (0.4)
	65歳以上	8 (8.3)	10 (10.6)	4 (16.7)	11 (12.5)	-	-	-	-
ざ瘡	65歳未満	1 (0.5)	-	-	4 (1.7)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚嚢腫	65歳未満	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	1 (1.1)	-	-	-	-
皮膚炎	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	-	-	-	-	-	-
アレルギー性皮膚炎	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
アトピー性皮膚炎	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-64 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（年齢区分別）（続き）

[SOC] PT	年齢	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	221	238	51	234	221	238	51	234
	65 歳以上	96	94	24	88	96	94	24	88
接触性皮膚炎	65歳未満	4 (1.8)	3 (1.3)	-	4 (1.7)	-	-	-	-
	65歳以上	6 (6.3)	3 (3.2)	-	3 (3.4)	-	-	-	-
薬疹	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
異汗性湿疹	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
湿疹	65歳未満	4 (1.8)	7 (2.9)	1 (2.0)	5 (2.1)	-	-	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	2 (2.3)	-	-	-	-
皮脂欠乏性湿疹	65歳未満	4 (1.8)	-	-	2 (0.9)	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	2 (2.1)	3 (12.5)	2 (2.3)	-	-	-	-
貨幣状湿疹	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	-	-	-	-	-
紅斑	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	-	-	-	-	-
多形紅斑	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
滴状乾癬	65歳未満	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
稗粒腫	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-2及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-5より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-64 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（年齢区分別）（続き）

[SOC] PT	年齢	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	221	238	51	234	221	238	51	234
	65 歳以上	96	94	24	88	96	94	24	88
汗疹	65歳未満	1 (0.5)	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	1 (4.2)	-	-	-	-	-
神経皮膚炎	65歳未満	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
掌蹠角皮症	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
痒疹	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
そう痒症	65歳未満	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	1 (4.2)	-	-	-	-	-
酒さ	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
脂漏性皮膚炎	65歳未満	-	2 (0.8)	1 (2.0)	2 (0.9)	-	-	-	-
	65歳以上	-	1 (1.1)	-	1 (1.1)	-	-	-	-
皮膚びらん	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	-
蕁麻疹	65歳未満	1 (0.5)	1 (0.4)	3 (5.9)	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	-	-	-	-	-	-
尋常性白斑	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	1 (4.2)	-	-	-	-	-

表 2.7.4-64 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（年齢区分別）（続き）

[SOC] PT	年齢	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	65 歳未満	221	238	51	234	221	238	51	234
	65 歳以上	96	94	24	88	96	94	24	88
乾皮症	65歳未満	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	-
爪床出血	65歳未満	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
皮脂欠乏症	65歳未満	1 (0.5)	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-
[血管障害]	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	3 (3.1)	-	-	1 (1.1)	1 (1.0)	-	-	-
大動脈解離	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	-
高血圧	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	2 (2.1)	-	-	-	1 (1.0)	-	-	-
起立性低血圧	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	1 (1.0)	-	-	-	-	-	-	-
末梢冷感	65歳未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	65歳以上	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-2及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-5より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-65 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（性別）

[SOC] PT	性別	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	男性	130	146	26	127	130	146	26	127
	女性	187	186	49	195	187	186	49	195
有害事象発現	男性	62 (47.7)	73 (50.0)	18 (69.2)	62 (48.8)	23 (17.7)	23 (15.8)	9 (34.6)	20 (15.7)
	女性	93 (49.7)	86 (46.2)	27 (55.1)	94 (48.2)	23 (12.3)	24 (12.9)	13 (26.5)	26 (13.3)
[血液およびリンパ系障害]	男性	-	-	1 (3.8)	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	1 (2.0)	2 (1.0)	-	-	1 (2.0)	-
貧血	男性	-	-	1 (3.8)	-	-	-	-	-
	女性	-	-	1 (2.0)	1 (0.5)	-	-	1 (2.0)	-
リンパ節炎	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
リンパ節症	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
[心臓障害]	男性	-	2 (1.4)	-	1 (0.8)	-	-	-	1 (0.8)
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
狭心症	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
心房細動	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	1 (0.8)
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
動悸	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
[耳および迷路障害]	男性	1 (0.8)	2 (1.4)	-	1 (0.8)	-	-	-	1 (0.8)
	女性	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-65 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（性別）（続き）

[SOC] PT	性別	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	男性	130	146	26	127	130	146	26	127
	女性	187	186	49	195	187	186	49	195
難聴	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
耳鳴	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
頭位性回転性めまい	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
耳不快感	男性	-	1 (0.7)	-	1 (0.8)	-	-	-	1 (0.8)
	女性	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
耳管狭窄	男性	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
[眼障害]	男性	2 (1.5)	5 (3.4)	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	3 (1.6)	1 (2.0)	4 (2.1)	-	-	-	1 (0.5)
眼精疲労	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
霰粒腫	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
結膜出血	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
アレルギー性結膜炎	男性	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-65 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（性別）（続き）

[SOC] PT	性別	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	男性	130	146	26	127	130	146	26	127
	女性	187	186	49	195	187	186	49	195
角膜びらん	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
眼痛	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
眼瞼浮腫	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
虹彩炎	男性	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
角膜炎	男性	-	2 (1.4)	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
点状角膜炎	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
睫毛乱生	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	1 (2.0)	-	-	-	-	-
霧視	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
硝子体浮遊物	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
[胃腸障害]	男性	8 (6.2)	6 (4.1)	2 (7.7)	9 (7.1)	2 (1.5)	2 (1.4)	1 (3.8)	3 (2.4)
	女性	11 (5.9)	16 (8.6)	5 (10.2)	10 (5.1)	1 (0.5)	5 (2.7)	2 (4.1)	4 (2.1)

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-1及び総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.2.2.1-1より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-65 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（性別）（続き）

[SOC] PT	性別	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	男性	130	146	26	127	130	146	26	127
	女性	187	186	49	195	187	186	49	195
腹部不快感	男性	1 (0.8)	1 (0.7)	-	-	-	1 (0.7)	-	-
	女性	1 (0.5)	2 (1.1)	-	3 (1.5)	-	1 (0.5)	-	2 (1.0)
腹痛	男性	-	-	-	2 (1.6)	-	-	-	1 (0.8)
	女性	-	3 (1.6)	1 (2.0)	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
下腹部痛	男性	-	2 (1.4)	-	-	-	1 (0.7)	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
上腹部痛	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	女性	-	2 (1.1)	-	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
アフタ性潰瘍	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
口唇炎	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
便秘	男性	-	-	1 (3.8)	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (4.1)	-	-	1 (0.5)	1 (2.0)	-
下痢	男性	2 (1.5)	-	1 (3.8)	5 (3.9)	-	-	1 (3.8)	2 (1.6)
	女性	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (4.1)	3 (1.5)	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)
口内乾燥	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
十二指腸潰瘍	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-65 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（性別）（続き）

[SOC] PT	性別	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	男性	130	146	26	127	130	146	26	127
	女性	187	186	49	195	187	186	49	195
消化不良	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	1 (2.0)	-	-	-	-	-
放屁	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	1 (2.0)	-	-	-	1 (2.0)	-
胃炎	男性	1 (0.8)	1 (0.7)	-	-	1 (0.8)	-	-	-
	女性	1 (0.5)	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-	-	-
胃食道逆流性疾患	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
歯肉出血	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
悪心	男性	1 (0.8)	-	-	1 (0.8)	1 (0.8)	-	-	-
	女性	-	3 (1.6)	1 (2.0)	-	-	2 (1.1)	-	-
歯の知覚過敏	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
口内炎	男性	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-
	女性	6 (3.2)	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-	-	-
嘔吐	男性	1 (0.8)	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)	-	-
大腸ポリープ	男性	1 (0.8)	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-65 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（性別）（続き）

[SOC] PT	性別	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	男性	130	146	26	127	130	146	26	127
	女性	187	186	49	195	187	186	49	195
[一般・全身障害および投与部位の状態]	男性	-	-	1 (3.8)	3 (2.4)	-	-	-	-
	女性	2 (1.1)	5 (2.7)	3 (6.1)	2 (1.0)	-	2 (1.1)	3 (6.1)	-
無力症	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
胸痛	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
異常感	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
倦怠感	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	2 (4.1)	-	-	1 (0.5)	2 (4.1)	-
末梢性浮腫	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	1 (2.0)	1 (0.5)	-	-	1 (2.0)	-
疼痛	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
発熱	男性	-	-	1 (3.8)	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	2 (1.1)	1 (2.0)	-	-	-	1 (2.0)	-
口渇	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)	-	-
末梢腫脹	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-65 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（性別）（続き）

[SOC] PT	性別	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	男性	130	146	26	127	130	146	26	127
	女性	187	186	49	195	187	186	49	195
非心臓性胸痛	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
[肝胆道系障害]	男性	1 (0.8)	-	-	2 (1.6)	1 (0.8)	-	-	2 (1.6)
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
肝機能異常	男性	1 (0.8)	-	-	2 (1.6)	1 (0.8)	-	-	2 (1.6)
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
[免疫系障害]	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	1 (0.5)	-	2 (1.0)	1 (0.5)	-	-	-
薬物過敏症	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-
季節性アレルギー	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	2 (1.0)	-	-	-	-
[感染症および寄生虫症]	男性	20 (15.4)	21 (14.4)	4 (15.4)	20 (15.7)	-	-	-	-
	女性	27 (14.4)	25 (13.4)	4 (8.2)	26 (13.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-
膿疱性ざ瘡	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
急性副鼻腔炎	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
虫垂炎	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-65 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（性別）（続き）

[SOC] PT	性別	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	男性	130	146	26	127	130	146	26	127
	女性	187	186	49	195	187	186	49	195
体部白癬	男性	1 (0.8)	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
気管支炎	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	女性	3 (1.6)	-	-	-	-	-	-	-
蜂巣炎	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
結膜炎	男性	3 (2.3)	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-	-	-
膀胱炎	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
毛包炎	男性	-	4 (2.7)	-	4 (3.1)	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	3 (1.5)	-	-	-	-
せつ	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	女性	2 (1.1)	-	-	-	-	-	-	-
胃腸炎	男性	-	1 (0.7)	1 (3.8)	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
単純ヘルペス	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	1 (0.5)	-	2 (1.0)	-	-	-	-
麦粒腫	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-	-	-

表 2.7.4-65 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（性別）（続き）

[SOC] PT	性別	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	男性	130	146	26	127	130	146	26	127
	女性	187	186	49	195	187	186	49	195
伝染性単核症	男性	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
インフルエンザ	男性	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-
	女性	3 (1.6)	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
爪カンジダ症	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
鼻前庭炎	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
鼻咽頭炎	男性	10 (7.7)	10 (6.8)	2 (7.7)	8 (6.3)	-	-	-	-
	女性	14 (7.5)	15 (8.1)	4 (8.2)	14 (7.2)	-	1 (0.5)	-	-
外耳炎	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
歯冠周囲炎	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
歯周炎	男性	-	2 (1.4)	-	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-
咽頭炎	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-	-	-
歯髄炎	男性	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-65 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（性別）（続き）

[SOC] PT	性別	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	男性	130	146	26	127	130	146	26	127
	女性	187	186	49	195	187	186	49	195
鼻炎	男性	-	-	1 (3.8)	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
皮膚感染	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
須毛瘡	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
足部白癬	男性	1 (0.8)	1 (0.7)	-	2 (1.6)	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	2 (1.1)	-	-	-	-	-	-
扁桃炎	男性	1 (0.8)	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
歯膿瘍	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-
上気道感染	男性	1 (0.8)	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
膣感染	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	2 (1.1)	-	-	-	-	-	-	-
ウイルス性発疹	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
白癬感染	男性	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-65 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（性別）（続き）

[SOC] PT	性別	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	男性	130	146	26	127	130	146	26	127
	女性	187	186	49	195	187	186	49	195
腹部膿瘍	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
細菌性耳感染	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
口腔ヘルペス	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
感染性皮膚嚢腫	男性	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
[傷害、中毒および処置合併症]	男性	2 (1.5)	3 (2.1)	1 (3.8)	4 (3.1)	-	-	-	-
	女性	2 (1.1)	4 (2.2)	1 (2.0)	5 (2.6)	-	-	-	-
節足動物刺傷	男性	1 (0.8)	2 (1.4)	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (2.0)	1 (0.5)	-	-	-	-
咬刺傷	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
腱断裂	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
外傷性血腫	男性	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
擦過傷	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	2 (1.1)	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-65 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（性別）（続き）

[SOC]	PT	性別	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
			400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団										
		男性	130	146	26	127	130	146	26	127
		女性	187	186	49	195	187	186	49	195
挫傷										
		男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
		女性	-	-	-	-	-	-	-	-
創傷										
		男性	-	-	1 (3.8)	-	-	-	-	-
		女性	-	-	-	-	-	-	-	-
熱傷										
		男性	-	-	-	-	-	-	-	-
		女性	1 (0.5)	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-	-	-
歯牙破折										
		男性	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
		女性	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
口腔熱傷										
		男性	-	-	-	-	-	-	-	-
		女性	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
[臨床検査]										
		男性	32 (24.6)	37 (25.3)	13 (50.0)	31 (24.4)	20 (15.4)	19 (13.0)	9 (34.6)	13 (10.2)
		女性	37 (19.8)	29 (15.6)	14 (28.6)	35 (17.9)	20 (10.7)	16 (8.6)	9 (18.4)	18 (9.2)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長*										
		男性	1 (1.0)	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-
		女性	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	1 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加										
		男性	-	1 (0.7)	1 (3.8)	3 (2.4)	-	1 (0.7)	1 (3.8)	2 (1.6)
		女性	1 (0.5)	1 (0.5)	-	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	-	1 (0.5)
アミラーゼ増加										
		男性	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (3.8)	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (3.8)	1 (0.8)
		女性	-	3 (1.6)	1 (2.0)	1 (0.5)	-	1 (0.5)	1 (2.0)	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-1及び総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.2.2.1-1より改変

MedDRA/J 18.1

*第III相試験（J01試験）のみ測定、解析対象は400 mg群：249例（男性：102例、女性：147例）、200 mg：252例（男性：115例、女性：137例）

VACV群：249例（男性：101例、女性：148例）

表 2.7.4-65 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（性別）（続き）

[SOC] PT	性別	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	男性	130	146	26	127	130	146	26	127
	女性	187	186	49	195	187	186	49	195
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	1 (0.7)	-	-
	女性	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
好塩基球数増加	男性	1 (0.8)	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	男性	8 (6.2)	10 (6.8)	2 (7.7)	7 (5.5)	5 (3.8)	5 (3.4)	1 (3.8)	3 (2.4)
	女性	11 (5.9)	4 (2.2)	-	3 (1.5)	4 (2.1)	2 (1.1)	-	1 (0.5)
抱合ビリルビン増加	男性	1 (0.8)	1 (0.7)	-	-	1 (0.8)	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
血中アルブミン減少	男性	1 (0.8)	-	1 (3.8)	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
血中ビリルビン増加	男性	1 (0.8)	2 (1.4)	-	-	1 (0.8)	1 (0.7)	-	-
	女性	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
血中クロール減少	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-
血中コレステロール増加	男性	-	-	1 (3.8)	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	2 (1.1)	2 (1.1)	-	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
血中クレアチニン増加	男性	-	-	1 (3.8)	2 (1.6)	-	-	-	1 (0.8)
	女性	-	-	1 (2.0)	1 (0.5)	-	-	1 (2.0)	1 (0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	男性	-	-	1 (3.8)	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-1及び総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.2.2.1-1より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-65 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（性別）（続き）

[SOC] PT	性別	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	男性	130	146	26	127	130	146	26	127
	女性	187	186	49	195	187	186	49	195
血中カリウム減少	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	2 (1.0)	-	-	-	1 (0.5)
血中カリウム増加	男性	-	1 (0.7)	1 (3.8)	1 (0.8)	-	1 (0.7)	1 (3.8)	-
	女性	1 (0.5)	-	2 (4.1)	-	-	-	1 (2.0)	-
拡張期血圧低下	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
血圧上昇	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	-	1 (2.0)	-	1 (0.5)	-	-	-
収縮期血圧上昇	男性	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
血中尿素増加	男性	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (7.7)	-	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (3.8)	-
	女性	1 (0.5)	1 (0.5)	-	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	-	1 (0.5)
血中尿酸増加	男性	2 (1.5)	3 (2.1)	3 (11.5)	2 (1.6)	2 (1.5)	1 (0.7)	2 (7.7)	-
	女性	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
白血球百分率数異常	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図QT延長*	男性	2 (2.0)	1 (0.9)	-	-	2 (2.0)	1 (0.9)	-	-
	女性	2 (1.4)	2 (1.5)	-	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.5)	-	1 (0.7)

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-1及び総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.2.2.1-1より改変

MedDRA/J 18.1

*第III相試験（J01試験）のみ測定、解析対象は400 mg群：249例（男性：102例、女性：147例）、200 mg：252例（男性：115例、女性：137例）

VACV群：249例（男性：101例、女性：148例）

表 2.7.4-65 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（性別）（続き）

[SOC] PT	性別	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	男性	130	146	26	127	130	146	26	127
	女性	187	186	49	195	187	186	49	195
心電図ST部分上昇*	男性	1 (1.0)	-	-	-	1 (1.0)	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
好酸球数増加	男性	1 (0.8)	1 (0.7)	-	-	1 (0.8)	1 (0.7)	-	-
	女性	-	-	2 (4.1)	-	-	-	1 (2.0)	-
フィブリン分解産物増加*	男性	6 (5.9)	2 (1.7)	-	5 (5.0)	2 (2.0)	1 (0.9)	-	2 (2.0)
	女性	3 (2.0)	5 (3.6)	-	5 (3.4)	3 (2.0)	3 (2.2)	-	4 (2.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	男性	-	1 (0.7)	1 (3.8)	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	3 (1.6)	1 (2.0)	3 (1.5)	-	2 (1.1)	1 (2.0)	1 (0.5)
尿中ブドウ糖陽性	男性	2 (1.5)	4 (2.7)	-	5 (3.9)	1 (0.8)	3 (2.1)	-	-
	女性	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (2.0)	4 (2.1)	1 (0.5)	-	1 (2.0)	2 (1.0)
ヘマトクリット減少	男性	-	1 (0.7)	1 (3.8)	-	-	1 (0.7)	1 (3.8)	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
ヘモグロビン減少	男性	-	1 (0.7)	1 (3.8)	-	-	1 (0.7)	1 (3.8)	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
心拍数増加	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)	-	-
眼圧上昇	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-1及び総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.2.2.1-1より改変

MedDRA/J 18.1

*第III相試験（J01試験）のみ測定、解析対象は400 mg群：249例（男性：102例、女性：147例）、200 mg：252例（男性：115例、女性：137例）

VACV群：249例（男性：101例、女性：148例）

表 2.7.4-65 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（性別）（続き）

[SOC] PT	性別	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	男性	130	146	26	127	130	146	26	127
	女性	187	186	49	195	187	186	49	195
肝機能検査異常	男性	-	2 (1.4)	-	1 (0.8)	-	1 (0.7)	-	1 (0.8)
	女性	1 (0.5)	-	-	2 (1.0)	1 (0.5)	-	-	2 (1.0)
リンパ球数減少	男性	-	-	1 (3.8)	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
リンパ球数増加	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	-	1 (2.0)	-	1 (0.5)	-	1 (2.0)	-
単球数増加	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	1 (2.0)	-	-	-	-	-
好中球数減少	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	2 (4.1)	-	-	-	-	-
総蛋白減少	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	1 (2.0)	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	1 (0.5)
赤血球数減少	男性	1 (0.8)	-	1 (3.8)	-	1 (0.8)	-	1 (3.8)	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
白血球数減少	男性	-	2 (1.4)	-	-	-	1 (0.7)	-	-
	女性	2 (1.1)	1 (0.5)	-	2 (1.0)	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)
白血球数増加	男性	3 (2.3)	5 (3.4)	1 (3.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	-	1 (3.8)	-
	女性	1 (0.5)	-	1 (2.0)	1 (0.5)	-	-	-	-
血小板数増加	男性	1 (0.8)	-	1 (3.8)	-	-	-	1 (3.8)	-
	女性	1 (0.5)	2 (1.1)	-	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-1及び総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.2.2.1-1より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-65 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（性別）（続き）

[SOC] PT	性別	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	男性	130	146	26	127	130	146	26	127
	女性	187	186	49	195	187	186	49	195
尿中蛋白陽性	男性	2 (1.5)	-	-	3 (2.4)	-	-	-	2 (1.6)
	女性	5 (2.7)	2 (1.1)	1 (2.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	-	1 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	男性	1 (0.8)	-	1 (3.8)	-	1 (0.8)	-	1 (3.8)	-
	女性	3 (1.6)	-	3 (6.1)	-	2 (1.1)	-	3 (6.1)	-
肝酵素上昇	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-
握力低下	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
α1ミクログロブリン	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)	-	-
α1ミクログロブリン増加	男性	9 (6.9)	12 (8.2)	1 (3.8)	9 (7.1)	3 (2.3)	7 (4.8)	-	5 (3.9)
	女性	6 (3.2)	4 (2.2)	2 (4.1)	6 (3.1)	3 (1.6)	2 (1.1)	1 (2.0)	1 (0.5)
[代謝および栄養障害]	男性	1 (0.8)	1 (0.7)	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	3 (1.6)	1 (2.0)	-	-	1 (0.5)	-	-
脱水	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
食欲減退	男性	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	3 (1.6)	1 (2.0)	-	-	1 (0.5)	-	-
高アミラーゼ血症	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-1及び総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.2.2.1-1より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-65 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（性別）（続き）

[SOC] PT	性別	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	男性	130	146	26	127	130	146	26	127
	女性	187	186	49	195	187	186	49	195
[筋骨格系および結合組織障害]	男性	4 (3.1)	4 (2.7)	-	3 (2.4)	-	1 (0.7)	-	-
	女性	7 (3.7)	4 (2.2)	1 (2.0)	2 (1.0)	-	-	-	-
関節痛	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
関節炎	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
背部痛	男性	2 (1.5)	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	3 (1.6)	-	1 (2.0)	1 (0.5)	-	-	-	-
腰部脊柱管狭窄症	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
筋骨格痛	男性	2 (1.5)	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	1 (2.0)	-	-	-	-	-
四肢痛	男性	-	1 (0.7)	-	1 (0.8)	-	1 (0.7)	-	-
	女性	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
関節周囲炎	男性	-	1 (0.7)	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
変形性脊椎症	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	2 (1.1)	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
腱炎	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-65 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（性別）（続き）

[SOC] PT	性別	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	男性	130	146	26	127	130	146	26	127
	女性	187	186	49	195	187	186	49	195
腱鞘炎	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
椎間板突出	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
靱帯痛	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	男性	1 (0.8)	-	1 (3.8)	2 (1.6)	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	1 (2.0)	1 (0.5)	-	-	-	-
胃癌	男性	-	-	1 (3.8)	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚乳頭腫	男性	1 (0.8)	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-	-	-
子宮癌	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	1 (2.0)	-	-	-	-	-
肺の悪性新生物	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
[神経系障害]	男性	3 (2.3)	6 (4.1)	-	7 (5.5)	-	2 (1.4)	-	3 (2.4)
	女性	5 (2.7)	8 (4.3)	2 (4.1)	8 (4.1)	-	1 (0.5)	-	2 (1.0)
意識レベルの低下	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-65 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（性別）（続き）

[SOC] PT	性別	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	男性	130	146	26	127	130	146	26	127
	女性	187	186	49	195	187	186	49	195
浮動性めまい	男性	2 (1.5)	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
味覚異常	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	1 (0.7)	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
脳症	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	1 (0.8)
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
頭痛	男性	1 (0.8)	4 (2.7)	-	4 (3.1)	-	-	-	2 (1.6)
	女性	1 (0.5)	6 (3.2)	1 (2.0)	6 (3.1)	-	1 (0.5)	-	1 (0.5)
片麻痺	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
意識消失	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
神経痛	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
傾眠	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	1 (0.7)	-	-
	女性	2 (1.1)	-	1 (2.0)	2 (1.0)	-	-	-	1 (0.5)
肋間神経痛	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
第7脳神経麻痺	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-65 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（性別）（続き）

[SOC]	PT	性別	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
			400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団			130	146	26	127	130	146	26	127
			187	186	49	195	187	186	49	195
塞栓性脳梗塞			-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
			-	-	-	-	-	-	-	-
[精神障害]			-	-	1 (3.8)	1 (0.8)	-	-	-	-
			3 (1.6)	2 (1.1)	-	2 (1.0)	-	-	-	-
不安			-	-	-	-	-	-	-	-
			1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
不眠症			-	-	1 (3.8)	1 (0.8)	-	-	-	-
			2 (1.1)	1 (0.5)	-	2 (1.0)	-	-	-	-
神経症			-	-	-	-	-	-	-	-
			-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
[腎および尿路障害]			-	-	-	2 (1.6)	-	-	-	-
			-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
排尿困難			-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
			-	-	-	-	-	-	-	-
失禁			-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
			-	-	-	-	-	-	-	-
尿閉			-	-	-	-	-	-	-	-
			-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
[生殖系および乳房障害]			-	-	-	-	-	-	-	-
			1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-65 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（性別）（続き）

[SOC] PT	性別	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	男性	130	146	26	127	130	146	26	127
	女性	187	186	49	195	187	186	49	195
外陰膣そう痒症	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	男性	2 (1.5)	4 (2.7)	-	3 (2.4)	-	-	-	-
	女性	7 (3.7)	2 (1.1)	2 (4.1)	6 (3.1)	-	-	-	1 (0.5)
喘息	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	2 (1.1)	-	-	-	-	-	-
咳嗽	男性	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-
	女性	2 (1.1)	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
呼吸困難	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
鼻出血	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
しゃっくり	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
アレルギー性鼻炎	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (4.1)	1 (0.5)	-	-	-	-
鼻漏	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
上気道の炎症	男性	1 (0.8)	-	-	2 (1.6)	-	-	-	-
	女性	4 (2.1)	-	-	3 (1.5)	-	-	-	-

表 2.7.4-65 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（性別）（続き）

[SOC] PT	性別	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	男性	130	146	26	127	130	146	26	127
	女性	187	186	49	195	187	186	49	195
喉頭不快感	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
喉頭の炎症	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
[皮膚および皮下組織障害]	男性	9 (6.9)	12 (8.2)	1 (3.8)	13 (10.2)	-	-	-	-
	女性	18 (9.6)	17 (9.1)	8 (16.3)	21 (10.8)	-	-	-	1 (0.5)
ざ瘡	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	-	-	3 (1.5)	-	-	-	-
皮膚嚢腫	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
皮膚炎	男性	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
アレルギー性皮膚炎	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
アトピー性皮膚炎	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
接触性皮膚炎	男性	6 (4.6)	3 (2.1)	-	2 (1.6)	-	-	-	-
	女性	4 (2.1)	3 (1.6)	-	5 (2.6)	-	-	-	-
薬疹	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)

表 2.7.4-65 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（性別）（続き）

[SOC] PT	性別	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	男性	130	146	26	127	130	146	26	127
	女性	187	186	49	195	187	186	49	195
異汗性湿疹	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
湿疹	男性	1 (0.8)	3 (2.1)	-	5 (3.9)	-	-	-	-
	女性	3 (1.6)	5 (2.7)	1 (2.0)	2 (1.0)	-	-	-	-
皮脂欠乏性湿疹	男性	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (3.8)	2 (1.6)	-	-	-	-
	女性	4 (2.1)	1 (0.5)	2 (4.1)	2 (1.0)	-	-	-	-
貨幣状湿疹	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
紅斑	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
多形紅斑	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
滴状乾癬	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
稗粒腫	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
汗疹	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (2.0)	-	-	-	-	-
神経皮膚炎	男性	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-65 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（性別）（続き）

[SOC] PT	性別	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	男性	130	146	26	127	130	146	26	127
	女性	187	186	49	195	187	186	49	195
掌蹠角皮症	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
痒疹	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
そう痒症	男性	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	1 (2.0)	-	-	-	-	-
酒さ	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
脂漏性皮膚炎	男性	-	2 (1.4)	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	1 (0.5)	1 (2.0)	2 (1.0)	-	-	-	-
皮膚びらん	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
蕁麻疹	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (6.1)	1 (0.5)	-	-	-	-
尋常性白斑	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	-	-	1 (2.0)	-	-	-	-	-
乾皮症	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
爪床出血	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-65 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（性別）（続き）

[SOC] PT	性別	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	男性	130	146	26	127	130	146	26	127
	女性	187	186	49	195	187	186	49	195
皮脂欠乏症	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
[血管障害]	男性	2 (1.5)	-	-	1 (0.8)	1 (0.8)	-	-	-
	女性	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
大動脈解離	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
高血圧	男性	2 (1.5)	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-
起立性低血圧	男性	-	-	-	-	-	-	-	-
	女性	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
末梢冷感	男性	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
	女性	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-1及び総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.2.2.1-1より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-66 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（体重区分別）

[SOC]	PT	体重	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
			400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団		59.2 kg未満	181	181	44	170	181	181	44	170
		59.2 kg以上	136	151	31	152	136	151	31	152
有害事象発現		59.2 kg未満	84 (46.4)	91 (50.3)	23 (52.3)	80 (47.1)	23 (12.7)	28 (15.5)	11 (25.0)	21 (12.4)
		59.2 kg以上	71 (52.2)	68 (45.0)	22 (71.0)	76 (50.0)	23 (16.9)	19 (12.6)	11 (35.5)	25 (16.4)
[血液およびリンパ系障害]		59.2kg未満	-	1 (0.6)	1 (2.3)	1 (0.6)	-	-	1 (2.3)	-
		59.2kg以上	-	-	1 (3.2)	1 (0.7)	-	-	-	-
貧血		59.2kg未満	-	-	1 (2.3)	-	-	-	1 (2.3)	-
		59.2kg以上	-	-	1 (3.2)	1 (0.7)	-	-	-	-
リンパ節炎		59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
リンパ節症		59.2kg未満	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
[心臓障害]		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	2 (1.3)	-	1 (0.7)	-	-	-	1 (0.7)
狭心症		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
心房細動		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	1 (0.7)
動悸		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
[耳および迷路障害]		59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	1 (0.7)	3 (2.0)	-	1 (0.7)	-	-	-	1 (0.7)

表 2.7.4-66 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（体重区分別）（続き）

[SOC]	PT	体重	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
			400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団		59.2 kg未満	181	181	44	170	181	181	44	170
		59.2 kg以上	136	151	31	152	136	151	31	152
難聴		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
耳鳴		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
頭位性回転性めまい		59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
耳不快感		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	2 (1.3)	-	1 (0.7)	-	-	-	1 (0.7)
耳管狭窄		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-	-
[眼障害]		59.2kg未満	3 (1.7)	2 (1.1)	1 (2.3)	4 (2.4)	-	-	-	1 (0.6)
		59.2kg以上	-	6 (4.0)	-	1 (0.7)	-	-	-	-
眼精疲労		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
霰粒腫		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
結膜出血		59.2kg未満	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
アレルギー性結膜炎		59.2kg未満	2 (1.1)	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-66 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（体重区分別）（続き）

[SOC] PT	体重	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	59.2 kg未満	181	181	44	170	181	181	44	170
	59.2 kg以上	136	151	31	152	136	151	31	152
角膜びらん	59.2kg未満	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
眼痛	59.2kg未満	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
眼瞼浮腫	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
虹彩炎	59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
角膜炎	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	2 (1.3)	-	-	-	-	-	-
点状角膜炎	59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
睫毛乱生	59.2kg未満	-	-	1 (2.3)	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
霧視	59.2kg未満	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	1 (0.6)
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
硝子体浮遊物	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
[胃腸障害]	59.2kg未満	14 (7.7)	15 (8.3)	4 (9.1)	9 (5.3)	1 (0.6)	6 (3.3)	2 (4.5)	3 (1.8)
	59.2kg以上	5 (3.7)	7 (4.6)	3 (9.7)	10 (6.6)	2 (1.5)	1 (0.7)	1 (3.2)	4 (2.6)

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-3及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-1より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-66 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（体重区分別）（続き）

[SOC] PT	体重	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	59.2 kg未満	181	181	44	170	181	181	44	170
	59.2 kg以上	136	151	31	152	136	151	31	152
腹部不快感	59.2kg未満	1 (0.6)	2 (1.1)	-	2 (1.2)	-	1 (0.6)	-	1 (0.6)
	59.2kg以上	1 (0.7)	1 (0.7)	-	1 (0.7)	-	1 (0.7)	-	1 (0.7)
腹痛	59.2kg未満	-	3 (1.7)	1 (2.3)	1 (0.6)	-	-	-	1 (0.6)
	59.2kg以上	-	-	-	2 (1.3)	-	-	-	1 (0.7)
下腹部痛	59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	1 (0.6)	-	-
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
上腹部痛	59.2kg未満	-	2 (1.1)	-	-	-	1 (0.6)	-	-
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	1 (0.7)	-	-	-	-
アフタ性潰瘍	59.2kg未満	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
口唇炎	59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
便秘	59.2kg未満	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (2.3)	1 (0.6)	-	1 (0.6)	1 (2.3)	-
	59.2kg以上	-	-	2 (6.5)	-	-	-	-	-
下痢	59.2kg未満	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (4.5)	4 (2.4)	1 (0.6)	-	-	1 (0.6)
	59.2kg以上	1 (0.7)	-	1 (3.2)	4 (2.6)	-	-	1 (3.2)	2 (1.3)
口内乾燥	59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
十二指腸潰瘍	59.2kg未満	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-3及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-1より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-66 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（体重区分別）（続き）

[SOC] PT	体重	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	59.2 kg未満	181	181	44	170	181	181	44	170
	59.2 kg以上	136	151	31	152	136	151	31	152
消化不良	59.2kg未満	-	-	1 (2.3)	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
放屁	59.2kg未満	-	-	1 (2.3)	-	-	-	1 (2.3)	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
胃炎	59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	2 (1.3)	-	1 (0.7)	1 (0.7)	-	-	-
胃食道逆流性疾患	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
歯肉出血	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
悪心	59.2kg未満	-	3 (1.7)	1 (2.3)	-	-	2 (1.1)	-	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	-	-	1 (0.7)	1 (0.7)	-	-	-
歯の知覚過敏	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
口内炎	59.2kg未満	6 (3.3)	1 (0.6)	-	1 (0.6)	-	-	-	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-	-
嘔吐	59.2kg未満	2 (1.1)	1 (0.6)	-	-	-	1 (0.6)	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
大腸ポリープ	59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-3及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-1より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-66 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（体重区分別）（続き）

[SOC] PT	体重	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	59.2 kg未満	181	181	44	170	181	181	44	170
	59.2 kg以上	136	151	31	152	136	151	31	152
[一般・全身障害および投与部位の状態]									
	59.2kg未満	1 (0.6)	5 (2.8)	2 (4.5)	1 (0.6)	-	2 (1.1)	2 (4.5)	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	-	2 (6.5)	4 (2.6)	-	-	1 (3.2)	-
無力症	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
胸痛	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
異常感	59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
倦怠感	59.2kg未満	-	1 (0.6)	1 (2.3)	-	-	1 (0.6)	1 (2.3)	-
	59.2kg以上	-	-	1 (3.2)	-	-	-	1 (3.2)	-
末梢性浮腫	59.2kg未満	-	-	1 (2.3)	1 (0.6)	-	-	1 (2.3)	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
疼痛	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
発熱	59.2kg未満	-	2 (1.1)	1 (2.3)	-	-	-	1 (2.3)	-
	59.2kg以上	-	-	1 (3.2)	1 (0.7)	-	-	-	-
口渇	59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	1 (0.6)	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
末梢腫脹	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-3及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-1より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-66 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（体重区分別）（続き）

[SOC]	PT	体重	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
			400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団		59.2 kg未満	181	181	44	170	181	181	44	170
		59.2 kg以上	136	151	31	152	136	151	31	152
非心臓性胸痛		59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
[肝胆道系障害]		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	1 (0.7)	-	-	2 (1.3)	1 (0.7)	-	-	2 (1.3)
肝機能異常		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	1 (0.7)	-	-	2 (1.3)	1 (0.7)	-	-	2 (1.3)
[免疫系障害]		59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	1 (0.6)	-	-	-	-
		59.2kg以上	1 (0.7)	-	-	2 (1.3)	1 (0.7)	-	-	-
薬物過敏症		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	1 (0.7)	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-
季節性アレルギー		59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	1 (0.6)	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	2 (1.3)	-	-	-	-
[感染症および寄生虫症]		59.2kg未満	24 (13.3)	22 (12.2)	3 (6.8)	23 (13.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	-	-
		59.2kg以上	23 (16.9)	24 (15.9)	5 (16.1)	23 (15.1)	-	-	-	-
膿疱性ざ瘡		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
急性副鼻腔炎		59.2kg未満	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
虫垂炎		59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-66 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（体重区分別）（続き）

[SOC] PT	体重	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	59.2 kg未満	181	181	44	170	181	181	44	170
	59.2 kg以上	136	151	31	152	136	151	31	152
体部白癬	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
気管支炎	59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	2 (1.5)	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
蜂巣炎	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
結膜炎	59.2kg未満	1 (0.6)	1 (0.6)	-	1 (0.6)	-	-	-	-
	59.2kg以上	2 (1.5)	-	-	-	-	-	-	-
膀胱炎	59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
毛包炎	59.2kg未満	-	2 (1.1)	-	3 (1.8)	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	3 (2.0)	-	4 (2.6)	-	-	-	-
せつ	59.2kg未満	2 (1.1)	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
胃腸炎	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	1 (3.2)	2 (1.3)	-	-	-	-
単純ヘルペス	59.2kg未満	1 (0.6)	1 (0.6)	-	2 (1.2)	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
麦粒腫	59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	2 (1.3)	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-3及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-1より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-66 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（体重区分別）（続き）

[SOC] PT	PT	体重	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
			400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団		59.2 kg未満	181	181	44	170	181	181	44	170
		59.2 kg以上	136	151	31	152	136	151	31	152
伝染性単核症		59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
インフルエンザ		59.2kg未満	2 (1.1)	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	2 (1.5)	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
爪カンジダ症		59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
鼻前庭炎		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
鼻咽頭炎		59.2kg未満	12 (6.6)	13 (7.2)	3 (6.8)	13 (7.6)	-	1 (0.6)	-	-
		59.2kg以上	12 (8.8)	12 (7.9)	3 (9.7)	9 (5.9)	-	-	-	-
外耳炎		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
歯冠周囲炎		59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
歯周炎		59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-
		59.2kg以上	-	2 (1.3)	-	-	-	-	-	-
咽頭炎		59.2kg未満	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
歯髄炎		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-3及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-1より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-66 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（体重区分別）（続き）

[SOC] PT	体重	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	59.2 kg未満	181	181	44	170	181	181	44	170
	59.2 kg以上	136	151	31	152	136	151	31	152
鼻炎	59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	1 (3.2)	-	-	-	-	-
皮膚感染	59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
須毛瘡	59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
足部白癬	59.2kg未満	2 (1.1)	2 (1.1)	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	2 (1.3)	-	-	-	-
扁桃炎	59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
歯膿瘍	59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
上気道感染	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
膣感染	59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-	-
ウイルス性発疹	59.2kg未満	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
白癬感染	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-66 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（体重区分別）（続き）

[SOC]	PT	体重	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
			400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団		59.2 kg未満	181	181	44	170	181	181	44	170
		59.2 kg以上	136	151	31	152	136	151	31	152
腹部膿瘍		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
細菌性耳感染		59.2kg未満	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
口腔ヘルペス		59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
感染性皮膚嚢腫		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-	-
[傷害、中毒および処置合併症]		59.2kg未満	3 (1.7)	5 (2.8)	1 (2.3)	4 (2.4)	-	-	-	-
		59.2kg以上	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (3.2)	5 (3.3)	-	-	-	-
節足動物刺傷		59.2kg未満	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (2.3)	1 (0.6)	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	1 (0.7)	-	-	-	-
咬刺傷		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
腱断裂		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
外傷性血腫		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-	-
擦過傷		59.2kg未満	-	2 (1.1)	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-

表 2.7.4-66 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（体重区分別）（続き）

[SOC] PT	体重	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	59.2 kg未満	181	181	44	170	181	181	44	170
	59.2 kg以上	136	151	31	152	136	151	31	152
挫傷	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
創傷	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	1 (3.2)	-	-	-	-	-
熱傷	59.2kg未満	1 (0.6)	1 (0.6)	-	1 (0.6)	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
歯牙破折	59.2kg未満	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
口腔熱傷	59.2kg未満	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
[臨床検査]	59.2kg未満	37 (20.4)	37 (20.4)	12 (27.3)	30 (17.6)	20 (11.0)	20 (11.0)	8 (18.2)	15 (8.8)
	59.2kg以上	32 (23.5)	29 (19.2)	15 (48.4)	36 (23.7)	20 (14.7)	15 (9.9)	10 (32.3)	16 (10.5)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長*	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	1 (0.9)	1 (0.8)	-	1 (0.9)	-	-	-	1 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	1 (0.6)	-	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (3.2)	4 (2.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (3.2)	3 (2.0)
アミラーゼ増加	59.2kg未満	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (2.3)	-
	59.2kg以上	-	2 (1.3)	1 (3.2)	2 (1.3)	-	1 (0.7)	1 (3.2)	1 (0.7)

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-3及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-1より改変

MedDRA/J 18.1

*第III相試験（J01試験）のみで測定、解析対象は400 mg群：249例（59.2 kg未満：142例、59.2 kg以上：107例）、200 mg：252例（59.2 kg未満：134例、59.2 kg以上：118例）
VACV群：249例（59.2 kg未満：137例、59.2 kg以上：112例）

表 2.7.4-66 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（体重区分別）（続き）

[SOC] PT	体重	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	59.2 kg未満	181	181	44	170	181	181	44	170
	59.2 kg以上	136	151	31	152	136	151	31	152
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	1 (0.7)	-	-
好塩基球数増加	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	59.2kg未満	8 (4.4)	7 (3.9)	-	4 (2.4)	3 (1.7)	3 (1.7)	-	1 (0.6)
	59.2kg以上	11 (8.1)	7 (4.6)	2 (6.5)	6 (3.9)	6 (4.4)	4 (2.6)	1 (3.2)	3 (2.0)
抱合ビリルビン増加	59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-
血中アルブミン減少	59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	1 (3.2)	-	-	-	-	-
血中ビリルビン増加	59.2kg未満	-	2 (1.1)	-	1 (0.6)	-	1 (0.6)	-	1 (0.6)
	59.2kg以上	1 (0.7)	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-
血中クロール減少	59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
血中コレステロール増加	59.2kg未満	1 (0.6)	2 (1.1)	-	1 (0.6)	-	1 (0.6)	-	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	-	1 (3.2)	1 (0.7)	-	-	-	-
血中クレアチニン増加	59.2kg未満	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	1 (0.6)
	59.2kg以上	-	-	2 (6.5)	2 (1.3)	-	-	1 (3.2)	1 (0.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	1 (3.2)	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-3及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-1より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-66 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（体重区分別）（続き）

[SOC] PT	体重	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	59.2 kg未満	181	181	44	170	181	181	44	170
	59.2 kg以上	136	151	31	152	136	151	31	152
血中カリウム減少	59.2kg未満	-	-	-	2 (1.2)	-	-	-	1 (0.6)
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
血中カリウム増加	59.2kg未満	-	-	1 (2.3)	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (6.5)	1 (0.7)	-	1 (0.7)	2 (6.5)	-
拡張期血圧低下	59.2kg未満	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
血圧上昇	59.2kg未満	1 (0.6)	-	1 (2.3)	-	1 (0.6)	-	-	-
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
収縮期血圧上昇	59.2kg未満	2 (1.1)	-	-	1 (0.6)	-	-	-	1 (0.6)
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
血中尿素増加	59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	1 (0.6)	-	1 (0.6)	-	1 (0.6)
	59.2kg以上	2 (1.5)	1 (0.7)	2 (6.5)	-	2 (1.5)	1 (0.7)	1 (3.2)	-
血中尿酸増加	59.2kg未満	1 (0.6)	1 (0.6)	-	1 (0.6)	-	1 (0.6)	-	-
	59.2kg以上	2 (1.5)	2 (1.3)	3 (9.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	-	2 (6.5)	-
白血球百分率数異常	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
心電図QT延長*	59.2kg未満	2 (1.4)	2 (1.5)	-	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.5)	-	1 (0.7)
	59.2kg以上	2 (1.9)	1 (0.8)	-	-	2 (1.9)	1 (0.8)	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-3及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-1より改変

MedDRA/J 18.1

*第III相試験（J01試験）のみで測定、解析対象は400 mg群：249例（59.2 kg未満：142例、59.2 kg以上：107例）、200 mg：252例（59.2 kg未満：134例、59.2 kg以上：118例）
VACV群：249例（59.2 kg未満：137例、59.2 kg以上：112例）

表 2.7.4-66 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（体重区分別）（続き）

[SOC] PT	体重	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	59.2 kg未満	181	181	44	170	181	181	44	170
	59.2 kg以上	136	151	31	152	136	151	31	152
心電図ST部分上昇*	59.2kg未満	1 (0.7)	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
好酸球数増加	59.2kg未満	1 (0.6)	-	2 (4.5)	-	1 (0.6)	-	1 (2.3)	-
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	1 (0.7)	-	-
フィブリン分解産物増加*	59.2kg未満	3 (2.1)	6 (4.5)	-	4 (2.9)	2 (1.4)	4 (3.0)	-	3 (2.2)
	59.2kg以上	6 (5.6)	1 (0.8)	-	6 (5.4)	3 (2.8)	-	-	3 (2.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	59.2kg未満	-	2 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.2)	-	1 (0.6)	1 (2.3)	-
	59.2kg以上	-	2 (1.3)	1 (3.2)	2 (1.3)	-	1 (0.7)	-	1 (0.7)
尿中ブドウ糖陽性	59.2kg未満	5 (2.8)	3 (1.7)	1 (2.3)	3 (1.8)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (2.3)	2 (1.2)
	59.2kg以上	-	2 (1.3)	-	6 (3.9)	-	1 (0.7)	-	-
ヘマトクリット減少	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	1 (3.2)	-	-	1 (0.7)	1 (3.2)	-
ヘモグロビン減少	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	1 (3.2)	-	-	1 (0.7)	1 (3.2)	-
心拍数増加	59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	1 (0.6)	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
眼圧上昇	59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-3及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-1より改変

MedDRA/J 18.1

*第III相試験（J01試験）のみで測定、解析対象は400 mg群：249例（59.2 kg未満：142例、59.2 kg以上：107例）、200 mg：252例（59.2 kg未満：134例、59.2 kg以上：118例）
VACV群：249例（59.2 kg未満：137例、59.2 kg以上：112例）

表 2.7.4-66 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（体重区分別）（続き）

[SOC] PT	体重	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	59.2 kg未満	181	181	44	170	181	181	44	170
	59.2 kg以上	136	151	31	152	136	151	31	152
肝機能検査異常	59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	2 (1.2)	1 (0.6)	-	-	2 (1.2)
	59.2kg以上	-	2 (1.3)	-	1 (0.7)	-	1 (0.7)	-	1 (0.7)
リンパ球数減少	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	1 (3.2)	-	-	-	-	-
リンパ球数増加	59.2kg未満	1 (0.6)	-	1 (2.3)	-	1 (0.6)	-	1 (2.3)	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
単球数増加	59.2kg未満	-	-	1 (2.3)	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球数減少	59.2kg未満	-	-	2 (4.5)	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
総蛋白減少	59.2kg未満	-	1 (0.6)	1 (2.3)	-	-	1 (0.6)	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	1 (0.7)
赤血球数減少	59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	1 (3.2)	-	-	-	1 (3.2)	-
白血球数減少	59.2kg未満	2 (1.1)	2 (1.1)	-	2 (1.2)	1 (0.6)	-	-	1 (0.6)
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	1 (0.7)	-	-
白血球数増加	59.2kg未満	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (2.3)	1 (0.6)	-	-	-	-
	59.2kg以上	2 (1.5)	3 (2.0)	1 (3.2)	1 (0.7)	1 (0.7)	-	1 (3.2)	-
血小板数増加	59.2kg未満	1 (0.6)	2 (1.1)	-	-	1 (0.6)	2 (1.1)	-	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	-	1 (3.2)	1 (0.7)	-	-	1 (3.2)	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-3及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-1より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-66 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（体重区分別）（続き）

[SOC] PT	体重	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	59.2 kg未満	181	181	44	170	181	181	44	170
	59.2 kg以上	136	151	31	152	136	151	31	152
尿中蛋白陽性	59.2kg未満	3 (1.7)	2 (1.1)	-	3 (1.8)	-	1 (0.6)	-	2 (1.2)
	59.2kg以上	4 (2.9)	-	1 (3.2)	2 (1.3)	1 (0.7)	-	-	1 (0.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	59.2kg未満	3 (1.7)	-	3 (6.8)	-	2 (1.1)	-	3 (6.8)	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	-	1 (3.2)	-	1 (0.7)	-	1 (3.2)	-
肝酵素上昇	59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
握力低下	59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
α1ミクログロブリン	59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	1 (0.6)	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
α1ミクログロブリン増加	59.2kg未満	5 (2.8)	7 (3.9)	2 (4.5)	6 (3.5)	2 (1.1)	4 (2.2)	1 (2.3)	2 (1.2)
	59.2kg以上	10 (7.4)	9 (6.0)	1 (3.2)	9 (5.9)	4 (2.9)	5 (3.3)	-	4 (2.6)
[代謝および栄養障害]	59.2kg未満	-	3 (1.7)	1 (2.3)	1 (0.6)	-	1 (0.6)	-	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
脱水	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
食欲減退	59.2kg未満	-	3 (1.7)	1 (2.3)	-	-	1 (0.6)	-	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-	-
高アミラーゼ血症	59.2kg未満	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-66 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（体重区分別）（続き）

[SOC]	PT	体重	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
			400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団		59.2 kg未満	181	181	44	170	181	181	44	170
		59.2 kg以上	136	151	31	152	136	151	31	152
[筋骨格系および結合組織障害]		59.2kg未満	6 (3.3)	5 (2.8)	-	2 (1.2)	-	-	-	-
		59.2kg以上	5 (3.7)	3 (2.0)	1 (3.2)	3 (2.0)	-	1 (0.7)	-	-
関節痛		59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
関節炎		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
背部痛		59.2kg未満	2 (1.1)	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
		59.2kg以上	3 (2.2)	-	1 (3.2)	1 (0.7)	-	-	-	-
腰部脊柱管狭窄症		59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
筋骨格痛		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	2 (1.5)	-	1 (3.2)	-	-	-	-	-
四肢痛		59.2kg未満	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	1 (0.7)	-	1 (0.7)	-	-
関節周囲炎		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	1 (0.7)	-	-	-	-
変形性脊椎症		59.2kg未満	2 (1.1)	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
腱炎		59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-66 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（体重区分別）（続き）

[SOC] PT	体重	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	59.2 kg未満	181	181	44	170	181	181	44	170
	59.2 kg以上	136	151	31	152	136	151	31	152
腱鞘炎	59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
椎間板突出	59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
靱帯痛	59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	59.2kg未満	-	1 (0.6)	2 (4.5)	1 (0.6)	-	-	-	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	-	-	2 (1.3)	-	-	-	-
胃癌	59.2kg未満	-	-	1 (2.3)	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚乳頭腫	59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	-	-	2 (1.3)	-	-	-	-
子宮癌	59.2kg未満	-	-	1 (2.3)	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
肺の悪性新生物	59.2kg未満	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
[神経系障害]	59.2kg未満	6 (3.3)	6 (3.3)	-	6 (3.5)	-	1 (0.6)	-	2 (1.2)
	59.2kg以上	2 (1.5)	8 (5.3)	2 (6.5)	9 (5.9)	-	2 (1.3)	-	3 (2.0)
意識レベルの低下	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-3及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-1より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-66 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（体重区分別）（続き）

[SOC] PT	体重	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	59.2 kg未満	181	181	44	170	181	181	44	170
	59.2 kg以上	136	151	31	152	136	151	31	152
浮動性めまい	59.2kg未満	2 (1.1)	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
味覚異常	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	1 (0.7)	-	-
脳症	59.2kg未満	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	1 (0.6)
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
頭痛	59.2kg未満	1 (0.6)	5 (2.8)	-	4 (2.4)	-	1 (0.6)	-	1 (0.6)
	59.2kg以上	1 (0.7)	5 (3.3)	1 (3.2)	6 (3.9)	-	-	-	2 (1.3)
片麻痺	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
意識消失	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
神経痛	59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
傾眠	59.2kg未満	2 (1.1)	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	1 (3.2)	1 (0.7)	-	1 (0.7)	-	1 (0.7)
肋間神経痛	59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
第7脳神経麻痺	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-3及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-1より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-66 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（体重区分別）（続き）

[SOC]	PT	体重	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
			400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団		59.2 kg未満	181	181	44	170	181	181	44	170
		59.2 kg以上	136	151	31	152	136	151	31	152
塞栓性脳梗塞		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
[精神障害]		59.2kg未満	2 (1.1)	1 (0.6)	-	2 (1.2)	-	-	-	-
		59.2kg以上	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (3.2)	1 (0.7)	-	-	-	-
不安		59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
不眠症		59.2kg未満	1 (0.6)	1 (0.6)	-	2 (1.2)	-	-	-	-
		59.2kg以上	1 (0.7)	-	1 (3.2)	1 (0.7)	-	-	-	-
神経症		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
[腎および尿路障害]		59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	2 (1.3)	-	-	-	-
排尿困難		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
失禁		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
尿閉		59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
[生殖系および乳房障害]		59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-66 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（体重区分別）（続き）

[SOC] PT	体重	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	59.2 kg未満	181	181	44	170	181	181	44	170
	59.2 kg以上	136	151	31	152	136	151	31	152
外陰膣そう痒症	59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	59.2kg未満	6 (3.3)	3 (1.7)	1 (2.3)	6 (3.5)	-	-	-	1 (0.6)
	59.2kg以上	3 (2.2)	3 (2.0)	1 (3.2)	3 (2.0)	-	-	-	-
喘息	59.2kg未満	-	2 (1.1)	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
咳嗽	59.2kg未満	2 (1.1)	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-	-
呼吸困難	59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
鼻出血	59.2kg未満	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	1 (0.6)
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
しゃっくり	59.2kg未満	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
アレルギー性鼻炎	59.2kg未満	-	1 (0.6)	1 (2.3)	1 (0.6)	-	-	-	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	-	1 (3.2)	-	-	-	-	-
鼻漏	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
上気道の炎症	59.2kg未満	4 (2.2)	-	-	2 (1.2)	-	-	-	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	-	-	3 (2.0)	-	-	-	-

表 2.7.4-66 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（体重区分別）（続き）

[SOC] PT	体重	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	59.2 kg未満	181	181	44	170	181	181	44	170
	59.2 kg以上	136	151	31	152	136	151	31	152
喉頭不快感	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
喉頭の炎症	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
[皮膚および皮下組織障害]	59.2kg未満	14 (7.7)	16 (8.8)	5 (11.4)	21 (12.4)	-	-	-	1 (0.6)
	59.2kg以上	13 (9.6)	13 (8.6)	4 (12.9)	13 (8.6)	-	-	-	-
ざ瘡	59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	3 (1.8)	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
皮膚嚢腫	59.2kg未満	1 (0.6)	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
皮膚炎	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
アレルギー性皮膚炎	59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
アトピー性皮膚炎	59.2kg未満	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
接触性皮膚炎	59.2kg未満	4 (2.2)	4 (2.2)	-	6 (3.5)	-	-	-	-
	59.2kg以上	6 (4.4)	2 (1.3)	-	1 (0.7)	-	-	-	-
薬疹	59.2kg未満	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	1 (0.6)
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-66 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（体重区分別）（続き）

[SOC] PT	体重	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	59.2 kg未満	181	181	44	170	181	181	44	170
	59.2 kg以上	136	151	31	152	136	151	31	152
異汗性湿疹	59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
湿疹	59.2kg未満	2 (1.1)	4 (2.2)	1 (2.3)	1 (0.6)	-	-	-	-
	59.2kg以上	2 (1.5)	4 (2.6)	-	6 (3.9)	-	-	-	-
皮脂欠乏性湿疹	59.2kg未満	2 (1.1)	1 (0.6)	-	2 (1.2)	-	-	-	-
	59.2kg以上	3 (2.2)	1 (0.7)	3 (9.7)	2 (1.3)	-	-	-	-
貨幣状湿疹	59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
紅斑	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
多形紅斑	59.2kg未満	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
滴状乾癬	59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
稗粒腫	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
汗疹	59.2kg未満	-	2 (1.1)	1 (2.3)	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-	-
神経皮膚炎	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-3及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-1より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-66 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（体重区分別）（続き）

[SOC] PT	体重	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	59.2 kg未満	181	181	44	170	181	181	44	170
	59.2 kg以上	136	151	31	152	136	151	31	152
掌蹠角皮症	59.2kg未満	-	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
痒疹	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
そう痒症	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	1 (0.7)	1 (3.2)	-	-	-	-	-
酒さ	59.2kg未満	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
脂漏性皮膚炎	59.2kg未満	-	1 (0.6)	1 (2.3)	2 (1.2)	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	2 (1.3)	-	1 (0.7)	-	-	-	-
皮膚びらん	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
蕁麻疹	59.2kg未満	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (4.5)	1 (0.6)	-	-	-	-
	59.2kg以上	1 (0.7)	-	1 (3.2)	-	-	-	-	-
尋常性白斑	59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	1 (3.2)	-	-	-	-	-
乾皮症	59.2kg未満	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
爪床出血	59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-
	59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-3及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-1より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-66 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（体重区分別）（続き）

[SOC]	PT	体重	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
			400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団		59.2 kg未満	181	181	44	170	181	181	44	170
		59.2 kg以上	136	151	31	152	136	151	31	152
皮脂欠乏症		59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
[血管障害]		59.2kg未満	3 (1.7)	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
大動脈解離		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-
高血圧		59.2kg未満	2 (1.1)	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
起立性低血圧		59.2kg未満	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	-	-	-	-	-
末梢冷感		59.2kg未満	-	-	-	-	-	-	-	-
		59.2kg以上	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-3及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-1より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-67 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（合併症）

[SOC] PT	合併症	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	207	206	42	199	207	206	42	199
	無	110	126	33	123	110	126	33	123
有害事象発現	有	108 (52.2)	96 (46.6)	26 (61.9)	103 (51.8)	33 (15.9)	26 (12.6)	11 (26.2)	29 (14.6)
	無	47 (42.7)	63 (50.0)	19 (57.6)	53 (43.1)	13 (11.8)	21 (16.7)	11 (33.3)	17 (13.8)
[血液およびリンパ系障害]	有	-	1 (0.5)	2 (4.8)	2 (1.0)	-	-	1 (2.4)	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
貧血	有	-	-	2 (4.8)	1 (0.5)	-	-	1 (2.4)	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
リンパ節炎	有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
リンパ節症	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
[心臓障害]	有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	1 (0.8)	-	-	-	1 (0.8)
狭心症	有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
心房細動	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	1 (0.8)
動悸	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
[耳および迷路障害]	有	1 (0.5)	2 (1.0)	-	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
	無	1 (0.9)	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-67 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（合併症）（続き）

[SOC] PT		合併症	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
			400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団		有	207	206	42	199	207	206	42	199
		無	110	126	33	123	110	126	33	123
難聴		有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
		無	-	-	-	-	-	-	-	-
耳鳴		有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
		無	-	-	-	-	-	-	-	-
頭位性回転性めまい		有	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
		無	-	-	-	-	-	-	-	-
耳不快感		有	-	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
		無	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
耳管狭窄		有	-	-	-	-	-	-	-	-
		無	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-	-
[眼障害]		有	3 (1.4)	4 (1.9)	1 (2.4)	4 (2.0)	-	-	-	1 (0.5)
		無	-	4 (3.2)	-	1 (0.8)	-	-	-	-
眼精疲労		有	-	-	-	-	-	-	-	-
		無	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
霰粒腫		有	-	-	-	-	-	-	-	-
		無	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
結膜出血		有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
		無	-	-	-	-	-	-	-	-
アレルギー性結膜炎		有	2 (1.0)	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
		無	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-67 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（合併症）（続き）

[SOC] PT		因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
	合併症	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	207	206	42	199	207	206	42	199
	無	110	126	33	123	110	126	33	123
角膜びらん	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
眼痛	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
眼瞼浮腫	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
虹彩炎	有	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
角膜炎	有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
点状角膜炎	有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
睫毛乱生	有	-	-	1 (2.4)	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
霧視	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
硝子体浮遊物	有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
[胃腸障害]	有	16 (7.7)	15 (7.3)	4 (9.5)	13 (6.5)	3 (1.4)	4 (1.9)	1 (2.4)	2 (1.0)
	無	3 (2.7)	7 (5.6)	3 (9.1)	6 (4.9)	-	3 (2.4)	2 (6.1)	5 (4.1)

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-4及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-2より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-67 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（合併症）（続き）

[SOC] PT		因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
	合併症	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	207	206	42	199	207	206	42	199
	無	110	126	33	123	110	126	33	123
腹部不快感	有	2 (1.0)	1 (0.5)	-	3 (1.5)	-	1 (0.5)	-	2 (1.0)
	無	-	2 (1.6)	-	-	-	1 (0.8)	-	-
腹痛	有	-	1 (0.5)	1 (2.4)	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	2 (1.6)	-	2 (1.6)	-	-	-	2 (1.6)
下腹部痛	有	-	2 (1.0)	-	-	-	1 (0.5)	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
上腹部痛	有	-	2 (1.0)	-	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
アフタ性潰瘍	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
口唇炎	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-	-
便秘	有	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (4.8)	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	1 (3.0)	-	-	1 (0.8)	1 (3.0)	-
下痢	有	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (2.4)	4 (2.0)	1 (0.5)	-	-	-
	無	1 (0.9)	-	2 (6.1)	4 (3.3)	-	-	1 (3.0)	3 (2.4)
口内乾燥	有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
十二指腸潰瘍	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-4及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-2より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-67 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（合併症）（続き）

[SOC] PT		因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
	合併症	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	207	206	42	199	207	206	42	199
	無	110	126	33	123	110	126	33	123
消化不良	有	-	-	1 (2.4)	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
放屁	有	-	-	1 (2.4)	-	-	-	1 (2.4)	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
胃炎	有	2 (1.0)	2 (1.0)	-	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
胃食道逆流性疾患	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
歯肉出血	有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
悪心	有	1 (0.5)	3 (1.5)	-	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	-	-
	無	-	-	1 (3.0)	-	-	-	-	-
歯の知覚過敏	有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
口内炎	有	6 (2.9)	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-	-
嘔吐	有	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	1 (0.9)	1 (0.8)	-	-	-	1 (0.8)	-	-
大腸ポリープ	有	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-4及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-2より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-67 带状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（合併症）（続き）

[SOC] PT		合併症	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
			400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団		有	207	206	42	199	207	206	42	199
		無	110	126	33	123	110	126	33	123
[一般・全身障害および投与部位の状態]		有	2 (1.0)	4 (1.9)	3 (7.1)	4 (2.0)	-	2 (1.0)	2 (4.8)	-
		無	-	1 (0.8)	1 (3.0)	1 (0.8)	-	-	1 (3.0)	-
無力症		有	-	-	-	-	-	-	-	-
		無	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
胸痛		有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
		無	-	-	-	-	-	-	-	-
異常感		有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
		無	-	-	-	-	-	-	-	-
倦怠感		有	-	1 (0.5)	1 (2.4)	-	-	1 (0.5)	1 (2.4)	-
		無	-	-	1 (3.0)	-	-	-	1 (3.0)	-
末梢性浮腫		有	-	-	1 (2.4)	1 (0.5)	-	-	1 (2.4)	-
		無	-	-	-	-	-	-	-	-
疼痛		有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
		無	-	-	-	-	-	-	-	-
発熱		有	-	1 (0.5)	2 (4.8)	1 (0.5)	-	-	1 (2.4)	-
		無	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
口渇		有	-	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)	-	-
		無	-	-	-	-	-	-	-	-
末梢腫脹		有	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
		無	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-67 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（合併症）（続き）

[SOC] PT		因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
	合併症	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	207	206	42	199	207	206	42	199
	無	110	126	33	123	110	126	33	123
非心臓性胸痛	有	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
[肝胆道系障害]	有	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)
	無	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	1 (0.8)
肝機能異常	有	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)
	無	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	1 (0.8)
[免疫系障害]	有	-	-	-	3 (1.5)	-	-	-	-
	無	1 (0.9)	1 (0.8)	-	-	1 (0.9)	-	-	-
薬物過敏症	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	1 (0.9)	-	-	-	1 (0.9)	-	-	-
季節性アレルギー	有	-	-	-	3 (1.5)	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
[感染症および寄生虫症]	有	33 (15.9)	31 (15.0)	5 (11.9)	29 (14.6)	1 (0.5)	-	-	-
	無	14 (12.7)	15 (11.9)	3 (9.1)	17 (13.8)	-	1 (0.8)	-	-
膿疱性ざ瘡	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
急性副鼻腔炎	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
虫垂炎	有	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-67 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（合併症）（続き）

[SOC] PT		因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
	合併症	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	207	206	42	199	207	206	42	199
	無	110	126	33	123	110	126	33	123
体部白癬	有	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
気管支炎	有	2 (1.0)	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-	-
蜂巣炎	有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
結膜炎	有	3 (1.4)	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
膀胱炎	有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
毛包炎	有	-	4 (1.9)	-	5 (2.5)	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	2 (1.6)	-	-	-	-
せつ	有	2 (1.0)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
胃腸炎	有	-	-	1 (2.4)	2 (1.0)	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
単純ヘルペス	有	1 (0.5)	-	-	2 (1.0)	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	1 (0.8)	-	-	-	-
麦粒腫	有	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	2 (1.6)	-	1 (0.8)	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-4及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-2より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-67 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（合併症）（続き）

[SOC] PT	合併症	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	有	207	206	42	199	207	206	42	199
	無	110	126	33	123	110	126	33	123
伝染性単核症	有	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
インフルエンザ	有	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	3 (2.7)	-	-	-	-	-	-	-
爪カンジダ症	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
鼻前庭炎	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
鼻咽頭炎	有	16 (7.7)	19 (9.2)	3 (7.1)	13 (6.5)	-	-	-	-
	無	8 (7.3)	6 (4.8)	3 (9.1)	9 (7.3)	-	1 (0.8)	-	-
外耳炎	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
歯冠周囲炎	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
歯周炎	有	1 (0.5)	2 (1.0)	-	-	1 (0.5)	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
咽頭炎	有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
歯髄炎	有	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-67 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（合併症）（続き）

[SOC] PT		因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
	合併症	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	207	206	42	199	207	206	42	199
	無	110	126	33	123	110	126	33	123
鼻炎	有	1 (0.5)	-	1 (2.4)	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
皮膚感染	有	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
須毛瘡	有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
足部白癬	有	2 (1.0)	3 (1.5)	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
扁桃炎	有	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
歯膿瘍	有	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
上気道感染	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-	-
膣感染	有	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	無	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-	-
ウイルス性発疹	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
白癬感染	有	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-67 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（合併症）（続き）

[SOC] PT		因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
	合併症	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	207	206	42	199	207	206	42	199
	無	110	126	33	123	110	126	33	123
腹部膿瘍	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
細菌性耳感染	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
口腔ヘルペス	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
感染性皮膚嚢腫	有	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
[傷害、中毒および処置合併症]	有	3 (1.4)	5 (2.4)	2 (4.8)	6 (3.0)	-	-	-	-
	無	1 (0.9)	2 (1.6)	-	3 (2.4)	-	-	-	-
節足動物刺傷	有	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (2.4)	2 (1.0)	-	-	-	-
	無	1 (0.9)	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
咬刺傷	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
腱断裂	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
外傷性血腫	有	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
擦過傷	有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	1 (0.8)	-	-	-	-

表 2.7.4-67 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（合併症）（続き）

[SOC] PT	合併症	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	有	207	206	42	199	207	206	42	199
	無	110	126	33	123	110	126	33	123
挫傷	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
創傷	有	-	-	1 (2.4)	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
熱傷	有	1 (0.5)	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
歯牙破折	有	-	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
口腔熱傷	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
[臨床検査]	有	47 (22.7)	37 (18.0)	16 (38.1)	44 (22.1)	28 (13.5)	21 (10.2)	9 (21.4)	21 (10.6)
	無	22 (20.0)	29 (23.0)	11 (33.3)	22 (17.9)	12 (10.9)	14 (11.1)	9 (27.3)	10 (8.1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長*	有	-	1 (0.7)	-	1 (0.7)	-	-	-	1 (0.7)
	無	1 (1.1)	-	-	-	-	-	-	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	有	-	1 (0.5)	-	4 (2.0)	-	1 (0.5)	-	3 (1.5)
	無	1 (0.9)	1 (0.8)	1 (3.0)	-	1 (0.9)	1 (0.8)	1 (3.0)	-
アミラーゼ増加	有	1 (0.5)	2 (1.0)	-	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	-	1 (0.5)
	無	-	2 (1.6)	2 (6.1)	3 (2.4)	-	-	2 (6.1)	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-4及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-2より改変

MedDRA/J 18.1

*第III相試験（J01試験）のみで測定、解析対象は400 mg群：249例（合併症有：159例、無：90例）、200 mg群：252例（合併症有：153例、無：99例）

VACV群：249例（合併症有：148例、無：101例）

表 2.7.4-67 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（合併症）（続き）

[SOC] PT	合併症	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	有	207	206	42	199	207	206	42	199
	無	110	126	33	123	110	126	33	123
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	有	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	-	-	1 (0.8)	-	-
好塩基球数増加	有	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	有	12 (5.8)	8 (3.9)	2 (4.8)	8 (4.0)	6 (2.9)	5 (2.4)	1 (2.4)	4 (2.0)
	無	7 (6.4)	6 (4.8)	-	2 (1.6)	3 (2.7)	2 (1.6)	-	-
抱合ビリルビン増加	有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	1 (0.9)	-	-	-	1 (0.9)	-	-	-
血中アルブミン減少	有	-	-	1 (2.4)	-	-	-	-	-
	無	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-	-
血中ビリルビン増加	有	-	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
	無	1 (0.9)	1 (0.8)	-	-	1 (0.9)	1 (0.8)	-	-
血中クロール減少	有	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
血中コレステロール増加	有	2 (1.0)	1 (0.5)	-	2 (1.0)	-	1 (0.5)	-	-
	無	-	1 (0.8)	1 (3.0)	-	-	-	-	-
血中クレアチニン増加	有	-	-	2 (4.8)	3 (1.5)	-	-	1 (2.4)	2 (1.0)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
血中乳酸脱水素酵素増加	有	-	1 (0.5)	1 (2.4)	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-4及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-2より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-67 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（合併症）（続き）

[SOC] PT	合併症	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	有	207	206	42	199	207	206	42	199
	無	110	126	33	123	110	126	33	123
血中カリウム減少	有	-	-	-	2 (1.0)	-	-	-	1 (0.5)
	無	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
血中カリウム増加	有	-	1 (0.5)	2 (4.8)	-	-	1 (0.5)	1 (2.4)	-
	無	1 (0.9)	-	1 (3.0)	1 (0.8)	-	-	1 (3.0)	-
拡張期血圧低下	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
血圧上昇	有	1 (0.5)	-	1 (2.4)	-	1 (0.5)	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
収縮期血圧上昇	有	2 (1.0)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	1 (0.8)
血中尿素増加	有	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (4.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (2.4)	1 (0.5)
	無	1 (0.9)	-	-	-	1 (0.9)	-	-	-
血中尿酸増加	有	3 (1.4)	-	1 (2.4)	1 (0.5)	2 (1.0)	-	1 (2.4)	-
	無	-	3 (2.4)	2 (6.1)	1 (0.8)	-	1 (0.8)	1 (3.0)	-
白血球百分率数異常	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
心電図QT延長*	有	3 (1.9)	1 (0.7)	-	1 (0.7)	3 (1.9)	1 (0.7)	-	1 (0.7)
	無	1 (1.1)	2 (2.0)	-	-	1 (1.1)	2 (2.0)	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-4及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-2より改変

MedDRA/J 18.1

*第III相試験（J01試験）のみで測定、解析対象は400 mg群：249例（合併症有：159例、無：90例）、200 mg群：252例（合併症有：153例、無：99例）

VACV群：249例（合併症有：148例、無：101例）

表 2.7.4-67 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（合併症）（続き）

[SOC] PT	合併症	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	有	207	206	42	199	207	206	42	199
	無	110	126	33	123	110	126	33	123
心電図ST部分上昇*	有	1 (0.6)	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
好酸球数増加	有	1 (0.5)	-	1 (2.4)	-	1 (0.5)	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	1 (3.0)	-	-	1 (0.8)	1 (3.0)	-
フィブリン分解産物増加*	有	5 (3.1)	6 (3.9)	-	3 (2.0)	3 (1.9)	4 (2.6)	-	2 (1.4)
	無	4 (4.4)	1 (1.0)	-	7 (6.9)	2 (2.2)	-	-	4 (4.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	有	-	2 (1.0)	1 (2.4)	4 (2.0)	-	2 (1.0)	-	1 (0.5)
	無	-	2 (1.6)	1 (3.0)	-	-	-	1 (3.0)	-
尿中ブドウ糖陽性	有	4 (1.9)	4 (1.9)	1 (2.4)	5 (2.5)	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (2.4)	-
	無	1 (0.9)	1 (0.8)	-	4 (3.3)	-	1 (0.8)	-	2 (1.6)
ヘマトクリット減少	有	-	1 (0.5)	1 (2.4)	-	-	1 (0.5)	1 (2.4)	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
ヘモグロビン減少	有	-	1 (0.5)	1 (2.4)	-	-	1 (0.5)	1 (2.4)	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
心拍数増加	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	-	-	1 (0.8)	-	-
眼圧上昇	有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-4及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-2より改変

MedDRA/J 18.1

*第III相試験（J01試験）のみで測定、解析対象は400 mg群：249例（合併症有：159例、無：90例）、200 mg群：252例（合併症有：153例、無：99例）

VACV群：249例（合併症有：148例、無：101例）

表 2.7.4-67 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（合併症）（続き）

[SOC] PT		因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
	合併症	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	207	206	42	199	207	206	42	199
	無	110	126	33	123	110	126	33	123
肝機能検査異常	有	-	-	-	2 (1.0)	-	-	-	2 (1.0)
	無	1 (0.9)	2 (1.6)	-	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (0.8)	-	1 (0.8)
リンパ球数減少	有	-	-	1 (2.4)	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
リンパ球数増加	有	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-
	無	-	-	1 (3.0)	-	-	-	1 (3.0)	-
単球数増加	有	-	-	1 (2.4)	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球数減少	有	-	-	2 (4.8)	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
総蛋白減少	有	-	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	1 (0.5)
	無	-	-	1 (3.0)	-	-	-	-	-
赤血球数減少	有	1 (0.5)	-	1 (2.4)	-	1 (0.5)	-	1 (2.4)	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
白血球数減少	有	1 (0.5)	1 (0.5)	-	2 (1.0)	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)
	無	1 (0.9)	2 (1.6)	-	-	-	1 (0.8)	-	-
白血球数増加	有	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (2.4)	2 (1.0)	1 (0.5)	-	-	-
	無	1 (0.9)	4 (3.2)	1 (3.0)	-	-	-	1 (3.0)	-
血小板数増加	有	2 (1.0)	2 (1.0)	-	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	-	-
	無	-	-	1 (3.0)	-	-	-	1 (3.0)	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-4及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-2より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-67 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（合併症）（続き）

[SOC] PT		因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
	合併症	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	207	206	42	199	207	206	42	199
	無	110	126	33	123	110	126	33	123
尿中蛋白陽性	有	5 (2.4)	1 (0.5)	1 (2.4)	4 (2.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	-	2 (1.0)
	無	2 (1.8)	1 (0.8)	-	1 (0.8)	-	-	-	1 (0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	有	3 (1.4)	-	2 (4.8)	-	2 (1.0)	-	2 (4.8)	-
	無	1 (0.9)	-	2 (6.1)	-	1 (0.9)	-	2 (6.1)	-
肝酵素上昇	有	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
握力低下	有	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
α1ミクログロブリン	有	-	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
α1ミクログロブリン増加	有	8 (3.9)	10 (4.9)	3 (7.1)	11 (5.5)	3 (1.4)	4 (1.9)	1 (2.4)	5 (2.5)
	無	7 (6.4)	6 (4.8)	-	4 (3.3)	3 (2.7)	5 (4.0)	-	1 (0.8)
[代謝および栄養障害]	有	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (2.4)	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	2 (1.6)	-	-	-	1 (0.8)	-	-
脱水	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
食欲減退	有	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (2.4)	-	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	-	-	1 (0.8)	-	-
高アミラーゼ血症	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-4及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-2より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-67 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（合併症）（続き）

[SOC] PT		因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
	合併症	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	207	206	42	199	207	206	42	199
	無	110	126	33	123	110	126	33	123
[筋骨格系および結合組織障害]	有	10 (4.8)	5 (2.4)	1 (2.4)	3 (1.5)	-	1 (0.5)	-	-
	無	1 (0.9)	3 (2.4)	-	2 (1.6)	-	-	-	-
関節痛	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
関節炎	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
背部痛	有	4 (1.9)	-	1 (2.4)	2 (1.0)	-	-	-	-
	無	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-	-
腰部脊柱管狭窄症	有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
筋骨格痛	有	2 (1.0)	-	1 (2.4)	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
四肢痛	有	-	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-
	無	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
関節周囲炎	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	1 (0.8)	-	-	-	-
変形性脊椎症	有	2 (1.0)	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
腱炎	有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-67 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（合併症）（続き）

[SOC] PT	合併症	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	有	207	206	42	199	207	206	42	199
	無	110	126	33	123	110	126	33	123
腱鞘炎	有	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
椎間板突出	有	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
靱帯痛	有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	有	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (2.4)	3 (1.5)	-	-	-	-
	無	-	-	1 (3.0)	-	-	-	-	-
胃癌	有	-	-	1 (2.4)	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚乳頭腫	有	1 (0.5)	1 (0.5)	-	2 (1.0)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
子宮癌	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	1 (3.0)	-	-	-	-	-
肺の悪性新生物	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
[神経系障害]	有	6 (2.9)	9 (4.4)	2 (4.8)	13 (6.5)	-	1 (0.5)	-	4 (2.0)
	無	2 (1.8)	5 (4.0)	-	2 (1.6)	-	2 (1.6)	-	1 (0.8)
意識レベルの低下	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-4及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-2より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-67 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（合併症）（続き）

[SOC] PT		因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
	合併症	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	207	206	42	199	207	206	42	199
	無	110	126	33	123	110	126	33	123
浮動性めまい	有	2 (1.0)	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-	-
味覚異常	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	-	-	1 (0.8)	-	-
脳症	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
頭痛	有	2 (1.0)	7 (3.4)	1 (2.4)	9 (4.5)	-	1 (0.5)	-	2 (1.0)
	無	-	3 (2.4)	-	1 (0.8)	-	-	-	1 (0.8)
片麻痺	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
意識消失	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
神経痛	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	1 (0.9)	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
傾眠	有	2 (1.0)	-	1 (2.4)	2 (1.0)	-	-	-	1 (0.5)
	無	-	1 (0.8)	-	-	-	1 (0.8)	-	-
肋間神経痛	有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
第7脳神経麻痺	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-67 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（合併症）（続き）

[SOC] PT		因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
	合併症	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	207	206	42	199	207	206	42	199
	無	110	126	33	123	110	126	33	123
塞栓性脳梗塞	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
[精神障害]	有	3 (1.4)	2 (1.0)	1 (2.4)	2 (1.0)	-	-	-	-
	無	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
不安	有	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
不眠症	有	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (2.4)	2 (1.0)	-	-	-	-
	無	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-
神経症	有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
[腎および尿路障害]	有	-	1 (0.5)	-	2 (1.0)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
排尿困難	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
失禁	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
尿閉	有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
[生殖系および乳房障害]	有	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-67 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（合併症）（続き）

[SOC] PT	合併症	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	有	207	206	42	199	207	206	42	199
	無	110	126	33	123	110	126	33	123
外陰膣そう痒症	有	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	有	6 (2.9)	4 (1.9)	2 (4.8)	8 (4.0)	-	-	-	1 (0.5)
	無	3 (2.7)	2 (1.6)	-	1 (0.8)	-	-	-	-
喘息	有	-	2 (1.0)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
咳嗽	有	3 (1.4)	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
呼吸困難	有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
鼻出血	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
しゃっくり	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
アレルギー性鼻炎	有	-	1 (0.5)	2 (4.8)	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-	-
鼻漏	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
上気道の炎症	有	3 (1.4)	-	-	4 (2.0)	-	-	-	-
	無	2 (1.8)	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-

表 2.7.4-67 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（合併症）（続き）

[SOC] PT		因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
	合併症	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	207	206	42	199	207	206	42	199
	無	110	126	33	123	110	126	33	123
喉頭不快感	有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
喉頭の炎症	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
[皮膚および皮下組織障害]	有	18 (8.7)	14 (6.8)	4 (9.5)	24 (12.1)	-	-	-	-
	無	9 (8.2)	15 (11.9)	5 (15.2)	10 (8.1)	-	-	-	1 (0.8)
ざ瘡	有	-	-	-	4 (2.0)	-	-	-	-
	無	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-	-
皮膚嚢腫	有	-	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-	-
皮膚炎	有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-	-
アレルギー性皮膚炎	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
アトピー性皮膚炎	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
接触性皮膚炎	有	8 (3.9)	3 (1.5)	-	4 (2.0)	-	-	-	-
	無	2 (1.8)	3 (2.4)	-	3 (2.4)	-	-	-	-
薬疹	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	1 (0.8)	-	-	-	1 (0.8)

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-4及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-2より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-67 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（合併症）（続き）

[SOC] PT		因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
	合併症	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	207	206	42	199	207	206	42	199
	無	110	126	33	123	110	126	33	123
異汗性湿疹	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
湿疹	有	2 (1.0)	3 (1.5)	-	5 (2.5)	-	-	-	-
	無	2 (1.8)	5 (4.0)	1 (3.0)	2 (1.6)	-	-	-	-
皮脂欠乏性湿疹	有	4 (1.9)	-	2 (4.8)	2 (1.0)	-	-	-	-
	無	1 (0.9)	2 (1.6)	1 (3.0)	2 (1.6)	-	-	-	-
貨幣状湿疹	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
紅斑	有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
多形紅斑	有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
滴状乾癬	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-	-
稗粒腫	有	-	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
汗疹	有	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (2.4)	-	-	-	-	-
	無	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
神経皮膚炎	有	-	-	-	-	-	-	-	-
	無	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-4及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-2より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-67 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（合併症）（続き）

[SOC] PT		合併症	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
			400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団		有	207	206	42	199	207	206	42	199
		無	110	126	33	123	110	126	33	123
掌蹠角皮症		有	-	-	-	-	-	-	-	-
		無	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-
痒疹		有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
		無	-	-	-	-	-	-	-	-
そう痒症		有	-	1 (0.5)	1 (2.4)	-	-	-	-	-
		無	-	-	-	-	-	-	-	-
酒さ		有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
		無	-	-	-	-	-	-	-	-
脂漏性皮膚炎		有	-	2 (1.0)	-	2 (1.0)	-	-	-	-
		無	-	1 (0.8)	1 (3.0)	1 (0.8)	-	-	-	-
皮膚びらん		有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
		無	-	-	-	-	-	-	-	-
蕁麻疹		有	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (2.4)	-	-	-	-	-
		無	-	-	2 (6.1)	1 (0.8)	-	-	-	-
尋常性白斑		有	-	-	1 (2.4)	-	-	-	-	-
		無	-	-	-	-	-	-	-	-
乾皮症		有	-	-	-	2 (1.0)	-	-	-	-
		無	-	-	-	-	-	-	-	-
爪床出血		有	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
		無	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-4及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-2より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-67 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（合併症）（続き）

[SOC] PT			因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
			400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		合併症	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団		有	207	206	42	199	207	206	42	199
		無	110	126	33	123	110	126	33	123
皮脂欠乏症		有	1 (0.5)	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
		無	-	-	-	-	-	-	-	-
[血管障害]		有	3 (1.4)	-	-	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-	-
		無	-	-	-	-	-	-	-	-
大動脈解離		有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
		無	-	-	-	-	-	-	-	-
高血圧		有	2 (1.0)	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-
		無	-	-	-	-	-	-	-	-
起立性低血圧		有	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
		無	-	-	-	-	-	-	-	-
末梢冷感		有	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	-
		無	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-4及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-2より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-68 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（腎機能）

[SOC] PT	治療開始日の 腎機能	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	正常	239	269	59	254	239	269	59	254
	軽度	71	59	15	61	71	59	15	61
有害事象発現	正常	113 (47.3)	128 (47.6)	35 (59.3)	126 (49.6)	31 (13.0)	36 (13.4)	18 (30.5)	36 (14.2)
	軽度	38 (53.5)	29 (49.2)	9 (60.0)	28 (45.9)	13 (18.3)	10 (16.9)	4 (26.7)	9 (14.8)
[血液およびリンパ系障害]									
貧血	正常	-	1 (0.4)	1 (1.7)	1 (0.4)	-	-	1 (1.7)	-
	軽度	-	-	1 (6.7)	1 (1.6)	-	-	-	-
リンパ節炎	正常	-	-	1 (1.7)	1 (0.4)	-	-	1 (1.7)	-
	軽度	-	-	1 (6.7)	-	-	-	-	-
リンパ節症	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-
[心臓障害]									
狭心症	正常	-	2 (0.7)	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
心房細動	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
動悸	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
[耳および迷路障害]									
	正常	2 (0.8)	3 (1.1)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	1 (1.6)	-	-	-	1 (1.6)

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-6及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-4より改変

MedDRA/J 18.1

正常：クレアチニンクリアランスが80 mL/min以上、 軽度：クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満

表 2.7.4-68 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（腎機能）（続き）

[SOC] PT	治療開始日の 腎機能	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない				
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
安全性解析対象集団		正常	239	269	59	254	239	269	59	254
		軽度	71	59	15	61	71	59	15	61
難聴	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-	-
耳鳴	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-	-
頭位性回転性めまい	正常	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-	-
耳不快感	正常	-	2 (0.7)	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-	1 (1.6)
耳管狭窄	正常	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[眼障害]	正常	2 (0.8)	7 (2.6)	-	3 (1.2)	-	-	-	-	1 (0.4)
	軽度	1 (1.4)	1 (1.7)	1 (6.7)	2 (3.3)	-	-	-	-	-
眼精疲労	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-	-
霰粒腫	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-	-
結膜出血	正常	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-	-
アレルギー性結膜炎	正常	1 (0.4)	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	1 (1.4)	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-6及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-4より改変

MedDRA/J 18.1

正常：クレアチニンクリアランスが80 mL/min以上、 軽度：クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満

表 2.7.4-68 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（腎機能）（続き）

[SOC] PT	治療開始日の 腎機能	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	正常	239	269	59	254	239	269	59	254
	軽度	71	59	15	61	71	59	15	61
角膜びらん	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-
眼痛	正常	-	1 (0.4)	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
眼瞼浮腫	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
虹彩炎	正常	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
角膜炎	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	1 (1.7)	-	-	-	-	-	-
点状角膜炎	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
睫毛乱生	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	1 (6.7)	-	-	-	-	-
霧視	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
硝子体浮遊物	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
[胃腸障害]	正常	11 (4.6)	16 (5.9)	4 (6.8)	16 (6.3)	2 (0.8)	4 (1.5)	2 (3.4)	7 (2.8)
	軽度	8 (11.3)	6 (10.2)	3 (20.0)	3 (4.9)	1 (1.4)	3 (5.1)	1 (6.7)	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-6及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-4より改変

MedDRA/J 18.1

正常：クレアチニンクリアランスが80 mL/min以上、 軽度：クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満

表 2.7.4-68 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（腎機能）（続き）

[SOC] PT	治療開始日の 腎機能	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	正常	239	269	59	254	239	269	59	254
	軽度	71	59	15	61	71	59	15	61
腹部不快感	正常	2 (0.8)	3 (1.1)	-	3 (1.2)	-	2 (0.7)	-	2 (0.8)
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
腹痛	正常	-	2 (0.7)	-	3 (1.2)	-	-	-	2 (0.8)
	軽度	-	1 (1.7)	1 (6.7)	-	-	-	-	-
下腹部痛	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	1 (1.7)	-	-	-	1 (1.7)	-	-
上腹部痛	正常	-	2 (0.7)	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	1 (1.7)	-	-	-	1 (1.7)	-	-
アフタ性潰瘍	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
口唇炎	正常	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
便秘	正常	-	1 (0.4)	2 (3.4)	1 (0.4)	-	-	1 (1.7)	-
	軽度	1 (1.4)	1 (1.7)	1 (6.7)	-	-	1 (1.7)	-	-
下痢	正常	2 (0.8)	2 (0.7)	2 (3.4)	7 (2.8)	1 (0.4)	-	1 (1.7)	3 (1.2)
	軽度	1 (1.4)	-	1 (6.7)	1 (1.6)	-	-	-	-
口内乾燥	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
十二指腸潰瘍	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-6及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-4より改変

MedDRA/J 18.1

正常：クレアチニンクリアランスが80 mL/min以上、 軽度：クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満

表 2.7.4-68 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（腎機能）（続き）

[SOC] PT	治療開始日の 腎機能	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	正常	239	269	59	254	239	269	59	254
	軽度	71	59	15	61	71	59	15	61
消化不良	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	1 (6.7)	-	-	-	-	-
放屁	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	1 (6.7)	-	-	-	1 (6.7)	-
胃炎	正常	2 (0.8)	1 (0.4)	-	1 (0.4)	1 (0.4)	-	-	-
	軽度	-	1 (1.7)	-	-	-	-	-	-
胃食道逆流性疾患	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
歯肉出血	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
悪心	正常	-	2 (0.7)	1 (1.7)	-	-	1 (0.4)	-	-
	軽度	1 (1.4)	1 (1.7)	-	1 (1.6)	1 (1.4)	1 (1.7)	-	-
歯の知覚過敏	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	1 (1.7)	-	-	-	-	-	-
口内炎	正常	4 (1.7)	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	3 (4.2)	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-
嘔吐	正常	1 (0.4)	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)	-	-
	軽度	1 (1.4)	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-
大腸ポリープ	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	1 (1.4)	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-6及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-4より改変

MedDRA/J 18.1

正常：クレアチニンクリアランスが80 mL/min以上、 軽度：クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満

表 2.7.4-68 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（腎機能）（続き）

[SOC] PT	治療開始日の 腎機能	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	正常	239	269	59	254	239	269	59	254
	軽度	71	59	15	61	71	59	15	61
[一般・全身障害および投与部位の状態]									
	正常	1 (0.4)	3 (1.1)	3 (5.1)	4 (1.6)	-	1 (0.4)	3 (5.1)	-
	軽度	1 (1.4)	2 (3.4)	1 (6.7)	1 (1.6)	-	1 (1.7)	-	-
無力症	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
胸痛	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-
異常感	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
倦怠感	正常	-	-	2 (3.4)	-	-	-	2 (3.4)	-
	軽度	-	1 (1.7)	-	-	-	1 (1.7)	-	-
末梢性浮腫	正常	-	-	1 (1.7)	1 (0.4)	-	-	1 (1.7)	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
疼痛	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
発熱	正常	-	1 (0.4)	1 (1.7)	1 (0.4)	-	-	1 (1.7)	-
	軽度	-	1 (1.7)	1 (6.7)	-	-	-	-	-
口渇	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
末梢腫脹	正常	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-6及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-4より改変

MedDRA/J 18.1

正常：クレアチニンクリアランスが80 mL/min以上、 軽度：クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満

表 2.7.4-68 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（腎機能）（続き）

[SOC] PT	治療開始日の 腎機能	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	正常	239	269	59	254	239	269	59	254
	軽度	71	59	15	61	71	59	15	61
非心臓性胸痛	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	1 (1.4)	-	-	-	-	-	-	-
[肝胆道系障害]	正常	1 (0.4)	-	-	2 (0.8)	1 (0.4)	-	-	2 (0.8)
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
肝機能異常	正常	1 (0.4)	-	-	2 (0.8)	1 (0.4)	-	-	2 (0.8)
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
[免疫系障害]	正常	-	1 (0.4)	-	3 (1.2)	-	-	-	-
	軽度	1 (1.4)	-	-	-	1 (1.4)	-	-	-
薬物過敏症	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	1 (1.4)	-	-	-	1 (1.4)	-	-	-
季節性アレルギー	正常	-	1 (0.4)	-	3 (1.2)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
[感染症および寄生虫症]	正常	35 (14.6)	37 (13.8)	7 (11.9)	42 (16.5)	-	1 (0.4)	-	-
	軽度	11 (15.5)	8 (13.6)	1 (6.7)	4 (6.6)	1 (1.4)	-	-	-
膿疱性ざ瘡	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
急性副鼻腔炎	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
体部白癬	正常	1 (0.4)	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-6及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-4より改変

MedDRA/J 18.1

正常：クレアチニンクリアランスが80 mL/min以上、 軽度：クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満

表 2.7.4-68 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（腎機能）（続き）

[SOC] PT	治療開始日の 腎機能	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	正常	239	269	59	254	239	269	59	254
	軽度	71	59	15	61	71	59	15	61
気管支炎	正常	2 (0.8)	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	1 (1.4)	-	-	-	-	-	-	-
蜂巣炎	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
結膜炎	正常	2 (0.8)	1 (0.4)	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	1 (1.4)	-	-	-	-	-	-	-
膀胱炎	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
毛包炎	正常	-	3 (1.1)	-	7 (2.8)	-	-	-	-
	軽度	-	2 (3.4)	-	-	-	-	-	-
せつ	正常	1 (0.4)	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	1 (1.4)	-	-	-	-	-	-	-
胃腸炎	正常	-	1 (0.4)	1 (1.7)	2 (0.8)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
単純ヘルペス	正常	1 (0.4)	1 (0.4)	-	3 (1.2)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
麦粒腫	正常	1 (0.4)	2 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-
伝染性単核症	正常	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-6及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-4より改変

MedDRA/J 18.1

正常：クレアチニンクリアランスが80 mL/min以上、軽度：クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満

表 2.7.4-68 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（腎機能）（続き）

[SOC] PT	治療開始日の 腎機能	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	正常	239	269	59	254	239	269	59	254
	軽度	71	59	15	61	71	59	15	61
インフルエンザ	正常	4 (1.7)	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-
爪カンジダ症	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
鼻前庭炎	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
鼻咽頭炎	正常	20 (8.4)	19 (7.1)	5 (8.5)	19 (7.5)	-	1 (0.4)	-	-
	軽度	4 (5.6)	5 (8.5)	1 (6.7)	3 (4.9)	-	-	-	-
外耳炎	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
歯冠周囲炎	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
歯周炎	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	1 (1.4)	1 (1.7)	-	-	1 (1.4)	-	-	-
咽頭炎	正常	-	1 (0.4)	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
歯髄炎	正常	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
鼻炎	正常	1 (0.4)	-	1 (1.7)	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-6及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-4より改変

MedDRA/J 18.1

正常：クレアチニンクリアランスが80 mL/min以上、 軽度：クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満

表 2.7.4-68 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（腎機能）（続き）

[SOC] PT	治療開始日の 腎機能	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	正常	239	269	59	254	239	269	59	254
	軽度	71	59	15	61	71	59	15	61
皮膚感染	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	1 (1.4)	-	-	-	-	-	-	-
須毛瘡	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
足部白癬	正常	-	3 (1.1)	-	2 (0.8)	-	-	-	-
	軽度	2 (2.8)	-	-	-	-	-	-	-
扁桃炎	正常	1 (0.4)	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
歯膿瘍	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	1 (1.4)	-	-	-	1 (1.4)	-	-	-
上気道感染	正常	1 (0.4)	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
膣感染	正常	2 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
ウイルス性発疹	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
白癬感染	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	1 (1.4)	-	-	-	-	-	-	-
腹部膿瘍	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-6及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-4より改変

MedDRA/J 18.1

正常：クレアチニンクリアランスが80 mL/min以上、 軽度：クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満

表 2.7.4-68 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（腎機能）（続き）

[SOC] PT	治療開始日の 腎機能	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	正常	239	269	59	254	239	269	59	254
	軽度	71	59	15	61	71	59	15	61
細菌性耳感染	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
口腔ヘルペス	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
感染性皮膚嚢腫	正常	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
[傷害、中毒および処置合併症]	正常	3 (1.3)	5 (1.9)	2 (3.4)	8 (3.1)	-	-	-	-
	軽度	1 (1.4)	2 (3.4)	-	1 (1.6)	-	-	-	-
節足動物刺傷	正常	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (1.7)	2 (0.8)	-	-	-	-
	軽度	1 (1.4)	-	-	-	-	-	-	-
咬刺傷	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
腱断裂	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
外傷性血腫	正常	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
擦過傷	正常	-	2 (0.7)	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
挫傷	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-6及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-4より改変

MedDRA/J 18.1

正常：クレアチニンクリアランスが80 mL/min以上、 軽度：クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満

表 2.7.4-68 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（腎機能）（続き）

[SOC] PT	治療開始日の 腎機能	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	正常	239	269	59	254	239	269	59	254
	軽度	71	59	15	61	71	59	15	61
創傷	正常	-	-	1 (1.7)	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
熱傷	正常	1 (0.4)	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	1 (1.7)	-	-	-	-	-	-
歯牙破折	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	1 (1.7)	-	-	-	-	-	-
口腔熱傷	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
[臨床検査]	正常	50 (20.9)	54 (20.1)	21 (35.6)	49 (19.3)	28 (11.7)	26 (9.7)	15 (25.4)	23 (9.1)
	軽度	16 (22.5)	11 (18.6)	5 (33.3)	15 (24.6)	10 (14.1)	8 (13.6)	3 (20.0)	7 (11.5)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長*	正常	-	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
	軽度	1 (1.8)	-	-	-	-	-	-	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	正常	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (1.7)	4 (1.6)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (1.7)	3 (1.2)
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
アミラーゼ増加	正常	-	3 (1.1)	2 (3.4)	1 (0.4)	-	1 (0.4)	2 (3.4)	1 (0.4)
	軽度	-	-	-	3 (4.9)	-	-	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)	-	-
	軽度	1 (1.4)	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-6及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-4より改変

MedDRA/J 18.1

正常：クレアチニンクリアランスが80 mL/min以上、軽度：クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満

*第III相試験（J01試験）のみで測定、解析対象は400 mg群：245例（正常：190例、軽度：55例）、200 mg群：250例（正常：202例、軽度：48例）

VACV群：242例（正常：191例、軽度：51例）

表 2.7.4-68 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（腎機能）（続き）

[SOC] PT	治療開始日の 腎機能	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	正常	239	269	59	254	239	269	59	254
	軽度	71	59	15	61	71	59	15	61
好塩基球数増加	正常	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	正常	16 (6.7)	9 (3.3)	1 (1.7)	6 (2.4)	7 (2.9)	3 (1.1)	-	2 (0.8)
	軽度	3 (4.2)	5 (8.5)	1 (6.7)	4 (6.6)	2 (2.8)	4 (6.8)	1 (6.7)	2 (3.3)
抱合ビリルビン増加	正常	1 (0.4)	1 (0.4)	-	-	1 (0.4)	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
血中アルブミン減少	正常	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	1 (6.7)	-	-	-	-	-
血中ビリルビン増加	正常	1 (0.4)	2 (0.7)	-	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	-	1 (0.4)
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
血中クロール減少	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	1 (1.4)	-	-	-	1 (1.4)	-	-	-
血中コレステロール増加	正常	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (1.7)	2 (0.8)	-	1 (0.4)	-	-
	軽度	1 (1.4)	-	-	-	-	-	-	-
血中クレアチニン増加	正常	-	-	1 (1.7)	1 (0.4)	-	-	1 (1.7)	-
	軽度	-	-	1 (6.7)	2 (3.3)	-	-	-	2 (3.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	1 (1.7)	-	-	-	-	-	-
血中カリウム減少	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	2 (3.3)	-	-	-	1 (1.6)

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-6及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-4より改変

MedDRA/J 18.1

正常：クレアチニンクリアランスが80 mL/min以上、 軽度：クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満

表 2.7.4-68 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（腎機能）（続き）

[SOC] PT	治療開始日の 腎機能	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	正常	239	269	59	254	239	269	59	254
	軽度	71	59	15	61	71	59	15	61
血中カリウム増加	正常	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (5.1)	1 (0.4)	-	1 (0.4)	2 (3.4)	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
拡張期血圧低下	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
血圧上昇	正常	-	1 (0.4)	1 (1.7)	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
収縮期血圧上昇	正常	1 (0.4)	-	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
血中尿素増加	正常	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (1.7)	-	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (1.7)	-
	軽度	-	1 (1.7)	1 (6.7)	1 (1.6)	-	1 (1.7)	-	1 (1.6)
血中尿酸増加	正常	2 (0.8)	3 (1.1)	3 (5.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (3.4)	-
	軽度	1 (1.4)	-	-	1 (1.6)	1 (1.4)	-	-	-
白血球百分率数異常	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図QT延長*	正常	3 (1.6)	3 (1.5)	-	1 (0.5)	3 (1.6)	3 (1.5)	-	1 (0.5)
	軽度	1 (1.8)	-	-	-	1 (1.8)	-	-	-
心電図ST部分上昇*	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	1 (1.8)	-	-	-	1 (1.8)	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-6及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-4より改変

MedDRA/J 18.1

正常：クレアチニンクリアランスが80 mL/min以上、軽度：クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満

*第III相試験（J01試験）のみで測定、解析対象は400 mg群：245例（正常：190例、軽度：55例）、200 mg群：250例（正常：202例、軽度：48例）

VACV群：242例（正常：191例、軽度：51例）

表 2.7.4-68 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（腎機能）（続き）

[SOC] PT	治療開始日の 腎機能	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	正常	239	269	59	254	239	269	59	254
	軽度	71	59	15	61	71	59	15	61
好酸球数増加	正常	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (3.4)	-	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.7)	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
フィブリン分解産物増加*	正常	9 (4.7)	5 (2.5)	-	7 (3.7)	5 (2.6)	3 (1.5)	-	5 (2.6)
	軽度	-	2 (4.2)	-	3 (5.9)	-	1 (2.1)	-	1 (2.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	正常	-	4 (1.5)	1 (1.7)	3 (1.2)	-	2 (0.7)	1 (1.7)	1 (0.4)
	軽度	-	-	1 (6.7)	-	-	-	-	-
尿中ブドウ糖陽性	正常	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (1.7)	9 (3.5)	-	1 (0.4)	1 (1.7)	2 (0.8)
	軽度	4 (5.6)	2 (3.4)	-	-	2 (2.8)	2 (3.4)	-	-
ヘマトクリット減少	正常	-	1 (0.4)	1 (1.7)	-	-	1 (0.4)	1 (1.7)	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
ヘモグロビン減少	正常	-	1 (0.4)	1 (1.7)	-	-	1 (0.4)	1 (1.7)	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
心拍数増加	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
眼圧上昇	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
肝機能検査異常	正常	1 (0.4)	2 (0.7)	-	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	-	2 (0.8)
	軽度	-	-	-	1 (1.6)	-	-	-	1 (1.6)

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-6及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-4より改変

MedDRA/J 18.1

正常：クレアチニンクリアランスが80 mL/min以上、軽度：クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満

*第III相試験（J01試験）のみで測定、解析対象は400 mg群：245例（正常：190例、軽度：55例）、200 mg群：250例（正常：202例、軽度：48例）

VACV群：242例（正常：191例、軽度：51例）

表 2.7.4-68 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（腎機能）（続き）

[SOC] PT	治療開始日の 腎機能	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	正常	239	269	59	254	239	269	59	254
	軽度	71	59	15	61	71	59	15	61
リンパ球数減少	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	1 (6.7)	-	-	-	-	-
リンパ球数増加	正常	1 (0.4)	-	1 (1.7)	-	1 (0.4)	-	1 (1.7)	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
単球数増加	正常	-	-	1 (1.7)	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球数減少	正常	-	-	2 (3.4)	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
総蛋白減少	正常	-	-	1 (1.7)	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)
	軽度	-	1 (1.7)	-	-	-	1 (1.7)	-	-
赤血球数減少	正常	-	-	1 (1.7)	-	-	-	1 (1.7)	-
	軽度	1 (1.4)	-	-	-	1 (1.4)	-	-	-
白血球数減少	正常	2 (0.8)	3 (1.1)	-	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	-	1 (0.4)
	軽度	-	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-
白血球数増加	正常	3 (1.3)	5 (1.9)	2 (3.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	-	1 (1.7)	-
	軽度	1 (1.4)	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-
血小板数増加	正常	2 (0.8)	2 (0.7)	1 (1.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (1.7)	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
尿中蛋白陽性	正常	7 (2.9)	1 (0.4)	1 (1.7)	2 (0.8)	1 (0.4)	-	-	1 (0.4)
	軽度	-	1 (1.7)	-	2 (3.3)	-	1 (1.7)	-	1 (1.6)

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-6及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-4より改変

MedDRA/J 18.1

正常：クレアチニンクリアランスが80 mL/min以上、 軽度：クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満

表 2.7.4-68 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（腎機能）（続き）

[SOC] PT	治療開始日の 腎機能	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団		239	269	59	254	239	269	59	254
	軽度	71	59	15	61	71	59	15	61
血中アルカリホスファターゼ増加	正常	4 (1.7)	-	2 (3.4)	-	3 (1.3)	-	2 (3.4)	-
	軽度	-	-	2 (13.3)	-	-	-	2 (13.3)	-
肝酵素上昇	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	1 (1.4)	-	-	-	1 (1.4)	-	-	-
α1ミクログロブリン	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	1 (1.7)	-	-	-	1 (1.7)	-	-
α1ミクログロブリン増加	正常	13 (5.4)	11 (4.1)	2 (3.4)	11 (4.3)	5 (2.1)	6 (2.2)	1 (1.7)	3 (1.2)
	軽度	2 (2.8)	5 (8.5)	1 (6.7)	3 (4.9)	1 (1.4)	3 (5.1)	-	2 (3.3)
[代謝および栄養障害]	正常	-	3 (1.1)	1 (1.7)	-	-	1 (0.4)	-	-
	軽度	1 (1.4)	1 (1.7)	-	1 (1.6)	-	-	-	-
脱水	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
食欲減退	正常	-	2 (0.7)	1 (1.7)	-	-	1 (0.4)	-	-
	軽度	1 (1.4)	1 (1.7)	-	-	-	-	-	-
高アミラーゼ血症	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-
[筋骨格系および結合組織障害]	正常	9 (3.8)	6 (2.2)	1 (1.7)	3 (1.2)	-	1 (0.4)	-	-
	軽度	2 (2.8)	2 (3.4)	-	2 (3.3)	-	-	-	-
関節痛	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	1 (1.7)	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-6及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-4より改変

MedDRA/J 18.1

正常：クレアチニンクリアランスが80 mL/min以上、 軽度：クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満

表 2.7.4-68 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（腎機能）（続き）

[SOC] PT	治療開始日の 腎機能	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	正常	239	269	59	254	239	269	59	254
	軽度	71	59	15	61	71	59	15	61
関節炎	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
背部痛	正常	4 (1.7)	-	1 (1.7)	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	1 (1.4)	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-
腰部脊柱管狭窄症	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
筋骨格痛	正常	1 (0.4)	-	1 (1.7)	-	-	-	-	-
	軽度	1 (1.4)	-	-	-	-	-	-	-
四肢痛	正常	-	1 (0.4)	-	1 (0.4)	-	1 (0.4)	-	-
	軽度	-	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-
関節周囲炎	正常	-	1 (0.4)	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
変形性脊椎症	正常	2 (0.8)	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
腱炎	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	1 (1.7)	-	-	-	-	-	-
腱鞘炎	正常	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
椎間板突出	正常	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-6及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-4より改変

MedDRA/J 18.1

正常：クレアチニンクリアランスが80 mL/min以上、 軽度：クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満

表 2.7.4-68 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（腎機能）（続き）

[SOC] PT	治療開始日の 腎機能	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	正常	239	269	59	254	239	269	59	254
	軽度	71	59	15	61	71	59	15	61
靱帯痛	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	正常	1 (0.4)	-	1 (1.7)	3 (1.2)	-	-	-	-
	軽度	-	1 (1.7)	1 (6.7)	-	-	-	-	-
胃癌	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	1 (6.7)	-	-	-	-	-
皮膚乳頭腫	正常	1 (0.4)	-	-	2 (0.8)	-	-	-	-
	軽度	-	1 (1.7)	-	-	-	-	-	-
子宮癌	正常	-	-	1 (1.7)	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
肺の悪性新生物	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
[神経系障害]	正常	8 (3.3)	13 (4.8)	2 (3.4)	11 (4.3)	-	3 (1.1)	-	3 (1.2)
	軽度	-	1 (1.7)	-	3 (4.9)	-	-	-	1 (1.6)
意識レベルの低下	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-
浮動性めまい	正常	3 (1.3)	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
味覚異常	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-6及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-4より改変

MedDRA/J 18.1

正常：クレアチニンクリアランスが80 mL/min以上、 軽度：クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満

表 2.7.4-68 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（腎機能）（続き）

[SOC] PT	治療開始日の 腎機能	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	正常	239	269	59	254	239	269	59	254
	軽度	71	59	15	61	71	59	15	61
頭痛	正常	2 (0.8)	9 (3.3)	1 (1.7)	8 (3.1)	-	1 (0.4)	-	2 (0.8)
	軽度	-	1 (1.7)	-	2 (3.3)	-	-	-	1 (1.6)
片麻痺	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-
意識消失	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-
神経痛	正常	1 (0.4)	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
傾眠	正常	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (1.7)	1 (0.4)	-	1 (0.4)	-	1 (0.4)
	軽度	-	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-
肋間神経痛	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
第7脳神経麻痺	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
塞栓性脳梗塞	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-
[精神障害]	正常	1 (0.4)	1 (0.4)	-	2 (0.8)	-	-	-	-
	軽度	2 (2.8)	1 (1.7)	1 (6.7)	1 (1.6)	-	-	-	-
不安	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	1 (1.4)	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-6及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-4より改変

MedDRA/J 18.1

正常：クレアチニンクリアランスが80 mL/min以上、 軽度：クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満

表 2.7.4-68 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（腎機能）（続き）

[SOC] PT	治療開始日の 腎機能	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	正常	239	269	59	254	239	269	59	254
	軽度	71	59	15	61	71	59	15	61
不眠症	正常	1 (0.4)	-	-	2 (0.8)	-	-	-	-
	軽度	1 (1.4)	1 (1.7)	1 (6.7)	1 (1.6)	-	-	-	-
神経症	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
[腎および尿路障害]	正常	-	1 (0.4)	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-
排尿困難	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
失禁	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-
尿閉	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
[生殖系および乳房障害]	正常	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
外陰膺そう痒症	正常	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	正常	6 (2.5)	5 (1.9)	2 (3.4)	7 (2.8)	-	-	-	1 (0.4)
	軽度	3 (4.2)	1 (1.7)	-	2 (3.3)	-	-	-	-
喘息	正常	-	2 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-6及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-4より改変

MedDRA/J 18.1

正常：クレアチニンクリアランスが80 mL/min以上、 軽度：クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満

表 2.7.4-68 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（腎機能）（続き）

[SOC] PT	治療開始日の 腎機能	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	正常	239	269	59	254	239	269	59	254
	軽度	71	59	15	61	71	59	15	61
咳嗽	正常	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	2 (2.8)	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-
呼吸困難	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	1 (1.7)	-	-	-	-	-	-
鼻出血	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
しゃっくり	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
アレルギー性鼻炎	正常	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (3.4)	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
鼻漏	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
上気道の炎症	正常	4 (1.7)	-	-	4 (1.6)	-	-	-	-
	軽度	1 (1.4)	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-
喉頭不快感	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
喉頭の炎症	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
[皮膚および皮下組織障害]	正常	21 (8.8)	23 (8.6)	9 (15.3)	29 (11.4)	-	-	-	1 (0.4)
	軽度	5 (7.0)	6 (10.2)	-	5 (8.2)	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-6及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-4より改変

MedDRA/J 18.1

正常：クレアチニンクリアランスが80 mL/min以上、 軽度：クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満

表 2.7.4-68 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（腎機能）（続き）

[SOC] PT	治療開始日の 腎機能	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	正常	239	269	59	254	239	269	59	254
	軽度	71	59	15	61	71	59	15	61
ざ瘡	正常	1 (0.4)	-	-	4 (1.6)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚嚢腫	正常	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	1 (1.7)	-	1 (1.6)	-	-	-	-
皮膚炎	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	1 (1.4)	-	-	-	-	-	-	-
アレルギー性皮膚炎	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
アトピー性皮膚炎	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
接触性皮膚炎	正常	8 (3.3)	6 (2.2)	-	6 (2.4)	-	-	-	-
	軽度	1 (1.4)	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-
薬疹	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
異汗性湿疹	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
湿疹	正常	3 (1.3)	6 (2.2)	1 (1.7)	6 (2.4)	-	-	-	-
	軽度	1 (1.4)	2 (3.4)	-	1 (1.6)	-	-	-	-
皮脂欠乏性湿疹	正常	4 (1.7)	1 (0.4)	3 (5.1)	4 (1.6)	-	-	-	-
	軽度	1 (1.4)	1 (1.7)	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-6及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-4より改変

MedDRA/J 18.1

正常：クレアチニンクリアランスが80 mL/min以上、軽度：クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満

表 2.7.4-68 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（腎機能）（続き）

[SOC] PT	治療開始日の 腎機能	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	正常	239	269	59	254	239	269	59	254
	軽度	71	59	15	61	71	59	15	61
貨幣状湿疹	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
紅斑	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
多形紅斑	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
滴状乾癬	正常	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
稗粒腫	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
汗疹	正常	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.7)	-	-	-	-	-
	軽度	-	1 (1.7)	-	-	-	-	-	-
神経皮膚炎	正常	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
掌蹠角皮症	正常	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
痒疹	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-
そう痒症	正常	-	1 (0.4)	1 (1.7)	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-6及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-4より改変

MedDRA/J 18.1

正常：クレアチニンクリアランスが80 mL/min以上、 軽度：クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満

表 2.7.4-68 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（腎機能）（続き）

[SOC] PT	治療開始日の 腎機能	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない				
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
安全性解析対象集団		正常	239	269	59	254	239	269	59	254
		軽度	71	59	15	61	71	59	15	61
酒さ	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-	
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-	
脂漏性皮膚炎	正常	-	1 (0.4)	1 (1.7)	2 (0.8)	-	-	-	-	
	軽度	-	2 (3.4)	-	1 (1.6)	-	-	-	-	
皮膚びらん	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-	
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-	
蕁麻疹	正常	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (5.1)	1 (0.4)	-	-	-	-	
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-	
尋常性白斑	正常	-	-	1 (1.7)	-	-	-	-	-	
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-	
乾皮症	正常	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-	
	軽度	-	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-	
爪床出血	正常	-	-	-	-	-	-	-	-	
	軽度	1 (1.4)	-	-	-	-	-	-	-	
皮脂欠乏症	正常	1 (0.4)	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-	
	軽度	-	-	-	-	-	-	-	-	
[血管障害]	正常	-	-	-	-	-	-	-	-	
	軽度	3 (4.2)	-	-	1 (1.6)	1 (1.4)	-	-	-	
大動脈解離	正常	-	-	-	-	-	-	-	-	
	軽度	-	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-	

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-6及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-4より改変

MedDRA/J 18.1

正常：クレアチニンクリアランスが80 mL/min以上、 軽度：クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満

表 2.7.4-68 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（腎機能）（続き）

[SOC] PT	治療開始日の 腎機能	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	正常	239	269	59	254	239	269	59	254
	軽度	71	59	15	61	71	59	15	61
高血圧	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	2 (2.8)	-	-	-	1 (1.4)	-	-	-
起立性低血圧	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	1 (1.4)	-	-	-	-	-	-	-
末梢冷感	正常	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	-	-	-	1 (1.6)	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-6及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-4より改変
正常：クレアチニンクリアランスが80 mL/min以上、 軽度：クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-69 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（併用薬剤・併用療法）

[SOC] PT	併用薬剤・ 併用療法	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	284	294	68	283	284	294	68	283
	無	33	38	7	39	33	38	7	39
有害事象発現	有	149 (52.5)	148 (50.3)	44 (64.7)	151 (53.4)	43 (15.1)	44 (15.0)	22 (32.4)	43 (15.2)
	無	6 (18.2)	11 (28.9)	1 (14.3)	5 (12.8)	3 (9.1)	3 (7.9)	0	3 (7.7)
[血液およびリンパ系障害]	有	-	1 (0.3)	2 (2.9)	2 (0.7)	-	-	1 (1.5)	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
貧血	有	-	-	2 (2.9)	1 (0.4)	-	-	1 (1.5)	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
リンパ節炎	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
リンパ節症	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
[心臓障害]	有	-	2 (0.7)	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
狭心症	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
心房細動	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
動悸	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
[耳および迷路障害]	有	2 (0.7)	3 (1.0)	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-5及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-3より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-69 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（併用薬剤・併用療法）（続き）

[SOC] PT	併用薬剤・ 併用療法	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	284	294	68	283	284	294	68	283
	無	33	38	7	39	33	38	7	39
難聴	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
耳鳴	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
頭位性回転性めまい	有	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
耳不快感	有	-	2 (0.7)	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
耳管狭窄	有	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
[眼障害]	有	3 (1.1)	8 (2.7)	1 (1.5)	5 (1.8)	-	-	-	1 (0.4)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
眼精疲労	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
霰粒腫	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
結膜出血	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
アレルギー性結膜炎	有	2 (0.7)	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-5及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-3より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-69 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（併用薬剤・併用療法）（続き）

[SOC] PT	併用薬剤・ 併用療法	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	284	294	68	283	284	294	68	283
	無	33	38	7	39	33	38	7	39
角膜びらん	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
眼痛	有	-	1 (0.3)	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
眼瞼浮腫	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
虹彩炎	有	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
角膜炎	有	-	2 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
点状角膜炎	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
睫毛乱生	有	-	-	1 (1.5)	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
霧視	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
硝子体浮遊物	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
[胃腸障害]	有	19 (6.7)	22 (7.5)	7 (10.3)	18 (6.4)	3 (1.1)	7 (2.4)	3 (4.4)	6 (2.1)
	無	-	-	-	1 (2.6)	-	-	-	1 (2.6)

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-5及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-3より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-69 带状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（併用薬剤・併用療法）（続き）

[SOC] PT	併用薬剤・ 併用療法	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	284	294	68	283	284	294	68	283
	無	33	38	7	39	33	38	7	39
腹部不快感	有	2 (0.7)	3 (1.0)	-	3 (1.1)	-	2 (0.7)	-	2 (0.7)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
腹痛	有	-	3 (1.0)	1 (1.5)	3 (1.1)	-	-	-	2 (0.7)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
下腹部痛	有	-	2 (0.7)	-	-	-	1 (0.3)	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
上腹部痛	有	-	3 (1.0)	-	1 (0.4)	-	1 (0.3)	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
アフタ性潰瘍	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
口唇炎	有	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
便秘	有	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (4.4)	1 (0.4)	-	1 (0.3)	1 (1.5)	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
下痢	有	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (4.4)	7 (2.5)	1 (0.4)	-	1 (1.5)	2 (0.7)
	無	-	-	-	1 (2.6)	-	-	-	1 (2.6)
口内乾燥	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
十二指腸潰瘍	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-5及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-3より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-69 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（併用薬剤・併用療法）（続き）

[SOC] PT	併用薬剤・ 併用療法	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	284	294	68	283	284	294	68	283
	無	33	38	7	39	33	38	7	39
消化不良	有	-	-	1 (1.5)	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
放屁	有	-	-	1 (1.5)	-	-	-	1 (1.5)	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
胃炎	有	2 (0.7)	2 (0.7)	-	1 (0.4)	1 (0.4)	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
胃食道逆流性疾患	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
歯肉出血	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
悪心	有	1 (0.4)	3 (1.0)	1 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
歯の知覚過敏	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
口内炎	有	7 (2.5)	1 (0.3)	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
嘔吐	有	2 (0.7)	1 (0.3)	-	1 (0.4)	-	1 (0.3)	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
大腸ポリープ	有	1 (0.4)	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-69 带状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（併用薬剤・併用療法）（続き）

[SOC] PT	併用薬剤・ 併用療法	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	284	294	68	283	284	294	68	283
	無	33	38	7	39	33	38	7	39
[一般・全身障害および投与部位の状態]	有	2 (0.7)	5 (1.7)	4 (5.9)	5 (1.8)	-	2 (0.7)	3 (4.4)	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
無力症	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
胸痛	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
異常感	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
倦怠感	有	-	1 (0.3)	2 (2.9)	-	-	1 (0.3)	2 (2.9)	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
末梢性浮腫	有	-	-	1 (1.5)	1 (0.4)	-	-	1 (1.5)	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
疼痛	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
発熱	有	-	2 (0.7)	2 (2.9)	1 (0.4)	-	-	1 (1.5)	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
口渇	有	-	1 (0.3)	-	-	-	1 (0.3)	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
末梢腫脹	有	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-69 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（併用薬剤・併用療法）（続き）

[SOC] PT	併用薬剤・ 併用療法	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	有	284	294	68	283	284	294	68	283
	無	33	38	7	39	33	38	7	39
非心臓性胸痛	有	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
[肝胆道系障害]	有	1 (0.4)	-	-	2 (0.7)	1 (0.4)	-	-	2 (0.7)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
肝機能異常	有	1 (0.4)	-	-	2 (0.7)	1 (0.4)	-	-	2 (0.7)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
[免疫系障害]	有	1 (0.4)	1 (0.3)	-	3 (1.1)	1 (0.4)	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
薬物過敏症	有	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
季節性アレルギー	有	-	1 (0.3)	-	3 (1.1)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
[感染症および寄生虫症]	有	46 (16.2)	45 (15.3)	8 (11.8)	44 (15.5)	1 (0.4)	1 (0.3)	-	-
	無	1 (3.0)	1 (2.6)	-	2 (5.1)	-	-	-	-
膿疱性ざ瘡	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
急性副鼻腔炎	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
虫垂炎	有	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-5及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-3より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-69 带状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（併用薬剤・併用療法）（続き）

[SOC] PT	併用薬剤・ 併用療法	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	284	294	68	283	284	294	68	283
	無	33	38	7	39	33	38	7	39
体部白癬	有	1 (0.4)	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
気管支炎	有	3 (1.1)	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
蜂巣炎	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
結膜炎	有	3 (1.1)	1 (0.3)	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
膀胱炎	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
毛包炎	有	-	5 (1.7)	-	6 (2.1)	-	-	-	-
	無	-	-	-	1 (2.6)	-	-	-	-
せつ	有	2 (0.7)	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
胃腸炎	有	-	1 (0.3)	1 (1.5)	2 (0.7)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
単純ヘルペス	有	1 (0.4)	1 (0.3)	-	3 (1.1)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
麦粒腫	有	1 (0.4)	2 (0.7)	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-69 带状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（併用薬剤・併用療法）（続き）

[SOC] PT	併用薬剤・ 併用療法	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	284	294	68	283	284	294	68	283
	無	33	38	7	39	33	38	7	39
伝染性単核症	有	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
インフルエンザ	有	4 (1.4)	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
爪カンジダ症	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
鼻前庭炎	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
鼻咽頭炎	有	23 (8.1)	24 (8.2)	6 (8.8)	21 (7.4)	-	1 (0.3)	-	-
	無	1 (3.0)	1 (2.6)	-	1 (2.6)	-	-	-	-
外耳炎	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
歯冠周囲炎	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
歯周炎	有	1 (0.4)	2 (0.7)	-	-	1 (0.4)	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
咽頭炎	有	-	1 (0.3)	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
歯髄炎	有	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-69 带状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（併用薬剤・併用療法）（続き）

[SOC] PT	併用薬剤・ 併用療法	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	284	294	68	283	284	294	68	283
	無	33	38	7	39	33	38	7	39
鼻炎	有	1 (0.4)	-	1 (1.5)	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚感染	有	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
須毛瘡	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
足部白癬	有	2 (0.7)	3 (1.0)	-	2 (0.7)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
扁桃炎	有	1 (0.4)	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
歯膿瘍	有	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
上気道感染	有	1 (0.4)	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
膣感染	有	2 (0.7)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
ウイルス性発疹	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
白癬感染	有	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-69 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（併用薬剤・併用療法）（続き）

[SOC] PT	併用薬剤・ 併用療法	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	有	284	294	68	283	284	294	68	283
	無	33	38	7	39	33	38	7	39
腹部膿瘍	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
細菌性耳感染	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
口腔ヘルペス	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
感染性皮膚嚢腫	有	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
[傷害、中毒および処置合併症]	有	4 (1.4)	7 (2.4)	2 (2.9)	8 (2.8)	-	-	-	-
	無	-	-	-	1 (2.6)	-	-	-	-
節足動物刺傷	有	2 (0.7)	3 (1.0)	1 (1.5)	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	1 (2.6)	-	-	-	-
咬刺傷	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
腱断裂	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
外傷性血腫	有	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
擦過傷	有	-	2 (0.7)	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-5及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-3より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-69 带状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（併用薬剤・併用療法）（続き）

[SOC] PT	併用薬剤・ 併用療法	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	有	284	294	68	283	284	294	68	283
	無	33	38	7	39	33	38	7	39
挫傷	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
創傷	有	-	-	1 (1.5)	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
熱傷	有	1 (0.4)	1 (0.3)	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
歯牙破折	有	-	1 (0.3)	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
口腔熱傷	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
[臨床検査]	有	66 (23.2)	59 (20.1)	27 (39.7)	63 (22.3)	37 (13.0)	32 (10.9)	18 (26.5)	29 (10.2)
	無	3 (9.1)	7 (18.4)	-	3 (7.7)	3 (9.1)	3 (7.9)	-	2 (5.1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長*	有	1 (0.4)	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.5)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	有	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (1.5)	4 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (1.5)	3 (1.1)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
アミラーゼ増加	有	1 (0.4)	4 (1.4)	2 (2.9)	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (2.9)	-
	無	-	-	-	1 (2.6)	-	-	-	1 (2.6)

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-5及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-3より改変

MedDRA/J 18.1

*第III相試験（J01試験）のみで測定、解析対象は400 mg群：249例（併用薬剤・併用療法有：224例、無：25例）

200 mg群：252例（併用薬剤・併用療法有：221例、無：31例）、VACV群：249例（併用薬剤・併用療法有：217例、無：32例）

表 2.7.4-69 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（併用薬剤・併用療法）（続き）

[SOC] PT	併用薬剤・ 併用療法	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	284	294	68	283	284	294	68	283
	無	33	38	7	39	33	38	7	39
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	有	1 (0.4)	1 (0.3)	-	-	-	1 (0.3)	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
好塩基球数増加	有	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	有	18 (6.3)	13 (4.4)	2 (2.9)	10 (3.5)	8 (2.8)	7 (2.4)	1 (1.5)	4 (1.4)
	無	1 (3.0)	1 (2.6)	-	-	1 (3.0)	-	-	-
抱合ビリルビン増加	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	1 (3.0)	-	-	-	1 (3.0)	-	-	-
血中アルブミン減少	有	1 (0.4)	-	1 (1.5)	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
血中ビリルビン増加	有	-	2 (0.7)	-	1 (0.4)	-	1 (0.3)	-	1 (0.4)
	無	1 (3.0)	-	-	-	1 (3.0)	-	-	-
血中クロール減少	有	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
血中コレステロール増加	有	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.5)	2 (0.7)	-	1 (0.3)	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
血中クレアチニン増加	有	-	-	2 (2.9)	3 (1.1)	-	-	1 (1.5)	2 (0.7)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
血中乳酸脱水素酵素増加	有	-	1 (0.3)	1 (1.5)	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-5及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-3より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-69 带状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（併用薬剤・併用療法）（続き）

[SOC] PT	併用薬剤・ 併用療法	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	284	294	68	283	284	294	68	283
	無	33	38	7	39	33	38	7	39
血中カリウム減少	有	-	1 (0.3)	-	2 (0.7)	-	-	-	1 (0.4)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
血中カリウム増加	有	1 (0.4)	1 (0.3)	3 (4.4)	1 (0.4)	-	1 (0.3)	2 (2.9)	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
拡張期血圧低下	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
血圧上昇	有	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (1.5)	-	1 (0.4)	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
収縮期血圧上昇	有	2 (0.7)	-	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
血中尿素増加	有	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (2.9)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.5)	1 (0.4)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
血中尿酸増加	有	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (4.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (2.9)	-
	無	-	1 (2.6)	-	1 (2.6)	-	-	-	-
白血球百分率数異常	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図QT延長*	有	4 (1.8)	3 (1.4)	-	1 (0.5)	4 (1.8)	3 (1.4)	-	1 (0.5)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-5及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-3より改変

MedDRA/J 18.1

*第III相試験（J01試験）のみで測定、解析対象は400 mg群：249例（併用薬剤・併用療法有：224例、無：25例）

200 mg群：252例（併用薬剤・併用療法有：221例、無：31例）、VACV群：249例（併用薬剤・併用療法有：217例、無：32例）

表 2.7.4-69 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（併用薬剤・併用療法）（続き）

[SOC] PT	併用薬剤・ 併用療法	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	284	294	68	283	284	294	68	283
	無	33	38	7	39	33	38	7	39
心電図ST部分上昇*	有	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
好酸球数増加	有	1 (0.4)	-	2 (2.9)	-	1 (0.4)	-	1 (1.5)	-
	無	-	1 (2.6)	-	-	-	1 (2.6)	-	-
フィブリン分解産物増加*	有	8 (3.6)	6 (2.7)	-	9 (4.1)	4 (1.8)	3 (1.4)	-	5 (2.3)
	無	1 (4.0)	1 (3.2)	-	1 (3.1)	1 (4.0)	1 (3.2)	-	1 (3.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	有	-	4 (1.4)	2 (2.9)	4 (1.4)	-	2 (0.7)	1 (1.5)	1 (0.4)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
尿中ブドウ糖陽性	有	5 (1.8)	5 (1.7)	1 (1.5)	9 (3.2)	2 (0.7)	3 (1.0)	1 (1.5)	2 (0.7)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
ヘマトクリット減少	有	-	1 (0.3)	1 (1.5)	-	-	1 (0.3)	1 (1.5)	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
ヘモグロビン減少	有	-	1 (0.3)	1 (1.5)	-	-	1 (0.3)	1 (1.5)	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
心拍数増加	有	-	1 (0.3)	-	-	-	1 (0.3)	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
眼圧上昇	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-5及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-3より改変

MedDRA/J 18.1

*第III相試験（J01試験）のみで測定、解析対象は400 mg群：249例（併用薬剤・併用療法有：224例、無：25例）

200 mg群：252例（併用薬剤・併用療法有：221例、無：31例）、VACV群：249例（併用薬剤・併用療法有：217例、無：32例）

表 2.7.4-69 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（併用薬剤・併用療法）（続き）

[SOC] PT	併用薬剤・ 併用療法	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	284	294	68	283	284	294	68	283
	無	33	38	7	39	33	38	7	39
肝機能検査異常	有	1 (0.4)	2 (0.7)	-	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.3)	-	3 (1.1)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
リンパ球数減少	有	-	-	1 (1.5)	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
リンパ球数増加	有	1 (0.4)	-	1 (1.5)	-	1 (0.4)	-	1 (1.5)	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
単球数増加	有	-	-	1 (1.5)	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球数減少	有	-	-	2 (2.9)	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
総蛋白減少	有	-	1 (0.3)	1 (1.5)	1 (0.4)	-	1 (0.3)	-	1 (0.4)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
赤血球数減少	有	1 (0.4)	-	1 (1.5)	-	1 (0.4)	-	1 (1.5)	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
白血球数減少	有	2 (0.7)	2 (0.7)	-	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.3)	-	1 (0.4)
	無	-	1 (2.6)	-	-	-	-	-	-
白血球数増加	有	4 (1.4)	5 (1.7)	2 (2.9)	2 (0.7)	1 (0.4)	-	1 (1.5)	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
血小板数増加	有	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (1.5)	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-5及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-3より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-69 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（併用薬剤・併用療法）（続き）

[SOC] PT	併用薬剤・ 併用療法	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	284	294	68	283	284	294	68	283
	無	33	38	7	39	33	38	7	39
尿中蛋白陽性	有	7 (2.5)	1 (0.3)	1 (1.5)	5 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.3)	-	3 (1.1)
	無	-	1 (2.6)	-	-	-	-	-	-
血中アルカリホスファターゼ増加	有	4 (1.4)	-	4 (5.9)	-	3 (1.1)	-	4 (5.9)	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
肝酵素上昇	有	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
握力低下	有	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
α1ミクログロブリン	有	-	1 (0.3)	-	-	-	1 (0.3)	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
α1ミクログロブリン増加	有	15 (5.3)	14 (4.8)	3 (4.4)	15 (5.3)	6 (2.1)	8 (2.7)	1 (1.5)	6 (2.1)
	無	-	2 (5.3)	-	-	-	1 (2.6)	-	-
[代謝および栄養障害]	有	1 (0.4)	4 (1.4)	1 (1.5)	1 (0.4)	-	1 (0.3)	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
脱水	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
食欲減退	有	1 (0.4)	3 (1.0)	1 (1.5)	-	-	1 (0.3)	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
高アミラーゼ血症	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-5及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-3より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-69 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（併用薬剤・併用療法）（続き）

[SOC] PT	併用薬剤・ 併用療法	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	284	294	68	283	284	294	68	283
	無	33	38	7	39	33	38	7	39
[筋骨格系および結合組織障害]	有	11 (3.9)	8 (2.7)	1 (1.5)	5 (1.8)	-	1 (0.3)	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
関節痛	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
関節炎	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
背部痛	有	5 (1.8)	-	1 (1.5)	2 (0.7)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
腰部脊柱管狭窄症	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
筋骨格痛	有	2 (0.7)	-	1 (1.5)	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
四肢痛	有	-	1 (0.3)	-	2 (0.7)	-	1 (0.3)	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
関節周囲炎	有	-	1 (0.3)	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
変形性脊椎症	有	2 (0.7)	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
腱炎	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-69 带状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（併用薬剤・併用療法）（続き）

[SOC] PT	併用薬剤・ 併用療法	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	284	294	68	283	284	294	68	283
	無	33	38	7	39	33	38	7	39
腱鞘炎	有	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
椎間板突出	有	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
靱帯痛	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	有	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (2.9)	3 (1.1)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
胃癌	有	-	-	1 (1.5)	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚乳頭腫	有	1 (0.4)	1 (0.3)	-	2 (0.7)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
子宮癌	有	-	-	1 (1.5)	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
肺の悪性新生物	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
[神経系障害]	有	8 (2.8)	11 (3.7)	2 (2.9)	14 (4.9)	-	3 (1.0)	-	4 (1.4)
	無	-	3 (7.9)	-	1 (2.6)	-	-	-	1 (2.6)
意識レベルの低下	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-5及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-3より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-69 带状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（併用薬剤・併用療法）（続き）

[SOC] PT	併用薬剤・ 併用療法	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	284	294	68	283	284	294	68	283
	無	33	38	7	39	33	38	7	39
浮動性めまい	有	3 (1.1)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	1 (2.6)	-	-	-	-	-	-
味覚異常	有	-	1 (0.3)	-	-	-	1 (0.3)	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
脳症	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
頭痛	有	2 (0.7)	8 (2.7)	1 (1.5)	9 (3.2)	-	1 (0.3)	-	2 (0.7)
	無	-	2 (5.3)	-	1 (2.6)	-	-	-	1 (2.6)
片麻痺	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
意識消失	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
神経痛	有	1 (0.4)	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
傾眠	有	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (1.5)	2 (0.7)	-	1 (0.3)	-	1 (0.4)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
肋間神経痛	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
第7脳神経麻痺	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-69 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（併用薬剤・併用療法）（続き）

[SOC] PT	併用薬剤・ 併用療法	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	284	294	68	283	284	294	68	283
	無	33	38	7	39	33	38	7	39
塞栓性脳梗塞	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
[精神障害]	有	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (1.5)	3 (1.1)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
不安	有	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
不眠症	有	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (1.5)	3 (1.1)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
神経症	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
[腎および尿路障害]	有	-	1 (0.3)	-	2 (0.7)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
排尿困難	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
失禁	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
尿閉	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
[生殖系および乳房障害]	有	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-69 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（併用薬剤・併用療法）（続き）

[SOC] PT	併用薬剤・ 併用療法	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)	400 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	100 mg群 n (%)	VACV群 n (%)
安全性解析対象集団	有	284	294	68	283	284	294	68	283
	無	33	38	7	39	33	38	7	39
外陰膺そう痒症	有	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	有	9 (3.2)	6 (2.0)	2 (2.9)	9 (3.2)	-	-	-	1 (0.4)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
喘息	有	-	2 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
咳嗽	有	3 (1.1)	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
呼吸困難	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
鼻出血	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
しゃっくり	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
アレルギー性鼻炎	有	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (2.9)	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
鼻漏	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
上気道の炎症	有	5 (1.8)	-	-	5 (1.8)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-69 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（併用薬剤・併用療法）（続き）

[SOC] PT	併用薬剤・ 併用療法	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	284	294	68	283	284	294	68	283
	無	33	38	7	39	33	38	7	39
喉頭不快感	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
喉頭の炎症	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
[皮膚および皮下組織障害]	有	25 (8.8)	28 (9.5)	8 (11.8)	33 (11.7)	-	-	-	1 (0.4)
	無	2 (6.1)	1 (2.6)	1 (14.3)	1 (2.6)	-	-	-	-
ざ瘡	有	-	-	-	4 (1.4)	-	-	-	-
	無	1 (3.0)	-	-	-	-	-	-	-
皮膚嚢腫	有	1 (0.4)	1 (0.3)	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚炎	有	1 (0.4)	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
アレルギー性皮膚炎	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
アトピー性皮膚炎	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
接触性皮膚炎	有	10 (3.5)	5 (1.7)	-	7 (2.5)	-	-	-	-
	無	-	1 (2.6)	-	-	-	-	-	-
薬疹	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-5及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-3より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-69 带状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（併用薬剤・併用療法）（続き）

[SOC] PT	併用薬剤・ 併用療法	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	284	294	68	283	284	294	68	283
	無	33	38	7	39	33	38	7	39
異汗性湿疹	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
湿疹	有	3 (1.1)	8 (2.7)	-	7 (2.5)	-	-	-	-
	無	1 (3.0)	-	1 (14.3)	-	-	-	-	-
皮脂欠乏性湿疹	有	5 (1.8)	2 (0.7)	3 (4.4)	3 (1.1)	-	-	-	-
	無	-	-	-	1 (2.6)	-	-	-	-
貨幣状湿疹	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
紅斑	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
多形紅斑	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
滴状乾癬	有	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
稗粒腫	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
汗疹	有	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (1.5)	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
神経皮膚炎	有	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-5及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-3より改変

MedDRA/J 18.1

表 2.7.4-69 带状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（併用薬剤・併用療法）（続き）

[SOC] PT	併用薬剤・ 併用療法	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	284	294	68	283	284	294	68	283
	無	33	38	7	39	33	38	7	39
掌蹠角皮症	有	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
痒疹	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
そう痒症	有	-	1 (0.3)	1 (1.5)	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
酒さ	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
脂漏性皮膚炎	有	-	3 (1.0)	1 (1.5)	3 (1.1)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚びらん	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
蕁麻疹	有	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (4.4)	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
尋常性白斑	有	-	-	1 (1.5)	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
乾皮症	有	-	-	-	2 (0.7)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
爪床出血	有	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-69 帯状疱疹患者を対象とした臨床試験の有害事象の発現状況（併用薬剤・併用療法）（続き）

[SOC] PT	併用薬剤・ 併用療法	因果関係を 問わない				因果関係が 否定できない			
		400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群	400 mg群	200 mg群	100 mg群	VACV群
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	有	284	294	68	283	284	294	68	283
	無	33	38	7	39	33	38	7	39
皮脂欠乏症	有	1 (0.4)	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
[血管障害]	有	3 (1.1)	-	-	1 (0.4)	1 (0.4)	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
大動脈解離	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
高血圧	有	2 (0.7)	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
起立性低血圧	有	1 (0.4)	-	-	-	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-
末梢冷感	有	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	-
	無	-	-	-	-	-	-	-	-

併合解析報告書（5.3.5.3-9）表7-5及び併合解析報告書（5.3.5.3-3）表1-3より改変

MedDRA/J 18.1

アメナリーフ錠200 mg

第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

2.7.5 参考文献

マルホ株式会社

目次

頁

2.7.5 参考文献	3
------------------	---

2.7.5 参考文献

2.7 臨床概要 における参考文献の掲載先を以下に示した。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法：該当なし

2.7.2 臨床薬理試験：該当なし

2.7.3 臨床的有効性：2.7.3.7 参考文献

2.7.4 臨床的安全性：該当なし

アメナリーフ錠200 mg

第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

2.7.6 個々の試験のまとめ

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
ASP2151	非核酸類似体のヘルペスウイルスヘリカーゼ・プライマーゼ複合体阻害薬
AS1955888-00	ASP2151の主要代謝物 (R5)
%Ae	Cumulative urinary excretion ratio : 尿中累積排泄率
%Ae ₂₄	投与後24時間までの尿中累積排泄率
%Ae _{inf}	無限時間まで外挿した尿中累積排泄率
%Ae _{last}	定量可能な最終時点までの尿中累積排泄率
%Ae _{tau}	投与間隔ごとの尿中累積排泄率
A/G	Albumin/Globulin : アルブミン/グロブリン比
ACV	Aciclovir : アシクロビル
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome : 後天性免疫不全症候群
ALB	Albumin : アルブミン
ALP	Alkaline phosphatase : アルカリフォスファターゼ
ALT (GPT)	Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time : 活性化部分トロンボプラスチン時間
AST (GOT)	Asparate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the time-concentration curve : 血中濃度曲線下面積
AUC ₂₄	投与後24時間までの血中濃度曲線下面積
AUC _{inf}	無限時間まで外挿した血中濃度曲線下面積
AUC _{last}	定量可能な最終時点までの血中濃度曲線下面積
AUC _{PT;0-168h}	投与後168時間までのプロトロンビン時間の血中濃度曲線下面積
AUC _{tau}	投与間隔ごとの血中濃度曲線下面積
BMI	Body mass index : 肥満指数、体格指数
BQL	Below quantifiable limit : 定量下限値未満
BUN	Blood urea nitrogen : 血中尿素窒素
BVDU	Brivudine : ブリブジン
C ₂₄	Concentration at 24 hour after dosing : 投与24時間後の血漿中濃度
C _{max}	Maximal blood concentration : 最高血中濃度
C _{trough}	Trough concentration : トラフ濃度
CBC	Complete blood count : 全血球計算
ChE	Cholinesterase : コリンエステラーゼ
CI	Confidence interval : 信頼区間
CK (CPK)	Creatine (phospho)kinase : クレアチン・キナーゼ
CL/F	Clearance/F : 経口クリアランス
CL _R	Renal Clearance : 腎クリアランス
CL _{CR}	Creatinine clearance : クレアチニン・クリアランス
CRE	Creatinine : クレアチニン
CT	Computerized tomography : コンピュータ断層撮影

略号	省略していない表現
CV	Coefficient of variation : 変動係数
CYP	Cytochrome P450 : チトクロームP450
ECG	Electrocardiogram : 心電図
ECGAS	Electrocardiogram analysis set : 心電図解析対象集団
EIA	Enzyme immunoassay : 酵素免疫学的測定法
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay : 酵素結合免疫吸着検査法
f_u	Fraction unbound : 非結合分率
FAS	Full analysis set : 最大解析対象集団
FCV	Famciclovir : ファムシクロビル
FDA	US Food and Drug Administration : アメリカ食品医薬品局
FDP	Fibrin degradation products : フィブリン分解産物
GLU	Glucose : グルコース
GMR	Geometric mean ratio : 幾何平均値の比
Hb (HGB)	Hemoglobin : ヘモグロビン
HBs	Hepatitis B surface : B型肝炎表面
hCG	Human chorionic gonadotropin : ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HCV	Hepatitis C virus : C型肝炎ウイルス
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol : 高比重リポタンパク質コレステロール
HHV	Human herpes virus : ヒトヘルペスウイルス
HIPAA	United states health insurance portability and accountability act of 1996 : 米国における医療保険の相互運用性と説明責任に関する法令
HIV	Human immunodeficiency virus : ヒト免疫不全ウイルス
HSV	Herpes simplex virus : 単純ヘルペスウイルス
Ht (HCT)	Hematocrit : ヘマトクリット値
HZ	Herpes zoster : 帯状疱疹
IEC	Independent ethics committee : 独立倫理委員会
IgG	Immunoglobulin G : 免疫グロブリンG
IgM	Immunoglobulin M : 免疫グロブリンM
IgM-HA抗体	Immunoglobulin M - hepatitis A virus antibody : IgM型A型肝炎ウイルス抗体
IRB	Institutional review board : 治験審査委員会
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry : 液体クロマトグラフ質量分析法
LDH	Lactate dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol : 低比重リポタンパク質コレステロール
LLN	Lower limit of normal : 基準範囲下限
LLOQ	Lower limit of quantification : 定量下限
MCH	Mean corpuscular hemoglobin : 平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration : 平均赤血球ヘモグロビン濃度

略号	省略していない表現
MCV	Mean corpuscular volume : 平均赤血球容積
MedDRA(/J)	Medical dictionary for regulatory activities (/ Japanese edition) : ICH国際医薬用語集 (日本語版)
MFAS1	modified FAS1 : ランダム化され、治験薬を少なくとも1回服用し、血清抗体検査でHSV陽性が確認された被験者
MFAS2	modified FAS2 : ランダム化され、治験薬を少なくとも1回服用し、血清抗体検査及びPCR法の両方でHSV陽性が確認された被験者
MR	ASP2151未変化体のAUC _{inf} に対するASP2151代謝物 (R5) のAUC _{inf} の比
MRI	Magnetic resonance imaging : 磁気共鳴画像法
MTD	Maximum tolerance dose : 最大耐容量
NAG	N-acetyl-β-D-glucosaminidase : N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ
NRS	Numerical rating scale : 数値的評価スケール
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs : 非ステロイド性抗炎症薬
PAIgG	Platelet associated immunoglobulin G : 血小板関連IgG
PBIgG	Platelet binding immunoglobulin G : 血小板結合性IgG
PCR	Polymerase chain reaction : ポリメラーゼ連鎖反応
PCV	Penciclovir : ペンシクロビル
PD	Pharmacodynamics : 薬力学
PHN	Post-herpetic neuralgia : 帯状疱疹後神経痛
PK	Pharmacokinetics : 薬物動態 (学)
PLT	Platelet : 血小板
PPK	Population pharmacokinetics : 母集団薬物動態 (母集団薬物速度論)
PPS	Per protocol set : 治験実施計画書に適合した対象集団
PR	心電図におけるP波の初めからQRS波の初めまでの間隔
PSV	Post study visit : 後観察来院
PT	Preferred term : 基本語
PT	Prothrombin time : プロトロンビン時間
PT _{max}	Maximal prothrombin time : プロトロンビン時間の最大値
PTR	Peak-trough ratio : C _{max} に対するC _{trough} の比
QRS	心電図におけるQRS波の初めから終わりまでの間隔
QT	心電図におけるQRS波の初めからT波の終わりまでの間隔
QTc	QT interval corrected for heart rate : 心拍数で補正したQT間隔
QTcB	Corrected QT interval by Bazett formula : Bazett法で補正したQT間隔
QTcF	Corrected QT interval by Fridericia formula : Fridericia法で補正したQT間隔
R _{ac}	Accumulation ratio : 累積係数
RBC	Red blood cell count : 赤血球数
RR	心電図におけるQRS波とQRS波の間隔
SAE	Serious adverse event : 重篤な有害事象

略号	省略していない表現
SOC	System organ class : 器官別大分類
ST	心電図におけるQRS波の終わりからT波の初めまでの直線又は緩やかな曲線
STS	Serologic test for syphilis : 梅毒血清反応
$t_{1/2}$	Elimination half-life : 除去（消失）半減期
t_{200}	血漿中濃度が200 ng/mLに達する時間
t_{lag}	Lag-time : ラグタイム
t_{max}	Time to peak blood concentration : 最高血中濃度到達時間
$t_{PT,max}$	PT_{max} に達する時間
T-Bil	Total-bilirubin : 総ビリルビン
T-CHO	Total-cholesterol : 総コレステロール
TdP	Torsades de pointes : トルサードポアンツ（倒錯型心室頻拍）
TEAE	Treatment emergent adverse event : 治療により発現した有害事象
TESAE	Treatment emergent serious adverse event : 治療により発現した重篤な有害事象
TG	Triglyceride : 中性脂肪
TP	Total protein : 総タンパク
TP	Treponema pallidum subs pallidum : 梅毒トレポネーマ
TSH	Thyroid stimulating hormone : 甲状腺刺激ホルモン
UA	Uric acid : 尿酸
ULN	Upper limit of normal : 基準範囲上限
UN	Urea nitrogen : 尿素窒素
V_d	Volume of distribution : 分布容量
V_z/F	Apparent volume of distribution based on the terminal phase : 見かけの分布容量
VACV	Valaciclovir : バラシクロビル
VZV	Varicella zoster virus : 水痘帯状疱疹ウイルス
WBC	White blood cell count : 白血球数
WHO	World health organization : 世界保健機関
γ -GTP	γ -glutamyltranspeptidase : γ -グルタミルトランスペプチダーゼ

目次

	頁
2.7.6 個々の試験のまとめ	8
2.7.6.1 健康男性を対象としたASP2151の第I相試験（単回投与及び食事の影響の検討） ／15L-CL-002（添付資料5.3.1.1-1）	14
2.7.6.2 健康成人を対象としたASP2151の第I相試験（相対的バイオアベイラビリティ及び 食事の影響の検討）／15L-CL-006（添付資料5.3.1.2-1）	35
2.7.6.3 健康男性を対象としたASP2151の第I相試験（単回経口投与試験）／15L-CL-001 （添付資料5.3.3.1-1）	50
2.7.6.4 健康成人を対象としたASP2151の第I相試験／M522101-J21（添付資料 5.3.3.1-2）	63
2.7.6.5 健康成人を対象としたASP2151の第I相試験（マスバランス試験）／15L-CL-007 （添付資料5.3.3.1-3）	78
2.7.6.6 健康被験者を対象としたASP2151の第I相試験（28日間反復投与試験）／ 15L-CL-019（添付資料5.3.3.1-4）	91
2.7.6.7 健康非高齢男性及び健康高齢男性を対象としたASP2151の第I相試験（反復経口 投与試験）／15L-CL-003（添付資料5.3.3.3-1）	118
2.7.6.8 健康成人を対象としたASP2151の第I相試験（反復投与試験）／15L-CL-004（添 付資料5.3.3.3-2）	135
2.7.6.9 肝機能障害者を対象としたASP2151の第I相試験／15L-CL-013（添付資料 5.3.3.3-3）	161
2.7.6.10 腎機能障害者を対象としたASP2151の第I相試験／15L-CL-014（添付資料 5.3.3.3-4）	177
2.7.6.11 健康成人を対象としたASP2151の第I相試験（ケトコナゾールとの薬物相互作 用試験）／15L-CL-008（添付資料5.3.3.4-1）	193
2.7.6.12 健康成人を対象としたASP2151の第I相試験（リファンピシンとの薬物相互作 用試験）／15L-CL-009（添付資料5.3.3.4-2）	206
2.7.6.13 健康成人を対象としたASP2151の第I相試験（ミダゾラムとの薬物相互作用試 験）／15L-CL-010（添付資料5.3.3.4-3）	217
2.7.6.14 健康男性を対象としたASP2151の第I相試験（ワルファリンとの薬物相互作用 試験）／15L-CL-018（添付資料5.3.3.4-4）	237
2.7.6.15 健康男性を対象としたASP2151の第I相試験（シクロスポリンとの薬物相互作 用試験）／M522101-EU21（添付資料5.3.3.4-5）	265
2.7.6.16 健康男性を対象としたASP2151の第I相試験（リトナビルとの薬物相互作用試 験）／M522101-EU22（添付資料5.3.3.4-6）	287
2.7.6.17 健康男性を対象としたASP2151の第I相試験（モンテルカストとの薬物相互作 用試験）／M522101-EU23（添付資料5.3.3.4-7）	306
2.7.6.18 健康男性を対象としたASP2151の第I相試験（ミダゾラムとの薬物相互作用試 験）／M522101-EU24（添付資料5.3.3.4-8）	319
2.7.6.19 健康男性を対象としたASP2151の第I相試験（ブプロピオンとの薬物相互作用 試験）／M522101-EU25（添付資料5.3.3.4-9）	341

2.7.6.20 健康成人を対象としたASP2151の第I相試験（QT/QTc試験）／M522101-J22 （添付資料5.3.4.1-1）	363
2.7.6.21 帯状疱疹患者を対象としたASP2151の用量設定試験／15L-CL-221（添付資料 5.3.5.1-1）	390
2.7.6.22 帯状疱疹患者を対象としたASP2151の第III相試験／M522101-J01（添付資料 5.3.5.1-2）	431
2.7.6.23 再発型性器ヘルペス患者を対象としたASP2151の用量設定試験／ 15L-CL-101（添付資料5.3.5.4-1）	471
2.7.6.24 単純疱疹患者を対象としたASP2151の第III相試験／M522101-J11（添付資料 5.3.5.4-2）	506
2.7.6.25 単純疱疹患者を対象としたASP2151の第III相試験（一般臨床試験）／ M522101-J12（添付資料5.3.5.4-3）	525

2.7.6 個々の試験のまとめ

带状疱疹の効能取得を目的とした臨床試験の一覧を表 2.7.6-1に示した。

表 2.7.6-1 带状疱疹に関する臨床試験

試験の種類	試験番号 実施国 (資料区分)	デザイン	対象被験者 症例数 (登録)	用法・用量 投与期間	試験期間	報告書の 添付場所
第I相 試験 単回 投与 及び 食事の 影響の 検討	15L-CL-002 フランス (参考)	【パート1】 単施設、ランダム 化、プラセボ対 照、二重盲検、単 回投与試験	【パート1】 健康成人男性：64例 ASP2151 5 mg：6例 ASP2151 25 mg：6例 ASP2151 100 mg：6例 ASP2151 300 mg：6例 ASP2151 600 mg：6例 ASP2151 1200 mg：6例 ASP2151 1800 mg：6例 ASP2151 2400 mg：6例 プラセボ：16例	【パート1】 ASP2151 又はプラ セボカプセルを空 腹時に単回経口投 与した。 空腹時：投与前日の 夕食後から絶食。	2005.09~ 2005.12	5.3.1.1-1
		【パート2】 単施設、非盲検、 ランダム化、2期 (空腹時及び食 後)クロスオーバ ー試験	【パート2】 健康成人男性：8例 ASP2151 300 mg 第1期 (空腹時) → 第2期 (食後)：4例 第1期 (食後) → 第2期 (空腹時)：4例	【パート2】 ASP2151 カプセル を単回経口投与し た。 空腹時：【パート1】 に準じた。 食後：朝食を摂取さ せ、食事開始後30分 に治験薬を投与。		
第I相 試験 相対的 BA 及び 食事の 影響の 検討	15L-CL-006 米国 (評価)	単施設、非盲検、 ランダム化、単回 投与、3期クロス オーバー試験	健康成人男性：12例 健康成人女性：12例 ASP2151 800 mg	ASP2151 カプセル (空腹時)、 ASP2151 錠 (空腹 時) 又はASP2151錠 (食後)を単回経口 投与した。 空腹時：投与前10時 間以上絶食。 食後：投与前10時間 以上絶食の後、朝食 を摂取。		5.3.1.2-1
第I相 試験 単回 投与 試験	15L-CL-001 日本 (評価)	単施設、ランダム 化、二重盲検、プ ラセボ対照、単回 投与試験	健康成人男性：40例 ASP2151 5 mg：6例 ASP2151 25 mg：6例 ASP2151 100 mg：6例 ASP2151 300 mg：6例 ASP2151 600 mg：6例 プラセボ：10例	治験薬投与前日の 夕食以降絶食下の 被験者に ASP2151 又はプラセボカプ セルを単回経口投 与した。		5.3.3.1-1

試験の種類	試験番号 実施国 (資料区分)	デザイン	対象被験者 症例数 (登録)	用法・用量 投与期間	試験期間	報告書の 添付場所
第I相 試験 単回 投与 試験	M522101-J21 日本 (参考)	ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、単回投与試験	健康成人男性：18例 ASP2151 1200 mg：6例 ASP2151 2400 mg：6例 プラセボ：6例	治験薬投与日の朝食後30分以内にASP2151又はプラセボ錠を単回経口投与した。		5.3.3.1-2
第I相 試験 マスバ ランス 試験	15L-CL-007 オランダ (参考)	単施設、非盲検、単回投与試験	健康成人男性：6例 ASP2151 200 mg	治験薬投与前日の23時以降絶食下の被験者に ¹⁴ C標識ASP2151 200 mLを単回経口投与した。		5.3.3.1-3
第I相 試験 28日間 反復 投与 試験	15L-CL-019 米国 (参考)	ダブルダミー法を用いた多施設共同、ランダム化、二重盲検、反復投与、実薬・プラセボ対照、並行群間比較試験	健康成人男性/女性：440例 ASP2151 400 mg：219例 プラセボ：111例 VACV 100 mg：110例	ASP2151錠、VACVカプセル又はプラセボを食後に、1日1回28日間、反復経口投与した。	2009.03~ 	5.3.3.1-4
第I相 試験 7日間 反復 投与 試験	15L-CL-003 日本 (評価)	単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験	健康非高齢男性（20歳以上45歳未満）：18例 ASP2151 300 mg：6例 ASP2151 600 mg：6例 プラセボ：6例 健康高齢男性（65歳以上80歳未満）：18例 ASP2151 300 mg：6例 ASP2151 600 mg：6例 プラセボ：6例	治験薬投与第1日目から第7日目の朝食後30分以内に1日1回ASP2151又はプラセボカプセルを反復経口投与した。	2006.07~ 2006.10	5.3.3.3-1
第I相 試験 14日間 反復 投与 試験	15L-CL-004 フランス (参考)	単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験	健康成人男性：24例 健康成人女性：24例 ASP2151 200 mg：各4例 ASP2151 400 mg：各4例 ASP2151 800 mg：各4例 ASP2151 1200 mg：各4例 プラセボ：各8例	治験薬投与前日の23時以降は絶食とし、投与日の朝食は投与30分前に開始した。 ASP2151又はプラセボカプセルを朝食後に、1日1回14日間、反復経口投与した。		5.3.3.3-2
第I相 試験 肝機能 障害者	15L-CL-013 米国 (参考)	非盲検、単回投与、並行群間比較試験	肝機能正常者：8例 中等度肝機能障害者：8例 ASP2151 400 mg	治験薬投与前8時間以上絶食した被験者にASP2151錠を単回経口投与した。		5.3.3.3-3

試験の種類	試験番号 実施国 (資料区分)	デザイン	対象被験者 症例数 (登録)	用法・用量 投与期間	試験期間	報告書の 添付場所
第I相 試験 腎機能 障害者	15L-CL-014 米国 (参考)	非盲検、単回投 与、並行群間比較 試験	腎機能正常者：9例 軽度腎機能障害者：8例 中等度腎機能障害者：8例 高度腎機能障害者：8例 ASP2151 400 mg	治験薬投与前8時間 以上絶食した被験 者に ASP2151 錠を 単回経口投与した。		5.3.3.3-4
第I相 試験 薬物 相互 作用 試験	15L-CL-008 フランス (参考)	非盲検、上乗セク ロスオーバー試 験	健康成人男性：22例 ケトコナゾール400 mg + ASP2151 400 mg	治験薬投与開始日 (第1日目) に ASP2151 錠を食後 に単回経口投与し た後、第2日目は休 薬し、第3～13日目 にケトコナゾール 錠を食後に反復経 口投与した。第10日 目(反復投与第8日 目)はASP2151錠を 併用投与した。		5.3.3.4-1
第I相 試験 薬物 相互 作用 試験	15L-CL-009 フランス (参考)	非盲検、上乗セク ロスオーバー試 験	健康成人男性：22例 リファンピシン600 mg + ASP2151 400 mg	治験薬投与開始日 (第1日目) に ASP2151 錠を食後 に単回経口投与し た後、第2日目は休 薬し、第3～11日目 にリファンピシン カプセルを朝食60 分前に反復経口投 与した。第10日目 (反復投与第8日 目)はASP2151錠を 併用投与した。		5.3.3.4-2
第I相 試験 薬物 相互 作用 試験	15L-CL-010 フランス (参考)	二重盲検、ランダ ム化、2用量並行、 上乗セクロスオ ーバー試験	健康成人男性：44例 ASP2151 200 mg + ミダゾラム7.5 mg：22例 ASP2151 400 mg + ミダゾラム7.5 mg：22例	治験薬投与開始日 (第1日目) にミダ ゾラム錠を食後に 単回経口投与した 後、第2日目は休薬 し、第3～12日目に ASP2151 錠を食後 に反復経口投与し た。第12日目(反復 投与第10日目)はミ ダゾラム錠を併用 投与した。		5.3.3.4-3

試験の種類	試験番号 実施国 (資料区分)	デザイン	対象被験者 症例数 (登録)	用法・用量 投与期間	試験期間	報告書の 添付場所
第I相 試験 薬物 相互 作用 試験	15L-CL-018 フランス (参考)	二重盲検、2用量 並行、上乗せクロ スオーバー試験	健康成人男性：37例 ASP2151 200 mg＋ワル ファリン25 mg：18例 ASP2151 400 mg＋ワル ファリン25 mg：19例	第1期の治験薬投与 開始日（第1日目） 及び第2期の第10日 目にワルファリン 錠を食後に単回経 口投与した。 第2期の治験薬投与 開始日（第1日目） から ASP2151 錠を 食後に、1日1回17日 間、反復経口投与し た。 第1期のワルファリ ン投与から第2期の ASP2151 投 与 開 始 までの間隔は2週間 とした。		5.3.3.4-4
第I相 試験 薬物 相互 作用 試験	M522101-EU21 英国 (参考)	非盲検、ランダム 化、2期クロスオ ーバー試験	健康成人男性：26例 ASP2151 400 mg/シクロ スポリン100 mg投与先 行：13例 ASP2151 1200 mg/シク ロスポリン100 mg投与 先行：13例	ASP2151 錠を Day1 及びDay7に1回、食 後に経口投与した。 シクロスポリンを Day3～9は1日2回、 Day10は1日1回、食 後に経口投与した。	2014.10～ 2015.02	5.3.3.4-5
第I相 試験 薬物 相互 作用 試験	M522101-EU22 英国 (参考)	非盲検、ランダム 化、2期クロスオ ーバー試験	健康成人男性：48例 ASP2151 400 mg：24例 ASP2151 1200 mg：24例 リトナビル600 mg	ASP2151錠を単独、 又はリトナビルと 併用し、食後に経口 単回投与した。	2014.09～ 2014.12	5.3.3.4-6
第I相 試験 薬物 相互 作用 試験	M522101-EU23 英国 (参考)	非盲検、ランダム 化、2期クロスオ ーバー試験	健康成人男性：24例 モンテルカスト10 mg単 独投与先行：12例 モンテルカスト10 mg＋ ASP2151 400 mg併用投 与先行：12例	モンテルカストを 単独、又はASP2151 錠と併用し、食後に 経口単回投与した。	2014.12～ 2015.04	5.3.3.4-7

試験の種類	試験番号 実施国 (資料区分)	デザイン	対象被験者 症例数 (登録)	用法・用量 投与期間	試験期間	報告書の 添付場所
第I相 試験 薬物 相互 作用 試験	M522101-EU24 英国 (参考)	非盲検試験	健康成人男性：18例 ASP2151 400 mg ＋ミダゾラム7.5 mg	1、12、19及び26日 目にミダゾラムを 食後に経口単回投 与した。3～12日目 にはASP2151錠を1 日1回食後に経口投 与した。	2015.03～ 2015.05	5.3.3.4-8
第I相 試験 薬物 相互 作用 試験	M522101-EU25 英国 (参考)	非盲検試験	健康成人男性：24例 ASP2151 400 mg ＋ブプロピオン150 mg	1、15、22及び29日 目にブプロピオン を食後に経口単回 投与した。6～15日 目にはASP2151錠 を1日1回食後に経 口投与した。	2015.02～ 2015.04	5.3.3.4-9
第1相 試験 TQT 試験	M522101-J22 日本 (参考)	単施設、二重盲 検、ランダム化、 プラセボ・陽性対 照、5期クロスオ ーバー、QT/QTc (TQT) 試験	健康成人：46例 ASP2151 400 mg ASP2151 1200 mg ASP2151 2400 mg プラセボ モキシフロキサシン 400 mg	ASP2151錠、プラセ ボ錠又はモキシフ ロキサシン錠を食 後に単回経口投与 した。		5.3.4.1-1
第II相 試験 用量 設定 試験	15L-CL-221 日本 (参考)	実薬対照、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、多施設共同試験	帯状疱疹患者：403例 (404例の患者が登録されたが、除外基準に抵触することが判明したため、無作為化前に1例の被験者が中止した。) ASP2151 100 mg：102例 ASP2151 200 mg：102例 ASP2151 400 mg：97例 VACV：102例	ダブルダミー法を 採用し、すべての投 与群でASP2151錠3 錠を1日1回朝食後 に、VACV 500 mg錠 (カプセル充填品) 2カプセルを1日3回 毎食後に、7日間反 復経口投与した。	2007.  ~ 2008.09	5.3.5.1-1
第III相 試験	M522101-J01 日本 (評価)	実薬対照、ランダム化(層別割付)、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、非劣性、検証、多施設共同試験	帯状疱疹患者：751例 ASP2151 200 mg：252例 ASP2151 400 mg：250例 VACV：249例	ダブルダミー法を 採用し、すべての投 与群でASP2151錠2 錠 及 び VACV 500 mg錠(カプセル 充填品) 2カプセル を1日3回毎食後に、 7日間反復経口投与 した。	2013.09～ 2015.07	5.3.5.1-2

試験の種類	試験番号 実施国 (資料区分)	デザイン	対象被験者 症例数 (登録)	用法・用量 投与期間	試験期間	報告書の 添付場所
第II相 試験 用量 設定 試験	15L-CL-101 米国 (参考)	ダブルダミー法を用いた二重盲検、ランダム化、実薬・プラセボ対照、並行群間比較試験	再発型性器ヘルペス患者 : 695例 ASP2151 100 mg : 116例 ASP2151 200 mg : 120例 ASP2151 400 mg : 118例 ASP2151 1200 mg : 115例 プラセボ : 115例 VACV : 111例	被験者は、再発の徴候・症状を最初に認めてから6時間以内に、自身の判断で治験薬の服用を開始した。 ダブルダミー法を採用し、対応するプラセボを用いて、いずれの被験者にも治験薬を1日2回3日間、食後に経口投与した。 ASP2151 100、200、400 mgは、1日1回3日間、反復経口投与した。 ASP2151 1200 mgは、単回経口投与した。 VACV 500 mg錠（カプセル充填品）は、1日2回3日間、反復経口投与した。	2007.06~ 2008.08	5.3.5.4-1
第III相 試験	M522101-J11 日本 (参考)	プラセボ対照、ランダム化(層別割付)、二重盲検、並行群間比較、優越性、検証、多施設共同試験	単純疱疹（口唇・顔面ヘルペス、再発型性器ヘルペス）患者：468例 ASP2151 200 mg : 311例 プラセボ : 157例	ASP2151 又はプラセボ錠を朝食後に、1日1回5日間、反復経口投与した。	2013.09~ 2015.04	5.3.5.4-2
第III相 試験 一般 臨床 試験	M522101-J12 日本 (参考)	非対照、多施設共同試験	再発型単純疱疹（口唇・顔面ヘルペス、性器ヘルペス）患者：234例（再発した患者：96例） カポジ水痘様発疹症患者：35例	ASP2151 錠 200 mgを朝食後に、1日1回5日間、反復経口投与した。 なお、再発型単純疱疹患者では、治験薬投与により単純疱疹が治癒した後、再発した場合、その都度1日1回5日間、反復経口投与した。	2014.01~ 2015.■	5.3.5.4-3

2.7.6.1 健康男性を対象としたASP2151の第I相試験（単回投与及び食事の影響の検討）／15L-CL-002（添付資料5.3.1.1-1）

2.7.6.1.1 試験方法の概要

試験課題：A double-blind, placebo-controlled single dose escalating study to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of ASP2151 in healthy male subjects, followed by an open, two-period crossover study to assess the effect of fed conditions on the safety, tolerability and pharmacokinetics of ASP2151（健康男性を対象としてASP2151の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験、並びにASP2151の安全性、忍容性及び薬物動態に対する食事の影響を評価する非盲検、2期クロスオーバー試験）

試験責任医師：[REDACTED], MD

実施医療機関：[REDACTED]（フランス）

試験実施期間：2005年9月[REDACTED]日（最初の被験者の同意取得日）
～2005年12月[REDACTED]日（最終の被験者の観察終了日）

開発フェーズ：第I相

目的：

(1) 主要目的

1) 5～2400 mg単回投与（パート1）

ASP2151単回投与時の安全性及び忍容性を評価し、可能であればMTDを求める。

2) 食事の影響の検討（パート2）

ASP2151単回投与時の安全性及び忍容性に対する食事の影響を評価する。

(2) 副次目的

1) 5～2400 mg単回投与（パート1）

ASP2151単回投与時のASP2151未変化体のPKを評価する。

2) 食事の影響の検討（パート2）

ASP2151単回投与時のPKに及ぼす食事の影響を評価する。

試験のデザイン：

本試験は5～2400 mg単回投与（パート1）及び食事の影響の検討（パート2）の2パートで構成された。本試験のフローチャートを図 2.7.6-1に示した。

(1) 5～2400 mg単回投与（パート1）

単施設、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、単回投与試験

被験者を8例ずつ8グループ（A～H）に分け、各グループ内でASP2151投与6例、プラセボ投与2例にランダム化して、試験薬を単回経口投与した。最低用量のグループA（5 mg）から開始し、安全性及び忍容性を確認しながら、グループB（25 mg）、C（100 mg）、D（300 mg）、E（600 mg）、F（1200 mg）、G（1800 mg）、H（2400 mg）の順で高用量へ移行した。なお、試験計画時の用量は5～1200 mgの6用量であったが、1200 mg投与でMTDを求めることができなかったため、試験実施計画書を変更して1800及び2400 mgを追加した。

被験者は試験薬投与前日（0日目）の朝から3日目の朝まで、実施医療機関に入院した。また、投与後1～2週（8～15日目）に事後検査のため来院した。

(2) 食事の影響の検討（パート2）

単施設、非盲検、ランダム化、2期（空腹時及び食後）クロスオーバー試験

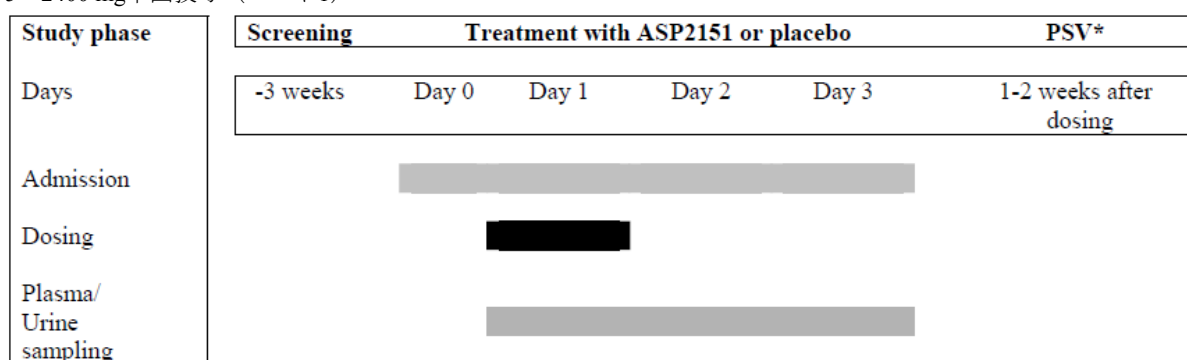
被験者8例を4例ずつ2グループにランダム化し、一方には空腹時投与、食後投与の順、他方には食後投与、空腹時投与の順で治験薬（ASP2151 300 mg）を単回経口投与した。

被験者は各期の治験薬投与前日（0日目）の朝から3日目の朝まで、実施医療機関に入院した（3日間 × 2期）。第1期と第2期の投与間隔は6日間とした。また、最終投与後1～2週（8～15日目）に事後検査のため来院した。

なお、パート2の用量及び第1期と第2期の投与間隔は、パート1の結果に基づいて設定した。

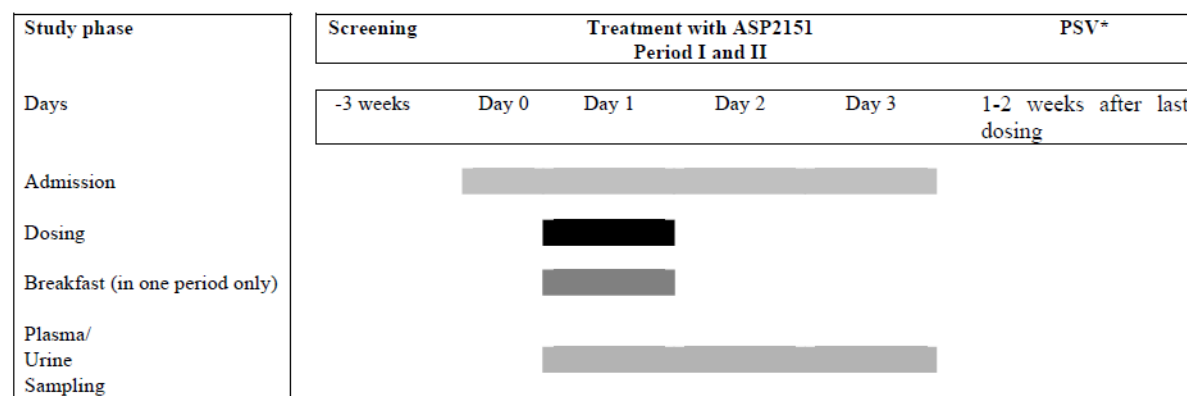
図 2.7.6-1 フローチャート

5～2400 mg単回投与（パート1）



* PSV - post-study visit

食事の影響の検討（パート2）



* PSV - post-study visit

対象：健康男性

選択基準：以下の基準をすべて満たす者を対象とした。

- (1) 18～55歳の健康男性
- (2) 体重が60～100 kg、BMIが18～30 kg/m²である者
- (3) 本治験参加の同意が文書で得られた者

除外基準：以下のいずれかに該当する者は本治験に組み入れなかった。

- (1) ASP2151又は製剤中の他の成分に対する過敏症の既往又はその疑いがある者

- (2) 臨床的に意義のある喘息、湿疹、その他のアレルギー症状・所見の既往がある者、又は高度の薬物過敏症の既往がある者
- (3) 実施医療機関への入院前3カ月以内に、臨床的に意義のある性器ヘルペス症状（陰部の水疱、病変等）、HZ症状又はその両方の既往がある者
- (4) 治験責任医師又は治験分担医師の判断で、消化器系、心血管系、呼吸器系、腎臓、肝臓、神経系、皮膚、精神又は代謝系に、臨床的に意義のあるその他の疾病又は障害の既往がある者
- (5) 治験開始前の身体所見、心電図及び臨床検査に基づき、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に意義のある異常を認めた者
- (6) 治験開始前に測定した脈拍数（自動測定）、血圧（仰臥位で5分間安静後に3回測定）又はその両方で、以下に該当する異常が認められた者
 - ・ 脈拍数：40 bpm未満又は90 bpm超
 - ・ 平均収縮期血圧：90 mmHg未満又は140 mmHg超
 - ・ 平均拡張期血圧：40 mmHg未満又は95 mmHg超
- (7) 実施医療機関への入院前4週間以内に処方薬又は市販薬（ビタミン剤及び生薬を含む）を常用していた者、又は入院前2週間以内にこれらの薬剤を使用した者
- (8) 実施医療機関への入院前3カ月以内に薬物を乱用した者
- (9) 実施医療機関への入院前3カ月以内に、1日10本を超える紙巻タバコ（又は相当量の刻みタバコ）の喫煙歴がある者
- (10) 実施医療機関への入院前3カ月以内に、1週あたり21単位を超える飲酒歴がある者（1単位＝ビール270 mL、蒸留酒40 mL又はワイン1杯）
- (11) 実施医療機関への入院前3カ月以内に献血又は成分献血を行った者
- (12) 血清学的検査でHBs抗原、IgM-HA抗体、HCV抗体、HIV-1抗体又はHIV-2抗体が陽性の者
- (13) 何らかの理由で本治験の完遂が期待できないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
- (14) 本治験の安全な完了に支障をきたすような臨床状態であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
- (15) 00号カプセルの嚥下に同意しない者又は嚥下が困難な者
- (16) 治験依頼者又は本治験の開発業務受託機関の従業員

目標症例数：

- (1) 5～2400 mg単回投与（パート1）：64例（ランダム化64例）
各用量でASP2151投与6例、プラセボ投与2例、8用量
- (2) 食事の影響の検討（パート2）：8例（ランダム化8例）
＜症例数の設定根拠＞

ASP2151への暴露を最小限に留め、かつASP2151の安全性及び忍容性の評価に適切な症例数を各用量で確保するため、医学的な観点から本治験の症例数を設定した。統計学的な症例数の算出は行わなかった。

治験薬：**(1) 被験薬**

- ASP2151カプセル5 mg：
ASP2151を5 mg含有する硬ゼラチンカプセル（カプセルサイズ2号）
バッチ番号： [REDACTED] ([REDACTED])
- ASP2151カプセル25 mg：
ASP2151を25 mg含有する硬ゼラチンカプセル（カプセルサイズ2号）
バッチ番号： [REDACTED] ([REDACTED])
- ASP2151カプセル50 mg：
ASP2151を50 mg含有する硬ゼラチンカプセル（カプセルサイズ2号）
バッチ番号： [REDACTED] ([REDACTED])
- ASP2151カプセル200 mg：
ASP2151を200 mg含有する硬ゼラチンカプセル（カプセルサイズ00号）
バッチ番号： [REDACTED] ([REDACTED])

(2) 対照薬

- ASP2151カプセルプラセボ：
ASP2151を含有せず、ASP2151カプセルと外観上識別不能な硬ゼラチンカプセル
カプセルサイズ2号 バッチ番号： [REDACTED] ([REDACTED])
カプセルサイズ00号 バッチ番号： [REDACTED] ([REDACTED])

投与方法：**(1) 5～2400 mg単回投与（パート1）**

ASP2151（5、25、100、300、600、1200、1800、2400 mg）又は対応するプラセボを空腹時に水240 mLとともに単回経口投与した。被験者は投与前日の夕食後から絶食とし（投与2時間前まで飲水は可）、投与後4時間まで飲食を禁止した。

(2) 食事の影響の検討（パート2）

ASP2151（300 mg）を単回経口投与した。割り付けられた順序に従い、8例中4例は第1期に空腹時投与、第2期に食後投与の順で、他の4例は第1期に食後投与、第2期に空腹時投与の順で治験薬の投与を受けた。空腹時の投与方法はパート1に準じた。食後投与では、被験者に朝食（高脂肪食）を摂取させ、食事開始後30分に治験薬を投与した。また、食事条件にかかわらず、投与後4時間まで飲食を制限した。

前治療：

除外基準(7)に該当する者を除外した。ただし、治験責任医師又は治験分担医師が認めた場合は、3 g/日以下のアセトアミノフェンを使用できるものとした。

併用療法：

被験者は治験期間中（治験薬投与後から事後検査まで）に処方薬又は市販薬（ビタミン剤及び生薬を含む）を新たに使用する場合、治験責任医師又は治験分担医師に相談することとした（有害事象への対処など、緊急を要する場合を除く）。治験期間中にアセトアミノフェン以外の薬剤の併用が必要となった場合は、当該被験者の治験を中止することとした。ただし、治験責任医師又は治験分担医師と治験依頼者が協議し、必要とされる薬剤が治験結果に影響を及ぼさないと判断した場合は、治験を継続できるものとした。

調査・観察項目：表 2.7.6-2のスケジュールに従い、調査・観察を行った。

評価基準：

(1) 薬物動態

血漿中及び尿中ASP2151未変化体濃度の測定値を用いて、以下のPKパラメータを算出した。

- 1) 血漿： C_{max} 、 AUC_{last} 、 AUC_{inf} 、 t_{lag} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 CL/F 、 V_z/F
- 2) 尿： Ae_{last} 、 $\%Ae_{last}$ 、 Ae_{inf} 、 $\%Ae_{inf}$ 、 CL_R

(2) 安全性

- 1) 有害事象
- 2) 臨床検査
 - a) 血液学的検査
HGB、HCT、RBC、WBC、白血球分画、PLT
 - b) 血液生化学的検査
Na、K、GLU、Ca、CRE、ALP、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、LDH、CK (CPK)、総ビリルビン、TP、ALB、TG、UN、UA、T-CHO
 - c) 尿検査
蛋白、糖、pH、潜血、白血球、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、亜硝酸塩
- 3) バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、12誘導心電図、身体所見

解析方法：

特に断らない限り、パート1では用量別、パート2では食事条件別に解析を実施した。

(1) 薬物動態

治験薬を少なくとも1回服用し、1項目以上のPKパラメータの算出に十分な血漿中ASP2151未変化体濃度データを有する被験者を薬物動態解析対象集団とした。

血漿中及び尿中のASP2151未変化体濃度測定値を用いて、ノンコンパートメント法により被験者ごとにPKパラメータを求めた。また、各測定時点の血漿中及び尿中ASP2151未変化体濃度並びにPKパラメータについて、記述統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を算出した。適切な場合はCVも求めた。なお、血漿中及び尿中ASP2151未変化体濃度のLLOQは、いずれも1 ng/mLであった。記述統計量の算出にあたり、LLOQ未満の値は0として取り扱った。

1) 5～2400 mg単回投与（パート1）

C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} を対象に、固定効果モデルを用いて傾き β の点推定値及び95%信頼区間を算出し、用量比例性を評価した。 β が0より大きい場合はPKパラメータの増加が用量比を上回り、 β が0より小さい場合はPKパラメータの増加が用量比を下回ると判断することとした。

2) 食事の影響の検討（パート2）

C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} の対数変換値に対して、投与順序内被験者を変量効果とし、期、投与順序及び治療を固定効果とする混合効果モデルを適用し、食事の影響を検討した。これらのPKパラメータの最小二乗平均に関して、空腹時投与に対する食後投与の比の90%信頼区間が0.80～1.25の範囲外であった場合に、食事の影響があると判断することとした。

(2) 安全性

治験薬を少なくとも1回服用した被験者を安全性解析対象集団とした。安全性データについては集計及び一覧表の作成のみを行い、統計学的な検定は実施しなかった。なお、パート1でプラセボを投与された被験者は、プラセボ群としてまとめて集計した。

TEAE及び因果関係が否定できないTEAEの発現例数及び発現割合を集計した。また、TEAEをMedDRAのSOC別及びPT別、重症度別、並びに因果関係別に集計した。

臨床検査の計量値項目、バイタルサイン及び心電図パラメータでは、各時点の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また、臨床検査及び心電図の正異を時点ごとにカテゴリー集計し、ベースラインと投与後の各時点とのシフトテーブルを作成した。更に、心電図のQT及びQTc間隔並びにそれらのベースラインからの変化について、時点ごとにカテゴリー集計を行った。なお、ベースラインは治験薬投与前の直近の値とした。

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-2 調査・観察スケジュール

		5～2400 mg単回投与（パート1）並びに食事の影響の検討（パート2）の第1期及び第2期共通				
項目	スクリーニング -21～-1日	0日目	1日目	2日目	3日目	8～15日目 事後検査 ^a
入院		10:00	X	X	10:00まで ^b	X
治験薬投与			08:00（最初の被験者）			
食事		12:00 19:00	07:30～08:00（パート2の食後投与のみ） 投与後4時間 ^c 投与後11時間	08:00 ^c 12:00 19:00	08:00 ^c	
インフォームド・コンセント	X					
治験開始前スクリーニング ^d	X					
身体所見	X	X				X
ASP2151未変化体濃度 測定用採血			投与前、投与後0.25、0.5、1、1.5、2、3、 4、5、6、7、8、10、12時間	投与後16、24、36時間	投与後48時間	
ASP2151未変化体濃度 測定用蓄尿			投与前、投与後0～4、4～8、8～12時間	投与後12～24時間、24 ～36時間	投与後36～48時間	
乱用薬物、アルコール検査	X	X				
臨床検査（採血、採尿）	X	X	投与後3時間	投与後24時間	投与後48時間	X
バイタルサイン （血圧、脈拍数）	X	X	投与前、投与後3、6、12時間	投与後24時間	投与後48時間	X
12誘導心電図	X	X	投与前、投与後3、6、12時間	投与後24時間	投与後48時間	X
ランダム化			X ^e			
併用薬、有害事象		X	X	X	X	X

a：事後検査は投与後（パート2では2回目投与後）1～2週又は早期退院後1～2週（該当する場合）に実施することとした。

b：医学的な理由で入院期間の延長を要する場合を除く。

c：同時刻に予定されている採血及び評価が終了した後に食事を開始した。

d：治験開始前スクリーニングとして被験者背景、既往歴、薬歴、喫煙習慣及び飲酒習慣の調査並びに血清学的検査を実施した。

e：被験者への無作為割付コード付与は、最初に治験薬を投与する直前まで行わないこととした。

2.7.6.1.2 結果

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳とその取扱い

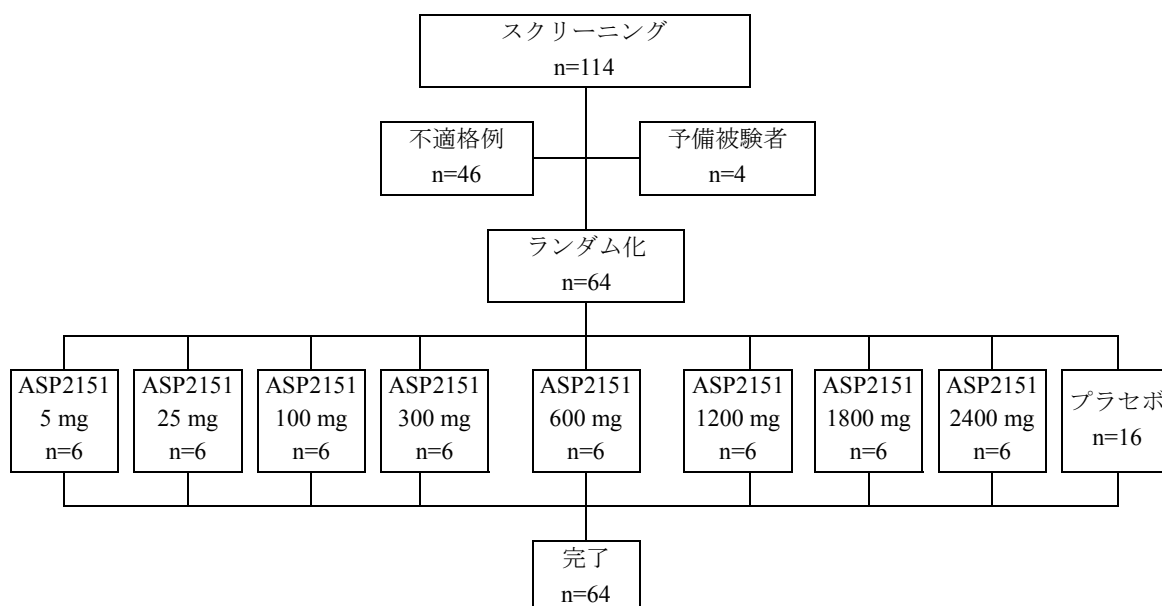
(1) 5～2400 mg単回投与（パート1）

パート1の被験者の内訳を図 2.7.6-2に示した。

スクリーニングを受けた114例のうち、適格性を満たした64例（8例 × 8用量）を用量ごとにASP2151投与（6例）及びプラセボ投与（2例）にランダム化し、治験薬を投与した。64例すべてが治験を完了し、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に採用された。ただし、プラセボを投与された被験者は血漿中ASP2151未変化体濃度データがなく、PKパラメータを算出できないため、解析対象から除外した。

いずれの被験者でも治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。

図 2.7.6-2 被験者の内訳：5～2400 mg単回投与（パート1）



総括報告書（5.3.1.1-1）Figure 1から引用

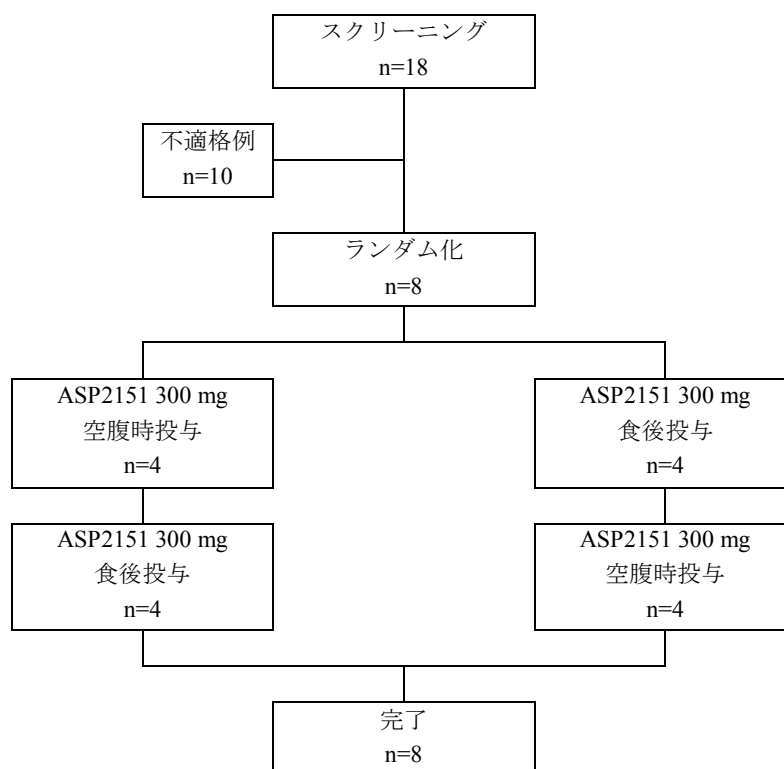
(2) 食事の影響の検討（パート2）

パート2の被験者の内訳を図 2.7.6-3に示した。

スクリーニングを受けた18例のうち、適格性を満たした8例を4例ずつ2グループにランダム化し、一方には空腹時投与、食後投与の順、他方には食後投与、空腹時投与の順で治験薬（ASP2151 300 mg）を投与した。8例すべてが治験を完了し、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に採用された。

いずれの被験者でも治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。

図 2.7.6-3 被験者の内訳：食事の影響の検討（パート2）



総括報告書（5.3.1.1-1）Figure 2から改変

2.7.6.1.2.2 人口統計学的特性

(1) 5～2400 mg単回投与（パート1）

パート1の安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6-3に示した。

安全性解析対象集団64例はいずれも男性で、人種は白人種が68.8% (44/64例) と最も多く、次いで黒人種23.4% (15/64例)、アジア人種3.1% (2/64例) の順であった。年齢の平均値は33.1歳（範囲：18～52歳）、体重の平均値は74.9 kg（範囲：60～99 kg）、BMIの平均値は23.99 kg/m²（範囲：18.5～29.1 kg/m²）であった。

(2) 食事の影響の検討（パート2）

パート2の安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6-4に示した。

安全性解析対象集団8例はいずれも男性で、人種は白人種が7例（87.5%）、その他が1例（12.5%）であった。年齢の平均値は33.9歳（範囲：23～48歳）、体重の平均値は76.0 kg（範囲：64～100 kg）、BMIの平均値は23.86 kg/m²（範囲：20.2～28.6 kg/m²）であった。

表 2.7.6-3 人口統計学的特性：安全性解析対象集団（パート1）

項目	統計量又は カテゴリー	プラセボ (n=16)	ASP2151								合計 (n=48)	総計 (n=64)
			5 mg (n=6)	25 mg (n=6)	100 mg (n=6)	300 mg (n=6)	600 mg (n=6)	1200 mg (n=6)	1800 mg (n=6)	2400 mg (n=6)		
年齢（歳）	平均値	30.9	27.8	32.5	34.3	37.7	32.7	39.3	35.0	31.0	33.8	33.1
	標準偏差	9.7	2.6	6.5	7.1	11.3	7.2	11.8	13.4	6.9	9.0	9.2
	最小値	21	25	25	26	25	25	20	18	21	18	18
	中央値	27.5	27.0	30.0	32.5	37.0	30.5	41.5	33.0	30.0	31.0	30.0
	最大値	50	32	41	46	52	42	52	51	41	52	52
人種	白人種	10 (62.5)	3 (50.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	4 (66.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	34 (70.8)	44 (68.8)
	黒人種	4 (25.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	11 (22.9)	15 (23.4)
	アジア人種	1 (6.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	2 (3.1)
	その他	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (4.2)	3 (4.7)
身長（m）	平均値	1.773	1.760	1.773	1.755	1.752	1.795	1.757	1.762	1.760	1.764	1.766
	標準偏差	0.059	0.053	0.068	0.067	0.070	0.062	0.061	0.053	0.050	0.058	0.058
	最小値	1.63	1.70	1.67	1.68	1.68	1.74	1.66	1.71	1.69	1.66	1.63
	中央値	1.770	1.755	1.770	1.750	1.735	1.780	1.750	1.745	1.775	1.755	1.760
	最大値	1.90	1.85	1.86	1.85	1.85	1.90	1.84	1.86	1.81	1.90	1.90
体重（kg）	平均値	74.1	74.3	79.5	75.5	73.3	74.3	73.7	75.7	74.7	75.1	74.9
	標準偏差	9.9	8.9	10.0	6.5	3.9	8.1	4.5	10.7	7.6	7.5	8.1
	最小値	62	60	67	67	67	67	67	64	64	60	60
	中央値	72.5	75.0	81.0	76.5	75.0	71.0	73.5	74.0	75.0	75.0	74.0
	最大値	99	84	90	84	77	85	81	92	83	92	99
BMI（kg/m ² ）	平均値	23.55	24.00	25.23	24.57	23.93	23.08	23.90	24.32	24.02	24.13	23.99
	標準偏差	2.47	2.64	2.49	2.51	1.59	2.37	1.34	2.44	1.17	2.06	2.17
	最小値	18.5	19.6	21.5	21.1	22.5	20.0	21.3	21.4	22.4	19.6	18.5
	中央値	23.15	24.30	25.40	23.95	23.70	22.90	24.20	24.55	23.95	24.05	23.95
	最大値	28.1	27.1	29.1	27.7	26.3	27.1	25.0	26.7	25.3	29.1	29.1

人種：数値は例数（%）

総括報告書（5.3.1.1-1）Table 14.2.1.1.5から改変

表 2.7.6-4 人口統計学的特性：安全性解析対象集団（パート2）

項目	統計量又は カテゴリー	ASP2151 300 mg (n=8)
年齢（歳）	平均値	33.9
	標準偏差	9.5
	最小値	23
	中央値	32.0
	最大値	48
人種	白人種	7 (87.5)
	黒人種	0
	アジア人種	0
	その他	1 (12.5)
身長（m）	平均値	1.780
	標準偏差	0.052
	最小値	1.72
	中央値	1.775
	最大値	1.87
体重（kg）	平均値	76.0
	標準偏差	12.7
	最小値	64
	中央値	73.0
	最大値	100
BMI（kg/m ² ）	平均値	23.86
	標準偏差	2.74
	最小値	20.2
	中央値	23.15
	最大値	28.6

人種：数値は例数（%）

総括報告書（5.3.1.1-1）Table 14.2.1.2.5から改変

2.7.6.1.2.3 服薬遵守及び治験薬への暴露

パート1、パート2ともに、すべての被験者が治験実施計画書の規定に従って治験薬を服用した。また、パート2の食後投与では、すべての被験者が規定の食事を摂取した。

2.7.6.1.2.4 薬物動態

(1) 5～2400 mg単回投与（パート1）

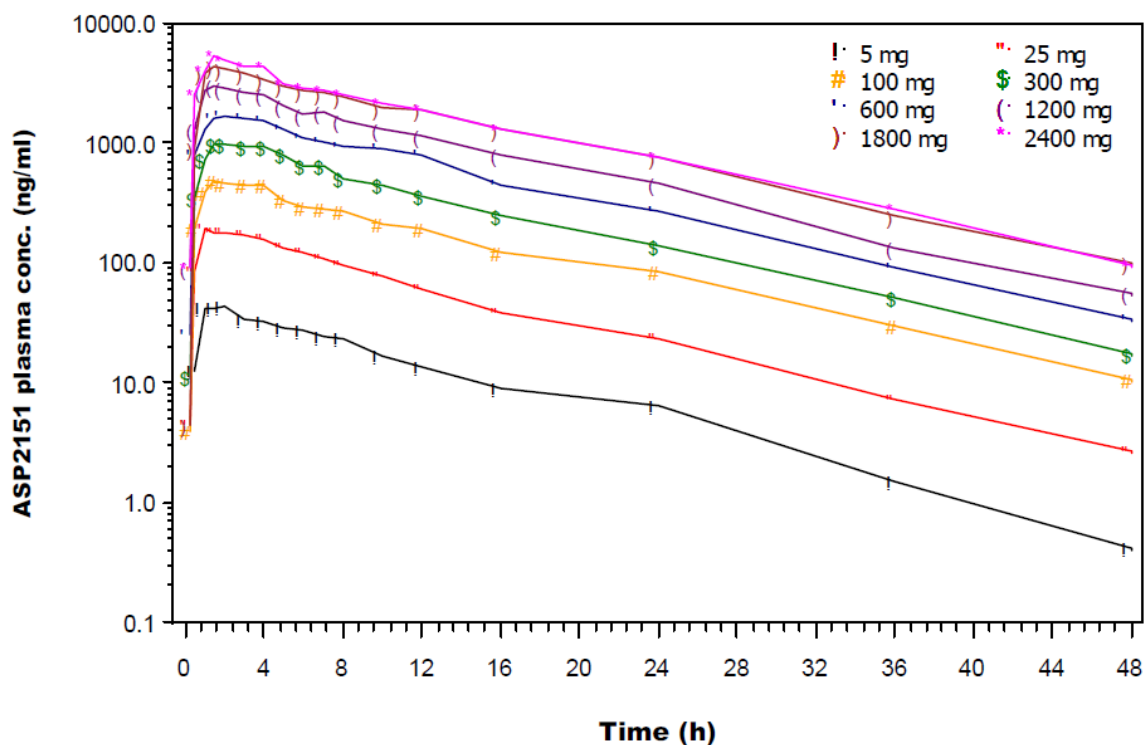
1) 血漿中濃度

a) 血漿中ASP2151未変化体濃度の推移

ASP2151（5～2400 mg）を単回経口投与したときの血漿中ASP2151未変化体濃度（平均値）の推移を図 2.7.6-4に示した。

血漿中ASP2151未変化体濃度は、いずれの用量でも投与後1～2時間にC_{max}に達した後、経時的に低下した。5 mgでは大部分の被験者で投与後36時間まで、その他の用量ではすべての被験者で最終測定時点である投与後48時間まで、血漿中濃度がLLOQを上回っていた。

図 2.7.6-4 単回経口投与後の血漿中ASP2151未変化体濃度（平均値）の推移：薬物動態解析対象集団（パート1）



総括報告書（5.3.1.1-1）Figure 3から引用

b) ASP2151未変化体のPKパラメータ

血漿中ASP2151未変化体濃度から算出したPKパラメータを表 2.7.6-5に要約した。

表 2.7.6-5 単回経口投与後の血漿中ASP2151未変化体濃度から算出したPKパラメータ：薬物動態解析対象集団（パート1）

項目	統計量	ASP2151							
		5 mg (n=6)	25 mg (n=6)	100 mg (n=6)	300 mg (n=6)	600 mg (n=6)	1200 mg (n=6)	1800 mg (n=6)	2400 mg (n=6)
C_{max} (ng/mL)	平均値	47.2	203	528	1093	1803	3056	4534	5402
	標準偏差	10.1	36	206	201	407	777	926	1336
	CV (%)	21	18	39	18	23	25	20	25
	最小値	31	161	299	818	1195	1982	3103	3904
	中央値	51.1	204	501	1191	1861	2939	4805	5299
	最大値	56	263	837	1253	2240	4175	5630	7267
AUC_{last} (ng·h/mL)	平均値	450	2045	5945	11847	21366	35225	54469	58742
	標準偏差	94	277	1810	2514	2674	8306	10425	14327
	CV (%)	21	14	30	21	13	24	19	24
	最小値	315	1576	4243	8716	17025	22407	36496	44850
	中央値	435	2080	5327	11746	21379	36432	57789	57763
	最大値	558	2318	8206	15828	25417	45957	65493	82587

総括報告書（5.3.1.1-1）Table 4から引用

表 2.7.6-5 単回経口投与後の血漿中ASP2151未変化体濃度から算出したPKパラメータ:薬物動態解析対象集団 (パート1) (続き)

項目	統計量	ASP2151							
		5 mg (n=6)	25 mg (n=6)	100 mg (n=6)	300 mg (n=6)	600 mg (n=6)	1200 mg (n=6)	1800 mg (n=6)	2400 mg (n=6)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	平均値	479 ^a	2076	6077	12077	21773	35874	55770	60053
	標準偏差	100 ^a	288	1865	2718	2723	8603	10974	14925
	CV (%)	21 ^a	14	31	23	13	24	20	25
	最小値	329 ^a	1600	4269	8761	17395	22621	37594	45095
	中央値	482 ^a	2107	5430	11914	21631	37113	58568	59409
	最大値	573 ^a	2354	8356	16504	25893	47286	68501	85129
t _{lag} (h)	平均値	0.250	0.042	0.125	0.083	0.083	0.042	0.125	0.042
	標準偏差	0.000	0.102	0.137	0.129	0.129	0.102	0.137	0.102
	最小値	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	中央値	0.250	0.000	0.125	0.000	0.000	0.000	0.125	0.000
	最大値	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
t _{max} (h)	平均値	1.33	1.67	1.92	2.50	2.33	1.83	1.50	1.58
	標準偏差	0.52	0.82	1.07	1.18	0.98	0.68	0.32	0.20
	最小値	1.0	1.0	1.0	1.5	1.5	1.0	1.0	1.5
	中央値	1.00	1.50	1.50	2.00	2.00	1.75	1.50	1.50
	最大値	2.0	3.0	4.0	4.0	4.0	3.0	2.0	2.0
t _{1/2} (h)	平均値	7.81 ^a	7.91	8.01	7.85	8.13	8.04	8.38	8.34
	標準偏差	1.06 ^a	0.94	1.50	1.62	1.20	0.78	1.45	1.50
	CV (%)	14 ^a	12	19	21	15	10	17	18
	最小値	6.0 ^a	6.6	6.3	5.7	6.6	7.0	6.5	6.2
	中央値	8.07 ^a	8.01	8.15	7.69	8.32	8.26	8.61	8.06
	最大値	8.9 ^a	9.3	9.7	10.5	9.7	9.1	10.2	10.5
CL/F (L/h)	平均値	10.9 ^a	12.3	17.7	25.9	27.9	35.4	33.5	41.9
	標準偏差	2.6 ^a	1.9	5.0	5.6	3.7	9.9	7.8	9.7
	CV (%)	24 ^a	15	28	22	13	28	23	23
	最小値	9 ^a	11	12	18	23	25	26	28
	中央値	10.4 ^a	11.9	18.7	25.3	27.7	32.4	30.8	40.6
	最大値	15 ^a	16	23	34	34	53	48	53
V _z /F (L)	平均値	123 ^a	139	203	283	327	404	405	497
	標準偏差	36 ^a	24	64	31	65	88	123	115
	CV (%)	29 ^a	17	31	11	20	22	30	23
	最小値	90 ^a	122	133	244	264	305	301	388
	中央値	103 ^a	130	191	279	319	387	375	451
	最大値	175 ^a	186	286	337	421	537	646	664

a : n=5

総括報告書 (5.3.1.1-1) Table 4から引用

i) C_{max}及びAUC

用量が5 mgから2400 mgへ480倍に増加したとき、C_{max}の平均値の上昇は114倍、AUC_{last}及びAUC_{inf}の平均値の増加はそれぞれ131倍及び125倍であり (表 2.7.6-5)、これらのパラメータの増加は用量比を下回った。特に1800 mgから2400 mgへの増量では、C_{max}及びAUCの増加がわずかであった。

血漿中ASP2151未変化体濃度の用量比例性を固定効果モデルを用いて検討した結果を表 2.7.6-6に示した。

傾きβの点推定値 (95%信頼区間) は、C_{max}が-0.25 (-0.29~-0.22)、AUC_{last}が-0.22

(-0.26~-0.19)、 AUC_{inf} が-0.23 (-0.26~-0.20) であり、いずれも0より小さかった。したがって、統計学的にも C_{max} 及びAUCの増加が用量比を下回ることが示された。

表 2.7.6-6 固定効果モデルを用いた用量比例性の検討：薬物動態解析対象集団（パート1）

PKパラメータ	β の点推定値	β の95%信頼区間		P値
		下限	上限	
C_{max}	-0.25	-0.29	-0.22	<0.0001
AUC_{last}	-0.22	-0.26	-0.19	<0.0001
AUC_{inf}	-0.23	-0.26	-0.20	<0.0001

総括報告書（5.3.1.1-1）Table 5から引用

ii) その他のPKパラメータ（表 2.7.6-5）

ASP2151未変化体の吸収は速やかで、 t_{lag} の平均値は各用量で0.042~0.250時間であり、用量による違いは認められなかった。また、 t_{max} の平均値は各用量で1.33~2.50時間であり、用量の増加に伴う一定方向への変化は認められなかった。

$t_{1/2}$ の平均値はいずれの用量でも約8時間であった。 CL/F の平均値は5及び2400 mg投与時にそれぞれ10.9及び41.9 L/h、 V_z/F の平均値はそれぞれ123及び497 Lであり、いずれも用量の増加に伴って増加した。

2) 尿中濃度

尿中ASP2151未変化体濃度から算出したPKパラメータを表 2.7.6-7に要約した。なお、ASP2151の水に対する溶解度は5000 ng/mLと低く、これを超える濃度では測定法のバリデーションが不十分であることに加え、蓄尿容器内で沈殿して検体の適切な分取を妨げたことも考えられる。したがって、ASP2151未変化体濃度が5000 ng/mLを超える尿検体では、得られた測定値が実際の濃度を下回る可能性が否定できず、結果の解釈には注意が必要である。

尿中ASP2151未変化体濃度は、いずれの被験者でも、投与後48時間までのすべての蓄尿期間でLLOQを上回っていた。 Ae_{last} の平均値は5及び2400 mg投与時にそれぞれ0.745及び65.0 mg、 Ae_{inf} の平均値はそれぞれ0.736及び66.2 mgであり、これらのパラメータの増加は用量比を下回っていた。また、 $\%Ae_{last}$ の平均値は5及び2400 mg投与時にそれぞれ14.9%及び2.71%、 $\%Ae_{inf}$ の平均値はそれぞれ14.7%及び2.76%であり、いずれも用量の増加に伴って減少した。 CL_R の平均値は、5~600 mg投与時に1.40~2.03 L/h、1200~2400 mg投与時に0.932~1.22 L/hであり、5~600 mgでは用量の増加に伴う変化はなかったが、高用量では低下する傾向がみられた。

表 2.7.6-7 単回経口投与後の尿中ASP2151未変化体濃度から算出したPKパラメータ:薬物動態解析対象集団 (パート1)

項目	統計量	ASP2151							
		5 mg (n=6)	25 mg (n=6)	100 mg (n=6)	300 mg (n=6)	600 mg (n=6)	1200 mg (n=6)	1800 mg (n=6)	2400 mg (n=6)
Ae _{last} (mg)	平均値	0.745	3.38	10.8	16.7	43.1	31.2	66.6	65.0
	標準偏差	0.185	0.72	4.2	7.8	5.8	16.4	25.1	23.1
	CV (%)	25	21	39	47	13	53	38	36
	最小値	0.52	2.1	8	6	36	17	44	38
	中央値	0.780	3.46	9.1	17.0	41.4	26.4	60.2	60.7
	最大値	0.94	4.2	19	29	52	61	111	100
%Ae _{last} (%)	平均値	14.9	13.5	10.8	5.58	7.18	2.60	3.70	2.71
	標準偏差	3.7	2.9	4.3	2.61	0.96	1.37	1.40	0.96
	CV (%)	25	21	39	47	13	53	38	36
	最小値	10	8	8	2.1	6.0	1.4	2.4	1.6
	中央値	15.6	13.8	9.1	5.68	6.90	2.20	3.35	2.53
	最大値	19	17	19	9.6	8.7	5.1	6.2	4.2
Ae _{inf} (mg)	平均値	0.736 ^a	3.43	11.1	17.1	43.9	31.7	68.3	66.2
	標準偏差	0.194 ^a	0.74	4.4	8.1	5.6	16.7	26.3	23.2
	CV (%)	26 ^a	21	40	47	13	53	38	35
	最小値	0.53 ^a	2.1	8	7	37	17	44	39
	中央値	0.758 ^a	3.51	9.25	17.2	42.2	26.8	61.0	61.7
	最大値	0.96 ^a	4.3	20	29	53	62	115	102
%Ae _{inf} (%)	平均値	14.7 ^a	13.7	11.1	5.69	7.31	2.64	3.79	2.76
	標準偏差	3.9 ^a	2.9	4.4	2.69	0.93	1.40	1.46	0.96
	CV (%)	26 ^a	21	40	47	13	53	38	35
	最小値	11 ^a	8	8	2.2	6.2	1.4	2.5	1.6
	中央値	15.2 ^a	14.0	9.2	5.73	7.04	2.23	3.39	2.57
	最大値	19 ^a	17	20	9.7	8.8	5.1	6.4	4.2
CL _R (L/h)	平均値	1.60	1.67	1.86	1.40	2.03	0.932	1.22	1.13
	標準偏差	0.33	0.38	0.47	0.57	0.24	0.577	0.36	0.37
	CV (%)	21	23	25	41	12	62	30	33
	最小値	0.9	1.1	1.0	0.6	1.8	0.43	0.7	0.7
	中央値	1.70	1.76	1.95	1.39	1.94	0.777	1.22	1.10
	最大値	1.8	2.2	2.4	2.3	2.5	2.05	1.8	1.6

a : n=5

総括報告書 (5.3.1.1-1) End-of-Text Table 1 (Section 13.4) から引用

(2) 食事の影響の検討 (パート2)

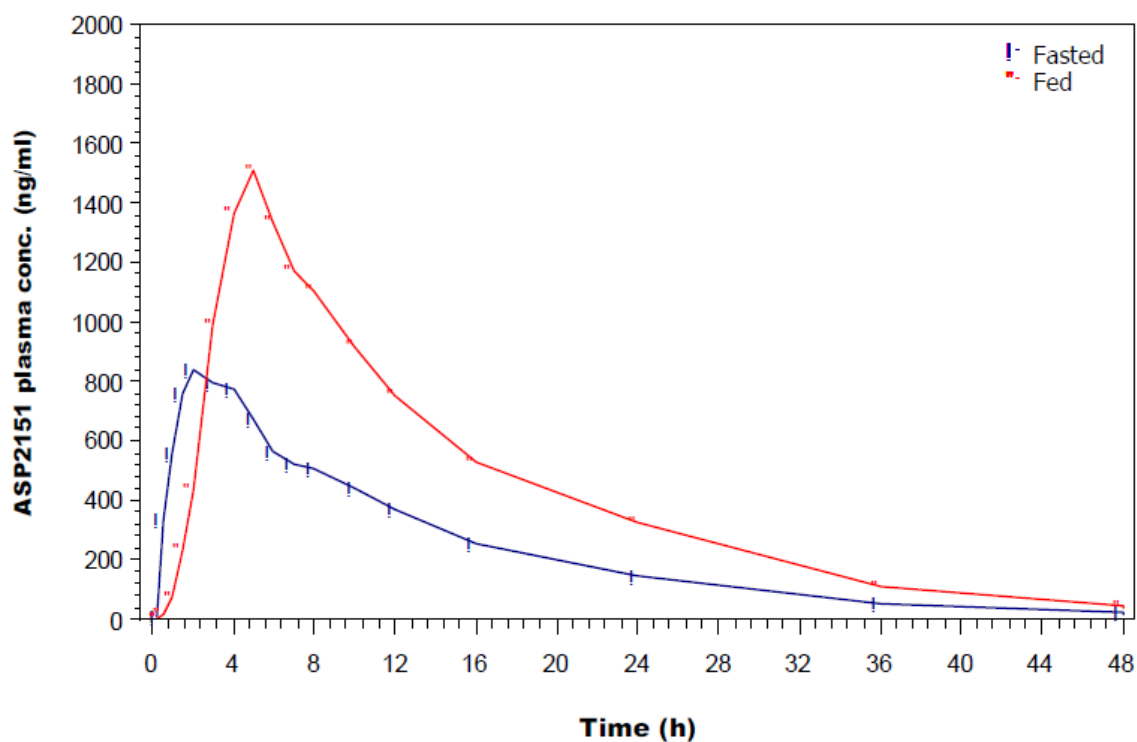
1) 血漿中濃度

a) 血漿中ASP2151未変化体濃度の推移

ASP2151 (300 mg) を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中ASP2151未変化体濃度 (平均値) の推移を図 2.7.6-5に示した。

血漿中ASP2151未変化体濃度は、空腹時投与では投与後2時間、食後投与では投与後5時間にC_{max}に達した後、経時的に低下した。食事条件にかかわらず、すべての被験者の血漿中濃度が投与後48時間までLLOQを上回っていた。

図 2.7.6-5 空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中ASP2151未変化体濃度（平均値）の推移：薬物動態解析対象集団（パート2）



総括報告書（5.3.1.1-1）Figure 5から引用

b) ASP2151未変化体のPKパラメータ

血漿中ASP2151未変化体濃度から算出したPKパラメータを表 2.7.6-8に要約した。

表 2.7.6-8 空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中ASP2151未変化体濃度から算出したPKパラメータ：薬物動態解析対象集団（パート2）

項目	統計量	ASP2151 300 mg	
		空腹時投与 (n=8)	食後投与 (n=8)
C _{max} (ng/mL)	平均値	937	1576
	標準偏差	389	257
	CV (%)	41	16
	最小値	375	1175
	中央値	941	1516
	最大値	1497	2017
AUC _{last} (ng·h/mL)	平均値	10970	20164
	標準偏差	3346	3779
	CV (%)	31	19
	最小値	6261	15246
	中央値	11325	20208
	最大値	16488	27395
AUC _{inf} (ng·h/mL)	平均値	11231	20725
	標準偏差	3416	4132
	CV (%)	30	20
	最小値	6447	15629
	中央値	11790	20732
	最大値	16928	28798
t _{lag} (h)	平均値	0.094	0.219
	標準偏差	0.129	0.088
	最小値	0.00	0.00
	中央値	0.000	0.250
	最大値	0.25	0.25
t _{max} (h)	平均値	2.69	4.63
	標準偏差	1.22	0.74
	最小値	1.5	3.0
	中央値	2.00	5.00
	最大値	5.0	5.0
t _{1/2} (h)	平均値	8.20	8.45
	標準偏差	1.79	1.25
	CV (%)	22	15
	最小値	6.0	6.5
	中央値	7.87	8.38
	最大値	11.9	10.5
CL/F (L/h)	平均値	29.2	15.0
	標準偏差	9.8	2.8
	CV (%)	34	19
	最小値	18	10
	中央値	25.5	14.5
	最大値	47	19
V _z /F (L)	平均値	345	180
	標準偏差	133	28.5
	CV (%)	39	16
	最小値	203	145
	中央値	307	179
	最大値	540	233

総括報告書（5.3.1.1-1）Table 6から引用

i) $C_{\max}$ 及びAUC

ASP2151未変化体のPKパラメータの平均値は、空腹時投与及び食後投与で $C_{\max}$ がそれぞれ937及び1576 ng/mL、 AUC_{last} が10970及び20164 ng·h/mL、 AUC_{inf} が11231及び20725 ng·h/mLであった（表 2.7.6-8）。また、PKパラメータの最小二乗平均について、空腹時投与に対する食後投与の比（90%信頼区間）は、 $C_{\max}$ が1.82（1.34～2.48）、 AUC_{last} が1.89（1.54～2.33）、 AUC_{inf} が1.90（1.55～2.32）であった。いずれのパラメータも90%信頼区間が0.80～1.25を上回っており、ASP2151未変化体への暴露は食事（高脂肪食）摂取により増加するものと考えられた。

ii) その他のPKパラメータ（表 2.7.6-8）

空腹時投与と比較して食後投与では t_{lag} の延長傾向が認められたが、各被験者の t_{lag} は食事条件にかかわらず0.00～0.25時間の範囲内にあった。 t_{max} の平均値（範囲）は空腹時投与で2.69（1.5～5.0）時間、食後投与で4.63（3.0～5.0）時間であり、食事摂取により延長が認められた。

$t_{1/2}$ の平均値は空腹時投与で8.20時間、食後投与で8.45時間であり、食事の影響を受けなかった。

CL/Fの平均値は空腹時投与で29.2 L/h、食後投与で15.0 L/h、 V_z/F の平均値は空腹時投与で345 L、食後投与で180 Lであり、いずれも空腹時投与の方が約1.9倍大きかった。

2) 尿中濃度

尿中ASP2151未変化体濃度から算出したPKパラメータを表 2.7.6-9に要約した。

食事条件にかかわらず、尿中ASP2151未変化体濃度は、いずれの被験者でも投与後48時間までのすべての蓄尿期間でLLOQを上回っていた。 Ae_{last} の平均値は空腹時投与で15.6 mg、食後投与で24.5 mg、 $\%Ae_{\text{last}}$ の平均値は空腹時投与で5.19%、食後投与で8.17%であり、いずれも食後投与で増加した。一方、 CL_R の平均値は空腹時投与で1.43 L/h、食後投与で1.25 L/hであり、食事の影響を受けなかった。

表 2.7.6-9 空腹時及び食後に単回経口投与したときの尿中ASP2151未変化体濃度から算出したPKパラメータ：薬物動態解析対象集団（パート2）

項目	統計量	ASP2151 300 mg	
		空腹時投与 (n=8)	食後投与 (n=8)
Ae _{last} (mg)	平均値	15.6	24.5
	標準偏差	7.8	10.1
	CV (%)	50	41
	最小値	4	8
	中央値	16.9	29.6
	最大値	27	33
%Ae _{last} (%)	平均値	5.19	8.17
	標準偏差	2.60	3.38
	CV (%)	50	41
	最小値	1.2	2.6
	中央値	5.63	9.86
	最大値	9.1	11.1
Ae _{inf} (mg)	平均値	15.9	25.1
	標準偏差	7.8	10.2
	CV (%)	49	41
	最小値	4	8
	中央値	17.1	30.3
	最大値	28	33
%Ae _{inf} (%)	平均値	5.28	8.36
	標準偏差	2.60	3.41
	CV (%)	49	41
	最小値	1.3	2.7
	中央値	5.70	10.1
	最大値	9.2	11.3
CL _R (L/h)	平均値	1.43	1.25
	標準偏差	0.56	0.55
	CV (%)	39	44
	最小値	0.3	0.4
	中央値	1.58	1.49
	最大値	2.1	1.8

総括報告書（5.3.1.1-1）End-of-Text Table 2（Section 13.4）から引用

2.7.6.1.2.5 安全性

(1) 有害事象

治験薬投与後に発現した有害事象をTEAEとした。有害事象と治験薬との因果関係は、「否定できる」、「おそらく関連なし」、「関連あるかもしれない」、「多分（おそらく）関連あり」の4分類で判定し、「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを因果関係が否定できない有害事象とした。

1) 5～2400 mg単回投与（パート1）

パート1で発現したTEAEの一覧表を表 2.7.6-10に示した。

パート1の安全性解析対象集団64例のうち、4例に計4件のTEAEが発現した。TEAEの内訳は、ASP2151 100 mg投与後に尿路感染が1例、300 mg投与後に肩部痛が1例、600 mg投与後に頭痛が2例であった。重症度はいずれも軽度であった。尿路感染は退院から事後検

査までの期間に発現し、その他のTEAEは治験薬投与日又はその翌日に発現した。肩部痛及び頭痛（2例中1例）では、治験薬との因果関係が否定できなかった。TEAEはいずれも回復した。

1200 mg以上の高用量投与後にTEAEが発現しなかったことから、ASP2151の用量の増加に伴って、TEAEが増加する傾向は認められなかった。

表 2.7.6-10 TEAEの一覧表：安全性解析対象集団（パート1）

投与群	被験者 識別コード (人種)	性別	年齢 (歳)	有害事象 ^a	発現日 ^b	回復日 ^b	因果関係	重症度	重篤/ 非重篤	転帰
ASP2151 100 mg	6024 (白人種)	男	3	[感染症および寄生虫症] 尿路感染	16	32	否定できる	軽度	非重篤	回復
ASP2151 300 mg	6069 (白人種)	男	5	[筋骨格系および結合組織障害] 肩部痛	1	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	回復
ASP2151 600 mg	6048 (白人種)	男	4	[神経系障害] 頭痛	2	2	おそらく 関連なし	軽度	非重篤	回復
	6065 (黒人種)	男	3	[神経系障害] 頭痛	1	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	回復

a：MedDRA/J Ver. 8.1 上段：[SOC]、下段：PT

b：発現日及び回復日は治験薬投与日を1日目として起算

総括報告書（5.3.1.1-1）Listing 14.3.1.1.1、Listing 14.3.1.1.7及びListing 14.3.3.1.2.2から改変

2) 食事の影響の検討（パート2）

パート2ではTEAEは発現しなかった。

(2) 死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

パート1、パート2ともに、死亡、重篤な有害事象、他の重要な有害事象は認められなかった。

(3) 臨床検査

パート1、パート2ともに、各臨床検査項目の平均値の推移に特記すべき変動はなく、臨床的に意義のある異常値も認められなかった。

なお、臨床的な意義はないものの、パート1でASP2151 25 mgを投与された6例中2例及び100 mgを投与された6例中2例で、一過性のPLT減少が認められた。しかし、PLTがLLN未満（ $<150 \times 10^9/L$ ）へ減少した被験者は、4例中1例のみであった（100 mg投与後48時間に $127 \times 10^9/L$ へ減少）。PLT減少の原因として不適切な検体処理の影響が考えられたため、300 mg以上の用量へ移行するにあたり、実施医療機関での適切な検体処理を徹底するとともに、臨床検査を実施するごとに血小板の形態を観察した。その結果、パート1（300～2400 mg）及びパート2に参加したいずれの被験者でも、PLTの減少は認められなかった。

また、パート1でASP2151 1800 mgを投与された6例中2例で、投与後0～4及び4～8時間の尿中（冷蔵保存したもの）に、薬剤様の結晶が認められた。これらの被験者のバイタルサイン、心電図、尿検査を含む他の臨床検査項目に特記すべき変化はなく、有害事象も認められなかった。以上のことから、2400 mgへの増量時には腎への影響を注意深くモニターし、すべての尿検体について薬剤様結晶の有無を肉眼的に観察するとともに、投与後2～3時間

の新鮮尿を用いて鏡検を行った。その結果、2400 mg投与後の尿中に結晶は認められず、腎に対する安全性上の問題も生じなかった。

(4) バイタルサイン、心電図及び身体所見

パート1、パート2ともに、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）の平均値の推移に特記すべき変動はなく、ASP2151の用量の増加に伴って、心電図パラメータが変化する傾向も認められなかった。また、バイタルサイン、心電図及び身体所見に関して、臨床的に意義のある異常は認められなかった。

2.7.6.1.2.6 結論

健康男性にASP2151（5～2400 mg）を単回経口投与し、安全性及びASP2151未変化体のPKを評価した。また、ASP2151（300 mg）を空腹時及び食後に単回経口投与し、安全性及びPKに及ぼす食事の影響を評価した。

(1) 安全性及び忍容性

5～2400 mgの範囲でASP2151の忍容性は良好であり、特記すべき安全性上の問題は認められなかった。MTDを求めることはできず、2400 mgを上回るものと推定された。また、空腹時投与、食後投与ともに、ASP2151 300 mgの忍容性は良好であった。

(2) 薬物動態

ASP2151（5～2400 mg）を単回経口投与したとき、ASP2151未変化体の C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} の増加は用量比を下回った。 t_{lag} 及び t_{max} は用量によって一定の変化を示さなかった。 $t_{1/2}$ は用量の影響を受けず、 CL/F 及び V_z/F は用量の増加に伴って増加した。また、本治験で検討した範囲では、 Ae_{last} 及び Ae_{inf} の増加も用量比を下回り、 $\%Ae_{last}$ 及び $\%Ae_{inf}$ は用量の増加に伴って減少するものと考えられた。 CL_R は低用量投与時と比較して、1200～2400 mgの高用量投与時に低下する傾向がみられた。

高脂肪食摂取後にASP2151（300 mg）を単回経口投与したときのASP2151未変化体のPKパラメータを空腹時投与と比較すると、 C_{max} は1.82倍（90%信頼区間：1.34～2.48倍）、 AUC_{last} は1.89倍（1.54～2.33倍）、 AUC_{inf} は1.90倍（1.55～2.32倍）に増加した。いずれも90%信頼区間が0.80～1.25を上回っており、ASP2151未変化体のPKに対する食事の影響が認められた。 t_{max} は食後投与で延長したが、 $t_{1/2}$ は食事の影響を受けなかった。また、 Ae_{last} 及び $\%Ae_{last}$ は食後投与で増加したが、 CL_R は食事の影響を受けなかった。

2.7.6.2 健康成人を対象としたASP2151の第I相試験（相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響の検討）／15L-CL-006（添付資料5.3.1.2-1）

2.7.6.2.1 試験方法の概要

試験課題：A phase I, open-label, randomized, single oral dose, three-way balanced crossover study to assess relative bioavailability of ASP2151 capsule versus tablet formulation and food effect of tablet formulation in healthy volunteers（健康成人男女を対象にASP2151カプセル及びASP2151錠の相対的バイオアベイラビリティ並びにASP2151錠の食事の影響を検討する第I相、非盲検、ランダム化、単回経口投与、3期クロスオーバー試験）

試験責任医師：[REDACTED] MD, PhD

実施医療機関：[REDACTED]（米国）

試験実施期間：[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日（最初の被験者の同意取得日）
～[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日（最終の被験者の観察終了日）

開発フェーズ：第I相

目的：

- (1) ASP2151 800 mg*投与時の経口ASP2151カプセルに対するASP2151錠の相対的バイオアベイラビリティを決定し、薬物動態を比較する。
 - (2) ASP2151錠及び経口ASP2151カプセルによりASP2151 800 mgを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
 - (3) ASP2151錠によりASP2151 800 mgを単回経口投与したときの食事の影響を検討する。
- *：第II相試験では、錠剤 800 mg投与を最高用量と計画しているため。

試験のデザイン：単施設、非盲検、ランダム化、単回投与、3期クロスオーバー試験

本試験のフローチャートを図 2.7.6-6に示した。

本試験の投与期は第1期～第3期の3期から構成された。健康な男女を同数ずつ組み入れた後、第1期前日に6つのグループにランダム化し、表 2.7.6-11に示す投与順序で、空腹時カプセル剤投与（投与A）、空腹時錠剤投与（投与B）及び食後錠剤投与（投与C）によりそれぞれASP2151 800 mgを単回経口投与した。

図 2.7.6-6 フローチャート

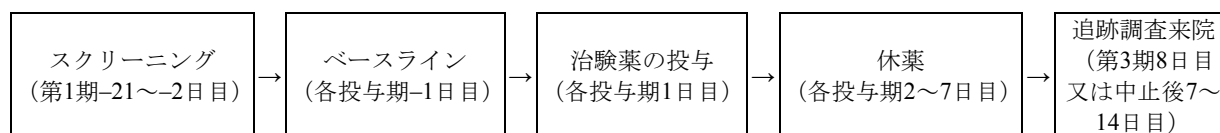


表 2.7.6-11 投与順序

投与順序	投与期		
	第1期	第2期	第3期
ABC	A	B	C
ACB	A	C	B
BAC	B	A	C
BCA	B	C	A
CAB	C	A	B
CBA	C	B	A

A：経口ASP2151カプセルによるASP2151 800 mgの空腹時投与

B：経口ASP2151錠によるASP2151 800 mgの空腹時投与

C：経口ASP2151錠によるASP2151 800 mgの食後投与

対象：健康成人男女

選択基準：以下の基準をすべて満たす者を対象とした。

- (1) 本治験の手順〔併用禁止薬の投与中止を含む（該当する場合）〕を開始する前に、本治験について十分な説明を受け、治験審査委員会が承認した同意文書及び米国HIPAA法に基づく承認書への署名が得られた者又はその法定代理人
- (2) 喫煙者ではない18～55歳の健康男女
- (3) 体重が50 kg以上、BMIが19～29 kg/m²である者
- (4) スクリーニング及び各投与期入院時（-1日目）の既往歴調査、診察、12誘導心電図、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び血清学的検査の結果、健康であると判断された者
- (5) 不妊手術を受けた女性、又は治験期間中は適切な二重バリア避妊法（例：ホルモン性避妊薬+コンドーム）を使用することに同意した妊娠中でない女性
- (6) スクリーニング及び各投与期入院時（-1日目）のアルコール検査及び尿中薬物検査の結果が陰性の者
- (7) 本治験の内容を理解でき、指示を遵守できる者

除外基準：以下のいずれかに該当する者は本治験に組み入れなかった。

- (1) ASP2151又は治験薬の他の成分に対する過敏症の既往又はその疑いがある者
- (2) 喘息、湿疹、その他のアレルギー症状・所見又は高度の薬物過敏症の臨床的に重要な既往がある者
- (3) 消化器、心血管、呼吸器、腎臓、肝臓、神経系、皮膚、精神系又は代謝系に臨床的に重要な既往があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
- (4) スクリーニング及び各投与期入院時（-1日目）の診察、心電図及び臨床検査の結果、臨床的に重要な異常があると治験責任医師又は治験分担医師が評価した者
- (5) スクリーニング検査の結果、脈拍数（自動測定）、血圧（仰臥位で5分間以上安静後に3回測定）又はその両方に以下の異常が認められた者
 - ・ 脈拍数：40 bpm未満又は90 bpm超
 - ・ 平均収縮期血圧：90 mmHg未満又は140 mmHg超
 - ・ 平均拡張期血圧：40 mmHg未満又は95 mmHg超
- (6) 実施医療機関への入院前2週間以内に処方薬（妊娠する可能性がある女性が使用する避妊薬

を除く)又は市販薬(ビタミン剤並びに代替医療又は補完医療を含む)を日常的に使用していた者

- (7) 実施医療機関への入院前3カ月以内に薬物を乱用した者
- (8) 実施医療機関への入院前3カ月以内に1週当たり女性で14ユニット、男性で21ユニットを超える飲酒歴がある者(1ユニット=ビール270 mL、蒸留酒40 mL又はワイン1杯)
- (9) 実施医療機関への入院前3カ月以内に献血又は成分献血を行った者
- (10) 肝機能検査値[ALT (GPT)・AST (GOT)]の基準範囲上限の2倍を超える上昇がある、又は血清学的検査でB型肝炎表面抗原、C型肝炎ウイルス抗体若しくはヒト免疫不全ウイルス1/2抗体が陽性である者
- (11) 理由を問わず、本治験の完遂が期待できないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
- (12) 本治験を安全に終了することに支障をきたすような臨床状態であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
- (13) 00号カプセル及び錠剤を飲み込むことに同意しない者又は飲み込めない者
- (14) 治験依頼者の従業員又は本治験の開発業務受託機関の従業員

目標症例数：24例

<症例数の設定根拠>

試験完了者を18例以上確保できると考えられる症例数とした。6つの投与順序にそれぞれ4例(男女各2例)を割り当てた。同様の第I相試験で一般的に用いられる症例数である。なお症例数の統計学的検討は行わなかった。

治験薬：

- ASP2151カプセル200 mg
ASP2151を200 mg含有する硬ゼラチンカプセル(カプセルサイズ00号)
ロット番号 [REDACTED]
- ASP2151錠200 mg
ASP2151を200 mg含有する楕円形のフィルムコート錠
ロット番号 [REDACTED]

投与方法：

すべての被験者で各投与前10時間以上は絶食とした(投与2時間前まで飲水のみ可能)。各投与日の朝に、投与A及びBでは絶食下で、投与Cでは朝食(高脂肪食)後に、治験薬4カプセル又は4錠を240 mLの水とともに経口投与した。各投与後4時間は飲食を避けた。

前治療：除外基準(6)に該当する者を除外した。治験責任医師又は治験分担医師が認めた場合に限り、3 g/日以下のアセトアミノフェンの使用が可能であった。

併用療法：治験薬投与期間及び投与終了後(追跡調査来院まで)に新たな薬剤を使用することを禁止した。ただし、有害事象に対する処置などの緊急の場合は併用可能であった。その薬剤が本治験の結果に影響を及ぼすと判断された場合、当該被験者の治験参加を中止することとした。

調査・観察項目：表 2.7.6-12のスケジュールに従い、調査・観察を行った。

評価基準：**(1) 薬物動態の評価項目**

血漿中ASP2151未変化体濃度の測定値を用いて、ASP2151の C_{max} 、 AUC_{inf} 、 F_R 、 AUC_{last} 、 t_{max} 、 t_{200} 、 C_{24} 、 $t_{1/2}$ 、 t_{lag} 、 V_z/F 及び CL/F を算出した。非結合型ASP2151濃度の測定値を用いて、 f_u （非結合分画）（全評価時期の平均値）及び血漿蛋白結合率を算出した。尿中ASP2151未変化体濃度の測定値を用いて、ASP2151の Ae_{last} 、 $\%Ae_{last}$ 及び CL_R を算出した。

(2) 安全性の評価項目

1) 有害事象

2) 臨床検査

a) 血液学的検査

RBC、HGB、HCT、PLT、WBC、MCV、MCH、MCHC、白血球分画

b) 血液生化学的検査

TG、GLU、TP、ALB、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、 γ -GTP、LDH、総ビリルビン、CK (CPK)、コレステロール、UN、UA、CRE、Na、K、Ca、Cl、重炭酸イオン

c) 尿検査

pH、比重、糖、蛋白、ビリルビン、ケトン体、潜血、尿沈渣（WBC、RBC、尿円柱、尿結晶）

3) 12誘導心電図

4) バイタルサイン：血圧（仰臥位）、脈拍数

5) 診察

解析方法：**(1) 薬物動態**

治験薬を少なくとも1回服用し、少なくとも1項目の薬物動態学的パラメータの算出に必要な血漿中ASP2151未変化体濃度データを有する被験者を薬物動態解析対象集団とした。

薬物動態学的パラメータはノンコンパートメント法で算出した。計量値項目は、例数、平均値、標準偏差、変動係数（CV）、最小値、中央値、最大値及び幾何平均値を算出した。

カプセル剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティ及び錠剤での食事の影響の検討は、 C_{max} 及び AUC_{inf} を主要な評価パラメータとした。 C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（錠剤/カプセル剤又は食後/空腹時）の90%信頼区間を2つの片側検定により求めた。投与（A～C）、投与順、投与期（第1期～第3期）及び性別を固定効果、投与順内での被験者及び性別を変動効果とした混合効果モデルを用いた。相対的バイオアベイラビリティの検討では同等性の基準を事前に規定しなかった。食事の影響の検討では、 C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比の90%信頼区間がいずれも80%～125%に含まれた場合に食事の影響がないこととした。また、 t_{max} についてWilcoxon符号付き順位検定を実施した。更に、混合効果モデルを用いて性差を検討した。

(2) 安全性

有害事象と治験薬との因果関係は、「否定できる」、「関連あるかもしれない」、「多分（おそらく）関連あり」の3分類で判定し、「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを因果関係が否定できない有害事象とした。各投与期の治験薬投与後3日以内に発現した有害事象をtreatment-emergent adverse event（TEAE）と

した。

治験薬を少なくとも1回服用した被験者を安全性解析対象集団とし、以下の解析を投与別（A～C）に行った。

有害事象、有害事象（TEAE）、因果関係が否定できない有害事象（TEAE）、重篤な有害事象（TEAE）及び治験薬の投与中止に至った有害事象（TEAE）をICH国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に集計した。

臨床検査の計量値項目及びバイタルサインは、測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を評価時期別に求めた。各被験者の心電図の評価結果は、正常・臨床的に重要でない異常・臨床的に重要な異常・欠測の4段階で分類し、評価時期別に集計した。臨床検査の計数値項目、尿沈渣及び診察結果は、被験者ごとの一覧のみを作成した。

表 2.7.6-12 調査・観察スケジュール

項目 ^a	スクリーニング -21~-2 日目	第 1、2 及び 3 期				追跡調査来院 ^k 第 3 期 8 日目
		ベースライン -1 日目	1 日目	2 日目	3 日目	
同意取得・HIPAA	X					
選択・除外基準	X	X				
既往歴 ^b	X	X				X
診察 ^c	X	X				X
ランダム化 ^b		X				
入院 ^c		X				
退院					X	
ASP2151 の投与			X			
12 誘導心電図 ^d	X	X	X			X
バイタルサイン（血圧、脈拍数） ^e	X	X	X	X	X	X
臨床検査〔血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査（尿沈渣を除く）〕 ^f	X	X	X	X	X	X
尿中薬物検査	X	X				
B/C 型肝炎・HIV 検査	X					
妊娠検査 ^g	X	X				X
尿沈渣顕微鏡検査用蓄尿 ^h			X			
薬物動態検討用採血 ⁱ			X	X	X	
薬物動態検討用蓄尿 ^j			X	X	X	
有害事象			X	X	X	X
併用療法	X	X	X	X	X	X

a：第1期～第3期の各投与期で入院（-1日目）、治験薬の投与（1日目）及び6日間の休薬（2～7日目）を実施した。診察、12誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）及び妊娠検査は、-1日目72時間前以内に実施した場合は-1日目での検査が不要であった。

b：第1期-1日目のみ

c：各投与期-1日目の午前10時00分から3日目の調査等の終了後まで入院した。体重はスクリーニング及び各投与期の-1日目、身長はスクリーニングにのみ測定した。

d：スクリーニング、各投与期の-1日目及び1日目投与前並びに追跡調査時に測定した。

e：スクリーニング、各投与期-1日目、各投与期1日目の投与前、投与後1、3、6、12、24（2日目）及び48（3日目）時間並びに追跡調査時に測定した。

f：スクリーニング及び追跡調査時に血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査（尿沈渣を除く）を実施した。各投与期-1日目、各投与期の投与後3、24（2日目）及び48（3日目）時間に血液学的検査及び血液生化学的検査を実施した。

g：スクリーニング、各投与期-1日目及び追跡調査時に女性被験者で実施した。

h：各投与期1日目の投与前、投与後0～4及び4～8時間に実施した。

i：各投与期1日目の投与前、投与後0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36及び48時間に実施した。また、各投与期の投与後0.5、2及び8時間に、血漿蛋白結合の検討用に採血した。

j：各投与期1日目の投与前、投与後0～4、4～8、8～12、12～24、24～36及び36～48時間に実施した。

k：追跡調査来院は第3期8日目又は中止後7～14日目に実施した。

2.7.6.2.2 結果

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳とその取扱い

24例が本治験に組み入れられ、治験薬を投与され、22例が治験を完了した。中止した2例はいずれも投与順序ABC（空腹時カプセル剤投与・空腹時錠剤投与・食後錠剤投与の順）の被験者であった。いずれも中止理由は有害事象で、第3期-1日目に中止した。治験実施計画書から逸脱した被験者はいなかった。24例全員を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に採用した。

2.7.6.2.2.2 人口統計学的特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6-13に示した。

被験者背景は投与順序間で同様であった。男女比は1:1（各12例）であった。人種は白人種（24例中21例）、民族はヒスパニック/ラテン系（24例中22例）が大部分であった。全体の平均年齢は40.04歳（22～54歳）であった。体重、身長及びBMIの平均値は投与順序間で同程度であった。

表 2.7.6-13 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

項目	統計量又は カテゴリー	ABC (n=4)	ACB (n=4)	BAC (n=4)	BCA (n=4)	CAB (n=4)	CBA (n=4)	合計 (n=24)
性別	男性	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	12 (50.0)
	女性	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	12 (50.0)
人種	白人種	3 (75.0)	4 (100)	4 (100)	3 (75.0)	3 (75.0)	4 (100)	21 (87.5)
	黒人/アフリカ系 アメリカ人種	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	3 (12.5)
民族	ヒスパニック/ラ テン系	3 (75.0)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	3 (75.0)	22 (91.7)
	非ヒスパニック/ ラテン系	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (25.0)	2 (8.3)
年齢 (歳)	平均値	36.75	39.25	43.00	40.00	42.50	38.75	40.04
	標準偏差	13.226	8.261	8.832	14.720	13.528	11.117	10.724
体重 (kg)	平均値	71.60	71.45	68.05	65.98	72.45	76.95	71.08
	標準偏差	12.222	13.051	12.230	13.073	12.768	11.583	11.610
身長 (cm)	平均値	164.75	170.88	165.75	164.75	165.38	167.38	166.48
	標準偏差	14.104	14.946	10.813	10.308	9.123	10.028	10.631
BMI (kg/m ²)	平均値	26.3	24.5	24.8	24.3	26.5	27.3	25.6
	標準偏差	0.50	1.91	1.89	4.86	2.52	0.96	2.52

A：経口ASP2151カプセルによるASP2151 800 mgの空腹時投与

B：経口ASP2151錠によるASP2151 800 mgの空腹時投与

C：経口ASP2151錠によるASP2151 800 mgの食後投与

カテゴリー集計：数値は例数 (%)

総括報告書（5.3.1.2-1）Table 2から引用

2.7.6.2.2.3 服薬遵守及び治験薬への暴露

すべての被験者は治験実施計画書に規定のとおり投与され、中止した2例を除く全員がASP2151 800 mgを3回単回経口投与された。

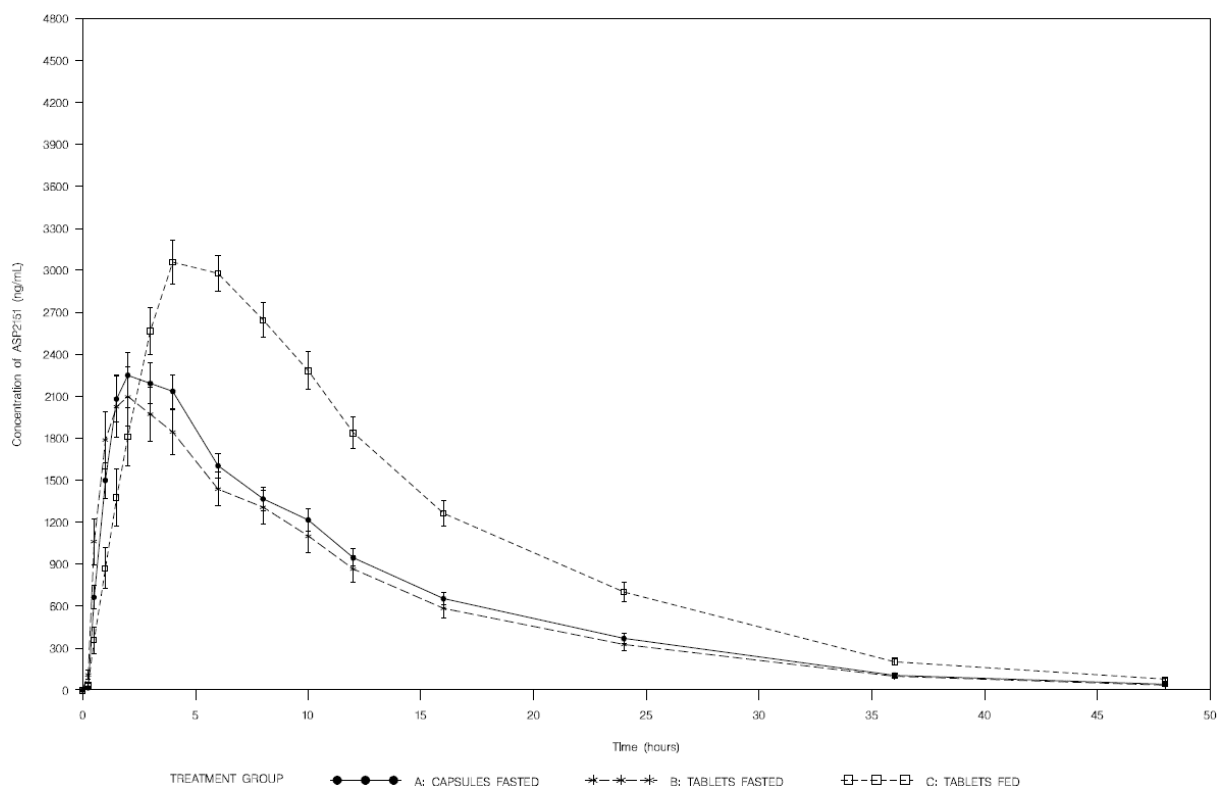
2.7.6.2.2.4 薬物動態

(1) 血漿中濃度

空腹時カプセル剤投与、空腹時錠剤投与及び食後錠剤投与での血漿中ASP2151未変化体濃度の平均値（標準誤差）の推移を図 2.7.6-7に示した。また、血漿中ASP2151未変化体濃度から算出した薬物動態学的パラメータの要約を表 2.7.6-14に示した。

空腹時投与後の C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値は、カプセル剤よりも錠剤の方がやや低かった。

図 2.7.6-7 血漿中ASP2151未変化体濃度の平均値（標準誤差）の推移（薬物動態解析対象集団）



総括報告書（5.3.1.2-1）Figure 1から引用

表 2.7.6-14 ASP2151の薬物動態学的パラメータの要約：血漿（薬物動態解析対象集団）

項目	統計量	空腹時カプセル剤投与 (n=24)	空腹時錠剤投与 (n=24)	食後錠剤投与 (n=22)
$C_{\max}$ (ng/mL)	平均値	2386.24	2233.55	3232.65
	標準偏差	778.856	997.819	619.251
	CV(%)	32.6	44.7	19.2
	最小値	1211.4	645.5	2339.2
	中央値	2142.34	2141.57	3257.72
	最大値	4009.0	4401.1	4759.8
$t_{\max}$ (h)	平均値	2.63	2.79	4.77
	標準偏差	1.035	1.939	1.478
	最小値	1.5	1.0	3.0
	中央値	2.00	2.00	4.00
	最大値	4.0	8.0	8.0
$AUC_{\inf}$ (h·ng/mL)	平均値	29344.35	26974.38	48385.39
	標準偏差	9221.627	13390.621	13689.218
	CV(%)	31.4	49.6	28.3
	最小値	17176.3	8924.0	25243.5
	中央値	26005.30	26035.03	46143.32
	最大値	49980.8	65353.8	84560.1
AUC_{last} (h·ng/mL)	平均値	28856.38	26556.99	47480.36
	標準偏差	8871.356	13060.827	12992.609
	CV(%)	30.7	49.2	27.4
	最小値	16814.3	8760.8	25124.4
	中央値	25660.65	25526.96	45227.11
	最大値	47446.5	63480.4	81284.6
$t_{1/2}$ (h)	平均値	7.51	7.50	7.38
	標準偏差	1.160	0.991	1.205
	CV(%)	15.4	13.2	16.3
	最小値	5.7	5.9	5.6
	中央値	7.19	7.47	7.09
	最大値	10.3	9.4	9.5
V_z/F (mL)	平均値	317579.4	401182.7	183418.3
	標準偏差	95854.598	213245.26	34491.350
	CV(%)	30.2	53.2	18.8
	最小値	198517	153946	128808
	中央値	289430.7	343429.9	183968.9
	最大値	564236	1044141	265048
CL/F (L/h)	平均値	29.67	37.42	17.81
	標準偏差	8.358	19.208	5.078
	CV(%)	28.2	51.3	28.5
	最小値	16.0	12.2	9.5
	中央値	30.80	30.77	17.35
	最大値	46.6	89.6	31.7
f_u (%)	平均値	24.39	23.58	24.95
	標準偏差	1.765	1.839	1.644
	CV(%)	7.2	7.8	6.6
	最小値	21.6	18.0	21.8
	中央値	24.37	23.82	25.20
	最大値	27.6	25.7	27.6

総括報告書（5.3.1.2-1）Table 3から引用

1) 相対的バイオアベイラビリティ

ASP2151カプセルに対するASP2151錠の空腹時投与での相対的バイオアベイラビリティを検討した結果を表 2.7.6-15に示した。

相対的バイオアベイラビリティ[幾何平均比 (90%信頼区間)]は、 $C_{\max}$ が88.47% (78.43%～99.79%)、 $AUC_{\inf}$ が85.65% (77.16%～95.08%) であった。このことは、空腹時投与後の $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の平均値がカプセル剤よりも錠剤の方でやや低かったことと一致した (表 2.7.6-14)。

表 2.7.6-15 ASP2151カプセル剤に対するASP2151錠の空腹時投与での相対的バイオアベイラビリティの検討結果 (薬物動態解析対象集団)

項目	n	幾何平均値 ^a		幾何平均比 (%) ^b (錠剤/カプセル剤)	幾何平均比の 90%信頼区間 (%) ^b	P値
		錠剤	カプセル剤			
$AUC_{\inf}$	24	24053.86	28083.31	85.65	77.16 - 95.08	NA
$C_{\max}$	24	2005.61	2267.01	88.47	78.43 - 99.79	
$t_{\max}$	24	2.00	2.00	NA		

NA：該当せず

a：対数変換値の最小二乗平均値 (LSM) を逆対数変換して算出した。 $t_{\max}$ は中央値を示した。

b：対数変換値のデータを逆対数変換し、百分率で示した。

総括報告書 (5.3.1.2-1) Table 4から引用

2) 食事の影響

ASP2151錠投与での食事の影響を検討した結果を表 2.7.6-16に示した。

空腹時投与に対する食後投与の $AUC_{\inf}$ 及び $C_{\max}$ の幾何平均比 (90%信頼区間) は、それぞれ192.38% (167.04%～221.57%) 及び155.44% (133.58%～180.89%) であった。 $AUC_{\inf}$ 及び $C_{\max}$ の幾何平均比の90%信頼下限値が125%を超えたことから、ASP2151の暴露量は食事により統計学的に有意に増加した。

$t_{\max}$ 中央値は、空腹時投与ではカプセル剤及び錠剤のいずれも2.0時間であったのに対し、食後投与 (錠剤) では4.0時間であった。 $t_{1/2}$ は5.6～10.3時間であり、剤形及び食事により大きく変わることはなかった (表 2.7.6-14)。

表 2.7.6-16 ASP2151錠投与での食事の影響の検討結果 (薬物動態解析対象集団)

項目	n	幾何平均値 ^a		幾何平均比 (%) ^b (食後/空腹時)	幾何平均比の 90%信頼区間 (%) ^b	P値
		食後	空腹時			
$AUC_{\inf}$	22	46275.94	24053.86	192.38	167.04 - 221.57	NA
$C_{\max}$	22	3117.60	2005.61	155.44	133.58 - 180.89	
$t_{\max}$	22	4.00	2.00	NA		

NA：該当せず

a：対数変換値のLSMを逆対数変換して算出した。 $t_{\max}$ は中央値を示した。

b：対数変換値のデータを逆対数変換し、百分率で示した。

総括報告書 (5.3.1.2-1) Table 6から引用

3) 性差

ASP2151錠投与での薬物動態の性差を検討した結果を表 2.7.6-17に示した。

ASP2151錠の空腹時投与及び食後投与の結果、男性被験者よりも女性被験者の方が、 $C_{\max}$ の幾何平均値は約29.3%、 $AUC_{\inf}$ の幾何平均値は約17.4%高かった。統計学的に有意な差が示されたのは $C_{\max}$ のみであったことから、性差について明確な結論は得られなか

った。

表 2.7.6-17 ASP2151錠投与での性差の検討結果（薬物動態解析対象集団）

項目	男性		女性		P値
	n	幾何平均値 ^a	n	幾何平均値 ^a	
AUC _{inf}	12	29067.48	12	34139.05	0.1401
C _{max}	12	2128.74	12	2751.42	0.0123

a：対数変換値のLSMを逆対数変換して算出した。

総括報告書（5.3.1.2-1）Table 5から引用

4) 血漿蛋白結合

ASP2151の蛋白結合率平均値は、空腹時及び食後のいずれでも、評価期間中一定のレベルで推移した。また、蛋白結合率平均値はカプセル剤及び錠剤で同程度であった。ただし、空腹時錠剤投与後0.5時間での24例中1例及び食後錠剤投与後0.5時間での22例中4例の5例が定量下限未満であり、空腹時カプセル剤投与後8時間での24例中1例が外れ値であったため、各時期の蛋白結合率の解析から除外した。

(2) 尿中濃度

尿中ASP2151未変化体濃度から算出した薬物動態学的パラメータの要約を表 2.7.6-18に示した。

%Ae_{last}平均値は、カプセル剤及び錠剤（いずれも空腹時投与）で同程度であり、錠剤（食後投与）は錠剤（空腹時投与）よりも約77%高かった。このことは、ASP2151の暴露量が食事により増加したことと一致した。

表 2.7.6-18 ASP2151の薬物動態学的パラメータの要約：尿（薬物動態解析対象集団）

項目	統計量	空腹時カプセル剤投与 (n=24)	空腹時錠剤投与 (n=24)	食後錠剤投与 (n=22)
Ae _{last} (µg)	平均値	54888.09	49079.45	86641.97
	標準偏差	14047.698	20566.172	20040.875
	CV(%)	25.6	41.9	23.1
	最小値	27899.8	15417.6	52485.3
	中央値	53237.83	48120.50	89215.64
	最大値	90703.9	104665	126164
%Ae _{last} (%)	平均値	6.86	6.13	10.83
	標準偏差	1.756	2.571	2.505
	CV(%)	25.6	41.9	23.1
	最小値	3.5	1.9	6.6
	中央値	6.65	6.02	11.15
	最大値	11.3	13.1	15.8
CL _R (mL/h)	平均値	1996.82	1939.40	1932.76
	標準偏差	555.781	491.348	600.472
	CV(%)	27.8	25.3	31.1
	最小値	1051.7	1140.5	989.4
	中央値	1972.91	1979.18	1938.52
	最大値	3545.6	3095.3	3124.2

総括報告書（5.3.1.2-1）Table 7から引用

2.7.6.2.2.5 安全性

(1) 有害事象

有害事象の収集期間は、第1期1日目の治験薬投与から追跡調査来院までとした。安全性解析対象集団での有害事象の発現状況を表 2.7.6-19、SOC、PTごとの有害事象を表 2.7.6-20、SOC、PTごとの有害事象 (TEAE) を表 2.7.6-21に示した。

有害事象は、被験者の54.2% (13/24例) に25件発現し、空腹時カプセル剤投与で25.0% (6/24例)、空腹時錠剤投与で33.3% (8/24例)、食後錠剤投与で18.2% (4/22例) に認められた。このうち有害事象 (TEAE) は、それぞれ8.3% (2/24例)、8.3% (2/24例) 及び13.6% (3/22例) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (TEAE) は、それぞれ8.3% (2/24例)、8.3% (2/24例) 及び4.5% (1/22例) に認められた。

3つの投与期全体で2例以上に認められた有害事象は、脱毛症 (5例)、便秘 (3例)、嘔吐 (2例) 及び上気道感染 (2例) であった。脱毛症の5例はいずれも女性であった。重症度はいずれも軽度であり、斑状脱毛又は頭皮の変化はなかった。これら脱毛症は、第3期1日目に発現し、5例中4例は朝の投与前、1例は投与後約9時間に被験者から報告されたものであった。2例以上に認められた有害事象 (TEAE) は嘔吐 (2例) のみであった。

死亡及びその他の重篤な有害事象はなかった。

2例が有害事象により治験薬の投与を中止した。中止に至った有害事象 (咽頭炎1例及び上気道感染1例) はそれぞれ第2期1日目投与直前及び第2期4日目に発現し、第3期-1日目も持続していた。このため、この2例では第3期の投与 (ともに食後錠剤投与) を中止した。これらの有害事象はいずれも中等度で、TEAEに該当せず、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6-19 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	空腹時カプセル剤投与 (n=24) 例数 (%)	空腹時錠剤投与 (n=24) 例数 (%)	食後錠剤投与 (n=22) 例数 (%)	全体 (n=24) 例数 (%)
有害事象	6 (25.0)	8 (33.3)	4 (18.2)	13 (54.2)
有害事象 (TEAE)	2 (8.3)	2 (8.3)	3 (13.6)	6 (25.0)
死亡又は重篤な有害事象 (TEAE)	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象 (TEAE)	0	0	0	0
因果関係が否定できない有害事象 (TEAE)	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.5)	5 (20.8)

総括報告書 (5.3.1.2-1) Table 8、Table 12.6.1、Table 12.6.2、Table 12.6.3及びTable 12.6.4から改変

表 2.7.6-20 SOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	空腹時カプセル剤投与 (n=24)	空腹時錠剤投与 (n=24)	食後錠剤投与 (n=22)	全体 (n=24)
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
有害事象発現例数	6 (25.0)	8 (33.3)	4 (18.2)	13 (54.2)
〔胃腸障害〕	2 (8.3)	4 (16.7)	1 (4.5)	6 (25.0)
便秘	0	2 (8.3)	1 (4.5)	3 (12.5)
嘔吐	0	1 (4.2)	1 (4.5)	2 (8.3)
上腹部痛	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
アフタ性口内炎	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
下痢	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
〔皮膚および皮下組織障害〕	1 (4.2)	4 (16.7)	1 (4.5)	5 (20.8)
脱毛症	1 (4.2)	3 (12.5)	1 (4.5)	5 (20.8)
ざ瘡	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
〔感染症および寄生虫症〕	1 (4.2)	2 (8.3)	1 (4.5)	4 (16.7)
上気道感染	0	2 (8.3)	0	2 (8.3)
毛包炎	0	0	1 (4.5)	1 (4.2)
咽頭炎	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
〔筋骨格系および結合組織障害〕	1 (4.2)	2 (8.3)	1 (4.5)	4 (16.7)
背部痛	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
筋痙縮	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
筋骨格痛	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
四肢痛	0	0	1 (4.5)	1 (4.2)
〔全身障害および投与局所様態〕	0	0	1 (4.5)	1 (4.2)
静脈穿刺部位腫脹	0	0	1 (4.5)	1 (4.2)
〔神経系障害〕	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
頭痛	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
〔生殖系および乳房障害〕	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
不正子宮出血	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)

事象名：MedDRA/J Ver. 9.1

同一のSOC内で同一被験者に複数の事象（PT）が発現した場合は当該SOCで1回カウントした。

総括報告書（5.3.1.2-1）Table 8から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-21 SOC、PTごとの有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	空腹時カプセル剤 投与 (n=24)	空腹時錠剤 投与 (n=24)	食後錠剤 投与 (n=22)	全体 (n=24)	空腹時カプセル剤 投与 (n=24)	空腹時錠剤 投与 (n=24)	食後錠剤 投与 (n=22)	全体 (n=24)
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
有害事象（TEAE）発現例数	2 (8.3)	2 (8.3)	3 (13.6)	6 (25.0)	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.5)	5 (20.8)
〔胃腸障害〕	1 (4.2)	2 (8.3)	1 (4.5)	4 (16.7)	1 (4.2)	2 (8.3)	1 (4.5)	4 (16.7)
嘔吐	0	1 (4.2)	1 (4.5)	2 (8.3)	0	1 (4.2)	1 (4.5)	2 (8.3)
上腹部痛	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
下痢	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
〔全身障害および投与局所様態〕	0	0	1 (4.5)	1 (4.2)	0	0	0	0
静脈穿刺部位腫脹	0	0	1 (4.5)	1 (4.2)	0	0	0	0
〔筋骨格系および結合組織障害〕	0	0	1 (4.5)	1 (4.2)	0	0	0	0
四肢痛	0	0	1 (4.5)	1 (4.2)	0	0	0	0
〔皮膚および皮下組織障害〕	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
脱毛症	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)

事象名：MedDRA/J Ver. 9.1

同一のSOC内で同一被験者に複数の事象（PT）が発現した場合は当該SOCで1回カウントした。

総括報告書（5.3.1.2-1）Table 12.6.1及びTable 12.6.2から引用

(2) 安全性に関連する他の観察項目

いずれの投与期でも、臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学的検査）のベースライン（各投与期-1日目）からの変化量の平均値に、臨床的に重要な所見はなかった。被験者ごとの尿検査の結果に臨床的に重要な変動はなかった。尿沈渣の顕微鏡検査の結果、24例中5例の尿検体（新鮮尿4検体、冷蔵尿6検体）に結晶が認められた。この結晶は尿酸であると治験責任医師又は治験分担医師により判断された。また、プロトン核磁気共鳴法並びに液体クロマトグラフィー・質量分析法又は高速液体クロマトグラフィーによる分析結果から、結晶がASP2151関連化合物である可能性は低いことが示唆された。

心電図検査及びバイタルサインの結果、臨床的に重要な所見又はベースラインからの変動は認められなかった。

2.7.6.2.2.6 結論

健康成人男女に、ASP2151カプセル及びASP2151錠を空腹時に、並びにASP2151錠を食後に、それぞれASP2151投与量800 mgで単回経口投与し、薬物動態を比較した。その結果、ASP2151カプセルに対するASP2151錠の相対的バイオアベイラビリティ（90%信頼区間）は、 C_{max} が88.47%（78.43%～99.79%）、 AUC_{inf} が85.65%（77.16%～95.08%）であった。また、ASP2151の暴露量は食事により統計学的に有意に増加した。

本治験で特記すべき安全性上の問題は認められず、ASP2151 800 mgをASP2151カプセル及びASP2151錠により投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.3 健康男性を対象としたASP2151の第I相試験（単回経口投与試験）／15L-CL-001（添付資料5.3.3.1-1）

2.7.6.3.1 試験方法の概要

試験課題：ASP2151 第I相試験－健康成人男性を対象とした単回経口投与試験－

試験責任医師：■■■■■

実施医療機関：■■■■■ ■■■■■

試験実施期間：■■■年■■月■■日（開始日）
～■■■年■■月■■日（終了日）

開発フェーズ：第I相

目的：

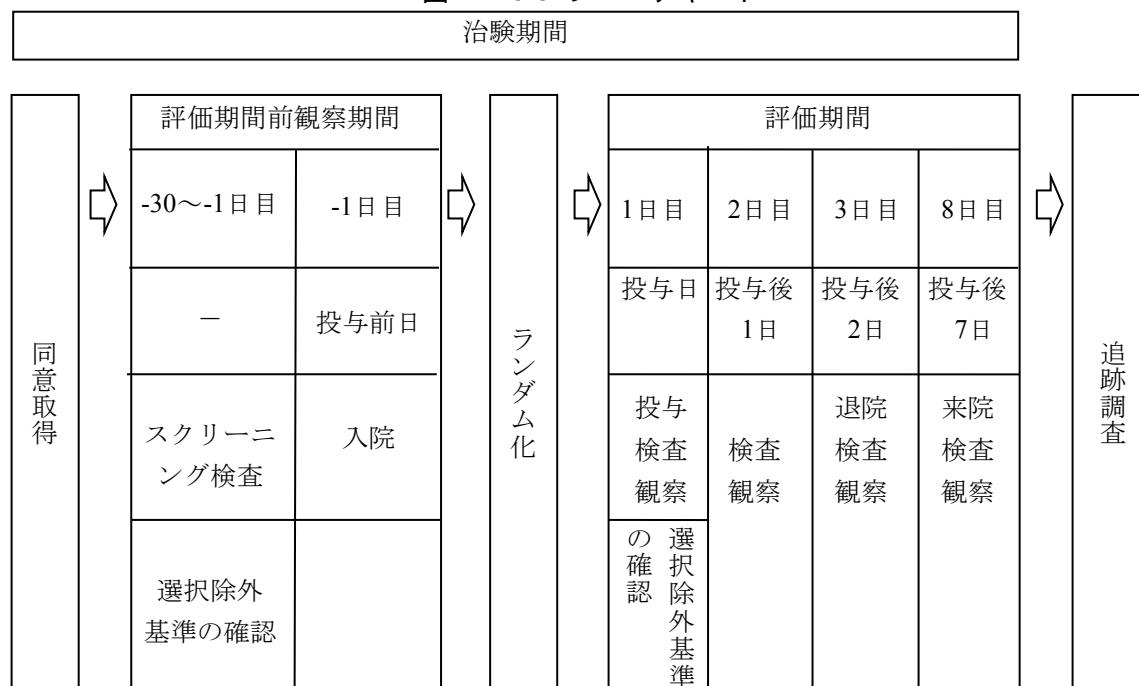
健康成人男性を対象にASP2151を単回経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する。

試験のデザイン：単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験

本試験のフローチャートを図 2.7.6-8に示した。

本試験は、ステップ1からステップ5に分け、ASP2151の投与量が最も低い5 mg群から開始した。試験責任医師は、事後検査までに得られたデータに基づく安全性情報及び移行基準を勘案し、ステップ終了ごとに次ステップへの移行の可否を試験依頼者に勧告した。試験依頼者は、試験責任医師の勧告に基づき、必要に応じて医学専門家と相談し、次ステップへの移行を決定した。

図 2.7.6-8 フローチャート



総括報告書（5.3.3.1-1）から引用

対象：健康成人男性

選択基準：スクリーニング検査及び投与前検査で、以下の基準をすべて満たす者を対象とした。

- (1) 性別：男性
- (2) 年齢（同意取得時）：20歳以上45歳未満
- (3) 体重：50.0以上85.0 kg未満
- (4) BMI：17.6以上26.4 kg/m²未満
- (5) 被験者本人から文書による同意が得られた者

除外基準：スクリーニング検査及び投与前検査で、以下の基準のいずれかに抵触する者は本試験の対象としなかった。

- (1) スクリーニング検査及び投与前120日以内に、他の治験又は製造販売後臨床試験で投薬を受けた者
- (2) スクリーニング検査及び投与前90日以内に400 mL以上の全血採血、30日以内に200 mL以上の全血採血又は14日以内に成分献血を実施した者
- (3) 薬物を長期（28日間以上）服用中の者
- (4) 治験薬投与前7日以内に、薬剤投与を受けた者
- (5) 血圧・脈拍数、体温、標準12誘導心電図が正常範囲を逸脱した者。なお、正常範囲は、実施医療機関の正常範囲とした。
- (6) 臨床検査が下記基準に抵触する者。なお、各種検査の基準範囲は実施医療機関又は検査・測定機関の基準範囲とした。
 - 1) 血液学的検査：基準範囲の上下限の $\pm 20\%$ を逸脱する者
ただし、白血球数が基準範囲内であれば分画の個々の値は問わない。
 - 2) 血液生化学的検査
 - AST (GOT)、ALT (GPT)、クレアチニン及び血清電解質は基準範囲を逸脱する者
 - 上記以外の項目は、基準範囲の上下限の $\pm 20\%$ を逸脱する者
ただし、下限値の逸脱が臨床的に問題ないと考えられる項目 (AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、総ビリルビン、直接ビリルビン、TG、ALP、LDH、CK、T-CHO) は下限を設定しない。
 - 3) 上記1)、2)の複数の項目で、基準範囲の上下限の $\pm 10\%$ を超えて、その関連性が臨床的に異常と判断された者
 - 4) 尿検査：基準範囲を逸脱する者
 - 5) その他の検査：HBs抗原、HCV抗体、梅毒血清反応、HIV抗体、乱用薬物スクリーニング検査のいずれかで陽性を認めた者
- (7) 薬物アレルギーの既往を有する者
- (8) 治験薬投与前90日以内に性器ヘルペス又は帯状疱疹の既往又は合併を有する者
- (9) 薬物依存、アルコール依存、花粉症以外のアレルギー性疾患、高血圧等の合併又は既往を有する者
- (10) 肝疾患（ウィルス性肝炎、薬物性肝障害等）の合併又は既往を有する者
- (11) 心疾患（うっ血性心不全、狭心症、治療を要する不整脈等）の合併又は既往を有する者
- (12) 呼吸器疾患（重篤な気管支喘息、慢性気管支炎等）の合併又は既往を有する者
- (13) 消化器系疾患（重篤な消化性潰瘍、逆流性食道炎等）の合併又は既往を有する者（虫垂炎

の既往は除く)

- (14) 腎疾患（急性腎不全、糸球体腎炎、間質性腎炎等）の合併又は既往を有する者
- (15) 脳血管障害（脳梗塞等）合併又は既往を有する者
- (16) 悪性腫瘍の合併又は既往を有する者
- (17) 治験参加期間中（同意取得日から最終の事後検査実施日まで）に過度の運動が避けられない者
- (18) 日常的な飲酒量、喫煙量が過度である者（過度の目安；飲酒：アルコール量として45 g/日（ビール大ビン1本で25 g、日本酒1合で22 gのアルコールを含有）、喫煙：15本/日）
- (19) 治験依頼者又は治験実施医療機関に雇用されている者
- (20) 00号カプセルを使用するステップでは、その嚥下に抵抗のある者
- (21) その他、治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された者

目標症例数：40例

＜症例数の設定根拠＞

実施可能性を考慮して、被験者数を1ステップ8例（ASP2151投与群6例、プラセボ投与群2例）に設定した。

治験薬：

- (1) 被験薬：ASP2151カプセル5 mg：ASP2151を5 mg含有するカプセル剤
ASP2151カプセル25 mg：ASP2151を25 mg含有するカプセル剤
ASP2151カプセル50 mg：ASP2151を50 mg含有するカプセル剤
ASP2151カプセル200 mg：ASP2151を200 mg含有するカプセル剤
ロット番号：[REDACTED]
- (2) 対照薬：ASP2151カプセル（5 mg、25 mg、50 mg共通）プラセボ
ASP2151を含有しないASP2151カプセル5 mg、25 mg、50 mgと外観上識別不能なカプセル剤
ASP2151カプセル200 mgプラセボ
ASP2151を含有しないASP2151カプセル200 mgと外観上識別不能なカプセル剤
ロット番号：[REDACTED]

投与方法：治験薬投与前日の夕食以降絶食下の被験者に、ASP2151(5、25、100、300、600 mg)又はプラセボカプセルを水200 mLと共に単回経口投与した。ASP2151又はプラセボに割り付けられた被験者は、表 2.7.6-22に示すカプセル数を服用した。被験者は、治験薬投与4時間後まで、治験実施医療機関が提供するもの以外の食料及び飲料を摂取しなかった。

表 2.7.6-22 ステップごとの用量、被験者数、一人あたりの服用カプセル数

ステップ	用量 (mg)	被験者数		カプセル数			
		ASP2151	プラセボ	5 mg カプセル	25 mg カプセル	50 mg カプセル	200 mg カプセル
1	2	6例	2例	1	-	-	-
2	25	6例	2例	-	1	-	-
3	100	6例	2例	-	-	2	-
4	300	6例	2例	-	-	2	1
5	600	6例	2例	-	-	-	3

総括報告書（5.3.3.1-1）表9.4.1から引用

前治療：前治療が行われた者の組み入れは、治験責任医師又は治験分担医師が判断することとした。

併用療法：治験薬投与から事後検査までは、併用療法（治験薬以外の薬剤の使用及び治療）を原則禁止とした。併用治療が行われた被験者の治験の継続は、治験責任医師又は治験分担医師が判断することとした。

調査・観察項目：表 2.7.6-23のスケジュールに従い、調査・観察を行った。

評価基準：

(1) 薬物動態の評価項目

血漿中ASP2151未変化体濃度及び尿中ASP2151未変化体濃度の測定値を用いて、以下の薬物動態学的パラメータを算出することとした。

血漿： $C_{\max}$ 、 $t_{\max}$ 、 AUC_{inf} 、 AUC_{τ} 、 $t_{1/2}$ 、 CL/F

尿： A_e 、 $A_e\%$ 、 CL_R

(2) 安全性の評価項目

1) 有害事象

2) 臨床検査

a) 血液学的検査

WBC、RBC、HGB、HCT、MCV、MCH、MCHC、PLT、網状赤血球比、白血球分画

b) 血液生化学的検査

TP、ALB、A/G比、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、 γ -GTP、LAP、LDH、Ch-E、CK、総ビリルビン、直接ビリルビン、T-CHO、TG、UN、UA、CRE、アミラーゼ、Na、K、Cl、空腹時血糖

c) 尿検査

pH、糖、蛋白、潜血、ウロビリノーゲン、尿沈渣

3) 標準12誘導心電図

4) バイタルサイン（腋窩体温、臥位血圧、臥位脈拍数）

5) 診察（自覚症状、他覚所見）

表 2.7.6-23 評価スケジュール

[illegible]

a: 投与日投与前の診察・検査の結果から入れ替えが必要と判断した場合、被験者と予備被験者の入れ替えを実施する。

b: ベースライン、 c: スポット尿

d: 乱用薬物スクリーニング検査（フェンシクリジン類、ベンゾジアゼピン類、コカイン系麻薬、覚醒剤、大麻、モルヒネ系麻薬、バルビツール酸類、三環系抗うつ剤）

e : HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、梅毒検査 (TP 法、STS 法)
総括報告書 (5.3.3.1-1) 表9.5.1から改変

解析方法：**(1) 薬物動態**

ASP2151が投与され、血漿中又は尿中の未変化体濃度が治験薬投与後1時点以上で測定された被験者を薬物動態解析対象集団とした。

薬物動態パラメータを算出し、ステップごとに要約統計量（例数、平均、標準偏差、変動係数、最小値、中央値、最大値）を集計した。測定値が定量下限値未満（BQL）の場合は、薬物濃度を0（ゼロ）として取り扱った。

1) 血漿中濃度

ノンコンパートメントモデル解析を用いて、被験者ごとに薬物動態パラメータを算出した。パラメータの算出には実経過時間を用いた。

2) 尿中濃度

被験者ごとに、尿中未変化体濃度データから薬物動態パラメータを算出することとした。

3) 用量依存性の検討

算出した薬物動態パラメータのうち、 C_{max} 、 AUC_{inf} 及び Ae_{48} を主要評価変数とし、これらパラメータの対数変換値を用量の対数変換値に対してプロットした際の傾きとその95%信頼区間（CI）を算出した。また、用量で補正した C_{max} ($C_{max}/Dose$) 及び AUC_{inf} ($AUC_{inf}/Dose$) は、各ステップ間の幾何平均比（GMR）及びその95%CI を算出した。

(2) 安全性

治験薬を投与された全被験者を安全性解析対象集団とした。プラセボ群は各ステップのプラセボ投与例を通算した。

有害事象の集計は、MedDRA 8.1の分類を用い、投与群別、SOC別及びPT別を実施した。また、治験薬との因果関係別に同様の集計を行った。

臨床検査の計量値項目及びバイタルサインは、投与群別に測定時点ごとの実測値の要約統計量を算出した。標準12誘導心電図は、異常一覧を作成した。

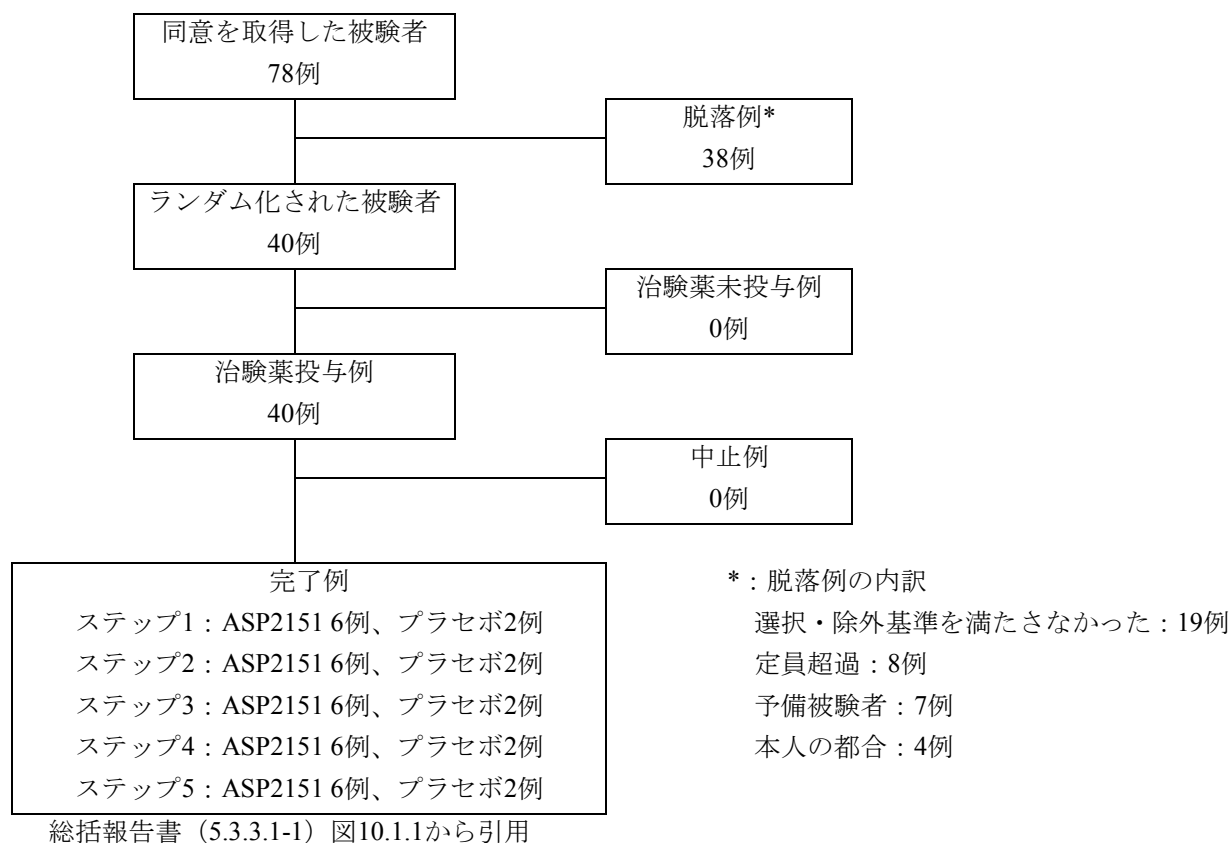
2.7.6.3.2 結果

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-9に示した。

文書同意が得られた78例の内、38例が選択・除外基準抵触、定員超過などの理由により脱落し、40例がランダム化され、40例全員が治験を完了した。治験実施計画書から逸脱した被験者はいなかった。

図 2.7.6-9 被験者の内訳



2.7.6.3.2.2 人口統計学的特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6-24に示した。

全被験者の年齢範囲は20～30歳で、各投与群の平均年齢は22.0～23.8歳であった。体重及びBMIの範囲はそれぞれ50.2～80.2 kg及び17.8～24.9 kg/m²であり、各投与群の平均は59.66～68.67 kg及び19.93～21.65 kg/m²であった。

表 2.7.6-24 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

項目		ASP2151 5 mg群	ASP2151 25 mg群	ASP2151 100 mg群	ASP2151 300 mg群	ASP2151 600 mg群	ASP2151 プラセボ群
例数		6	6	6	6	6	10
年齢 (歳)	平均	23.5	23.5	23.7	23.8	22.0	22.8
	標準偏差	2.95	1.87	1.51	3.19	1.90	1.93
	最小値	21	21	22	21	20	20
	中央値	22.5	23.5	23	23	22	22.5
	最大値	27	26	26	30	25	26
体重 (kg)	平均	62.05	65.53	68.67	60.05	62.52	59.66
	標準偏差	11.079	10.696	6.809	6.480	7.501	5.053
	最小値	50.2	51.5	59.4	52.7	53.0	51.4
	中央値	60.55	65.95	71.05	60.35	61.80	60.75
	最大値	76.8	80.2	75.6	71.4	75.2	65.4
BMI (kg/m ²)	平均	20.50	21.65	21.52	19.93	20.55	19.98
	標準偏差	3.073	2.633	1.413	1.751	1.428	1.251
	最小値	17.8	18.5	18.8	17.8	19.1	18.1
	中央値	19.40	21.75	21.85	19.90	20.05	20.10
	最大値	24.7	24.9	22.9	23.0	22.7	21.9

年齢は同意取得時、体重及びBMIは投与日投与前の値

総括報告書（5.3.3.1-1）表14.1.1から改変

2.7.6.3.2.3 服薬遵守

すべての被験者は治験実施計画書に規定のとおりに治験薬を投与され、中止した被験者はいなかった。

2.7.6.3.2.4 薬物動態

(1) 血漿中濃度

用量別の平均血漿中ASP2151未変化体濃度の推移を図 2.7.6-10に、薬物動態パラメータの主要な要約統計量を表 2.7.6-25に示した。

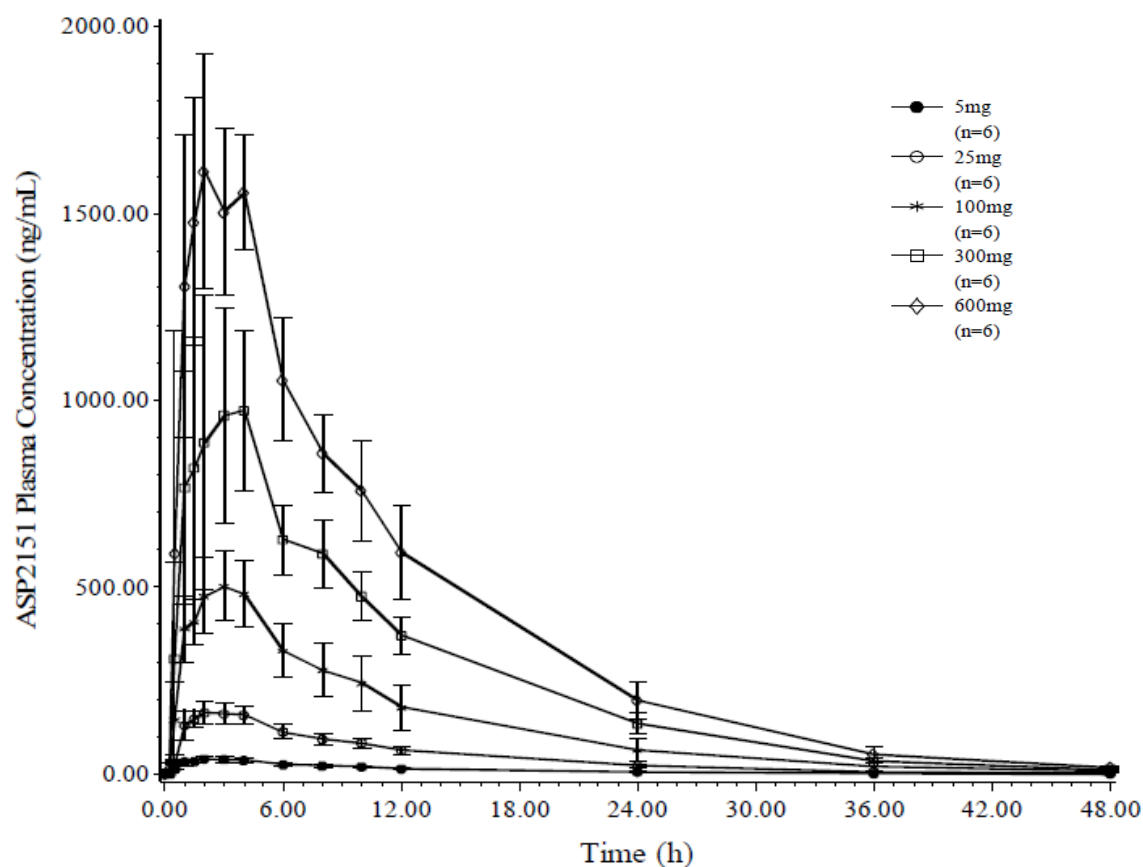
C_{max} の平均は、5 mg群が42.86 ng/mL、25 mg群が176.63 ng/mL、100 mg群が525.61 ng/mL、300 mg群が1040.88 ng/mL及び600 mg群が1677.58 ng/mLであり、用量の増加に伴って増大した。

AUC_{inf} の平均は、それぞれ、473.51 ng·h/mL、1984.29 ng·h/mL、5871.53 ng·h/mL、11724.33 ng·h/mL及び18709.84 ng·h/mLであり、用量の増加に伴って増大した。

t_{max} 及び $t_{1/2}$ は用量にかかわらずほぼ一定であり、 t_{max} は1.92～3.17時間、 $t_{1/2}$ は6.86～7.75時間であった。

CL/Fは用量の増加に伴って増大し、5 mg群では11.12 L/hであったものが、600 mg群では32.69 L/hであった。

図 2.7.6-10 平均血漿中ASP2151未変化体濃度（標準偏差）の推移（薬物動態解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.1-1）図11.4.1から引用

表 2.7.6-25 薬物動態学的パラメータの要約：血漿（薬物動態解析対象集団）

投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	AUC _τ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
5	42.86 (3.99)	1.92 (0.92)	473.51 (113.12)	448.04 (113.13)	7.75 (1.58)	11.12 (2.88)
25	176.63 (21.91)	2.67 (1.21)	1984.29 (303.45)	1959.18 (295.64)	7.42 (0.59)	12.85 (2.04)
100	525.61 (76.90)	2.17 (0.75)	5871.53 (1668.59)	5786.04 (1604.41)	7.09 (1.40)	18.36 (5.71)
300	1040.88 (263.92)	3.17 (0.75)	11724.33 (1923.17)	11609.73 (1909.13)	6.88 (0.56)	26.20 (4.49)
600	1677.58 (217.61)	3.00 (1.10)	18709.84 (2959.03)	18537.64 (2927.93)	6.86 (0.62)	32.69 (4.78)

総括報告書（5.3.3.1-1）表11.4.1から改変

平均（標準偏差）

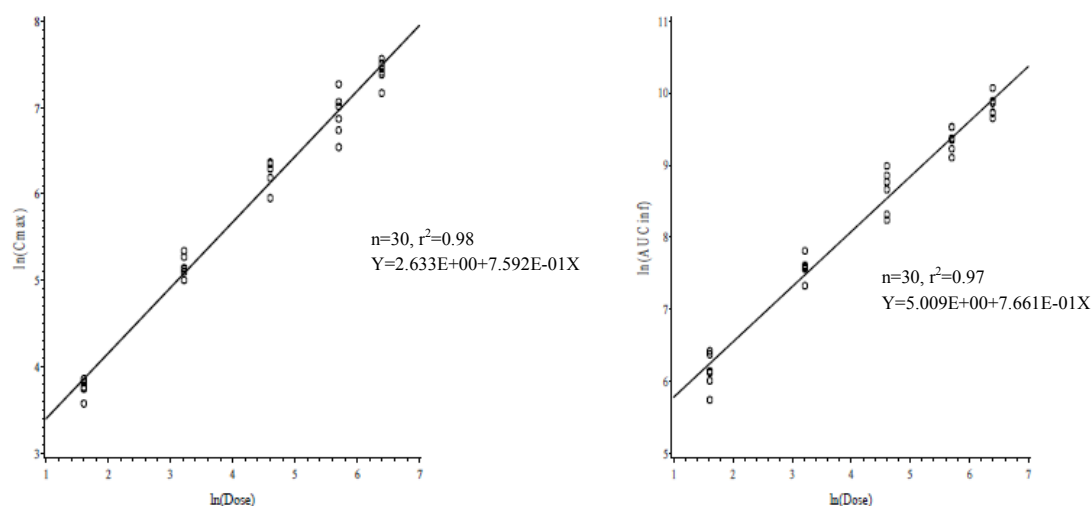
(2) 薬物濃度の用量依存性

$C_{\max}$ 又は AUC_{inf} の対数変換値を用量の対数変換値に対してプロットした結果並びその回帰直線の傾き及び95%信頼区間を図 2.7.6-11に示した。また、用量で補正した $C_{\max}$ ($C_{\max}/\text{Dose}$) 及び AUC_{inf} ($AUC_{\text{inf}}/\text{Dose}$) を用いて、各用量群の5 mg群に対する幾何平均比 (GMR) 及び95%信頼区間を表 2.7.6-26に示した。

$C_{\max}$ 及び AUC_{inf} の傾き (95%信頼区間) は0.759 (0.720～0.799) 及び0.766 (0.718～0.814) であった。

$C_{\max}/\text{Dose}$ のGMRは、用量の増加に伴って小さくなり、25 mg群の5 mg群に対するGMRは0.822であったが、600 mg群の5 mg群に対するGMRは0.325であった。 $AUC_{\text{inf}}/\text{Dose}$ も同様に用量の増加に伴って小さくなり、25 mg群の5 mg群に対するGMRは0.851であったが、600 mg群の5 mg群に対するGMRは0.334であった。

APS2151を5～600 mgの用量範囲で投与したとき、 $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} はともに用量の増加に伴って増大したが、その増加の割合は用量増加の割合に対して低く、薬物動態に線形性は認められなかった。

図 2.7.6-11 $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} の用量相関性

PKパラメータ	傾き	95%信頼区間
$C_{\max}$ (ng/mL)	0.759	0.720 ~ 0.799
AUC_{inf} (ng·h/mL)	0.766	0.718 ~ 0.814

総括報告書 (5.3.3.1-1) 表11.4.2及び図11.4.2から改変

表 2.7.6-26 $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の用量補正值の5 mg投与時に対する幾何平均比及びその95%信頼区間

パラメータ	比較した群 (mg 群)	GMR	95%信頼区間
$C_{\max}/Dose$	25 vs 5	0.822	0.676 ~ 1.000
	100 vs 5	0.609	0.501 ~ 0.741
	300 vs 5	0.395	0.325 ~ 0.481
	600 vs 5	0.325	0.267 ~ 0.395
$AUC_{\inf}/Dose$	25 vs 5	0.851	0.660 ~ 1.097
	100 vs 5	0.613	0.475 ~ 0.791
	300 vs 5	0.418	0.324 ~ 0.539
	600 vs 5	0.334	0.259 ~ 0.431

総括報告書 (5.3.3.1-1) 表11.4.3から改変

(3) 尿中濃度

本治験では尿中ASP2151未変化体濃度の測定が正確にできていないと考えられることから、尿中ASP2151未変化体濃度を用いた解析は行わなかった。

血漿中ASP2151未変化体濃度が高い時間帯に相当する蓄尿フラクションでは、得られた尿中ASP2151未変化体濃度が、本剤の水への溶解度 (5 µg/mL) を超えており、過飽和の状態ですら尿中に排泄されている可能性が示唆された。

2.7.6.3.2.5 安全性

(1) 有害事象

有害事象と治験薬との因果関係は、「否定できる」、「関連あるかもしれない」、「多分（おそらく）関連あり」の3分類で判定し、「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを因果関係が否定できない有害事象とした。

本治験中で認められた被験者ごとの有害事象の概略を表 2.7.6-27に示した。

有害事象は、4例4件認められ、いずれも軽度であり、何らかの処置を必要とする有害事象はなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、300 mg群で認められたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値の増加であった。

死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6-27 被験者ごとの有害事象の概略

No	投与薬剤	有害事象	程度	処置	転帰	治験薬との因果関係	関連性判定理由
1	5 mg	血中アミラーゼ増加	軽度	なし	回復	否定できる	軽微な基準値上限逸脱であり、スクリーニング検査時の値（104 IU/L）を勘案すると、本被験者固有の変動範囲内であると判断でき、治験薬との関連性は「否定できる」と判定。
2	100 mg	血中アルカリホスファターゼ増加	軽度	なし	不変	否定できる	事後検査で認められた基準値上限からの軽度の上限逸脱であり、発現時前日の夕食に焼肉を摂取したとの申告があることから、食事による影響と考えられ、治験薬との因果関係は「否定できる」と判定。
3	300 mg	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	なし	回復	関連あるかもしれない	基準範囲からの軽微な上限逸脱ではあるが、治験薬投与後の検査値の推移より治験薬との関連性を否定しえず、「関連あるかもしれない」と判定。
4	600 mg	白血球数減少	軽度	なし	回復	否定できる	基準範囲からの軽微な下限逸脱であり、白血球分画異常を認めず、過去の検査値（2006 年1 月25 日 3600 / μ L (L)）も勘案し、本被験者固有の変動範囲内であると判断でき、治験薬との関連性は「否定できる」と判定。

総括報告書（5.3.3.1-1）表12.2.3から引用

(2) 安全性に関連する他の観察項目

用量ごとに投与前から最終検査時の臨床検査値の変化を検討した結果、いずれの項目も臨床的に意義のある変化は認められなかった。

尿中ASP2151未変化体濃度の結果から、過飽和の状態ですら尿中に排泄されている可能性が示唆されたが、血液検査及び尿検査を含め、腎機能及び尿路系に関する有害事象の発現は認められなかった。

バイタルサインでは臨床上問題となる所見は認められず、標準12誘導心電図では臨床上問題となる心電図異常は認められなかった。

2.7.6.3.2.6 結論

健康成人男性にASP2151を単回経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。

健康成人男性にASP2151 5～600 mgを空腹時単回経口投与したとき、 $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ はともに用量の増加に伴って増大した。本治験での最大用量である600 mgを投与したときの $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の平均（標準偏差）は、1677.58 ng/mL（217.61 ng/mL）及び18709.84 ng·h/mL（2959.03 ng·h/mL）であった。 $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の増加の割合は、用量増加の割合に対して低く、薬物動態に線形性は認められなかった。

治験期間中にみられた有害事象は5 mg群の血中アミラーゼ増加、100 mg群の血中アルカリホスファターゼ増加、300 mg群のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、600 mg群の白血球数減少であった。これらの有害事象はいずれも軽度であった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、300 mg群のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の1件であった。

本治験では、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象はなかった。また、バイタルサイン及び標準12誘導心電図では、臨床上問題となる異常はなかった。

本治験の結果から、ASP2151を5～600 mgの用量範囲で単回経口投与したときの忍容性は良好であり、安全性に特に問題ないと考える。

2.7.6.4 健康成人を対象としたASP2151の第I相試験／M522101-J21（添付資料5.3.3.1-2）

2.7.6.4.1 治験方法の概要

治験標頭：ASP2151の第I相臨床試験－健康成人を対象した単回投与試験－

治驗責任醫師：■■■ ■■■

実施医療機関： [redacted] [redacted]
[redacted] [redacted] (日本)

治験実施期間： 年 月 日（最初の被験者の同意取得日）

～ 年 月 日 (最終の被験者の観察終了日)

開発フェーズ：第I相

目的：

- (1) 健康成人男性を対象に、ASP2151 1200 mg又は2400 mgを食後に単回経口投与した際の安全性及び忍容性を自覚症状、他覚所見、バイタルサイン、心電図、眼科検査及び臨床検査に基づき評価する。
- (2) ASP2151及び代謝物（AS1955888-00）の薬物動態を評価する。

治験のデザイン：ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、単回投与試験

本治験は2期(I期:ASP2151 1200 mg、II期:ASP2151 2400 mg)に分けて実施した。第I期にASP2151 1200 mgを単回経口投与した際の安全性及び忍容性を確認した後、2400 mgを単回経口投与した。

对象：健康成人男性

選択基準：以下の基準をすべて満たす被験者を対象とした。

- (1) 同意取得時の年齢が20歳以上35歳未満の健康男性
- (2) BMIが18.5 kg/m²以上25.0 kg/m²未満の者

除外基準：以下のいずれかに該当する被験者は本治験に組み入れなかった。

- (1) 治験参加に不相当と考えられる肝、腎、心及び他の循環器、消化器、血液疾患等の既往のある者
- (2) 薬物依存又はアルコール依存の既往のある者
- (3) 薬剤アレルギー又は食物アレルギーの既往のある者
- (4) 心電図で臨床上問題となる所見が認められる者、QT間隔又はQTcF間隔の3回連続測定の平均値が450 ms以上である者
- (5) バイタルサイン〔体温、血圧（収縮期／拡張期）、脈拍数〕が基準範囲外の者又は臨床検査値が施設基準範囲外の者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が被験者として治験参加を妥当と判断した者を除く）
- (6) 眼科検査で臨床上問題となる所見が認められる者
- (7) 治験薬投与前5日以内にコンタクトレンズを使用した者
- (8) 治験薬投与前7日以内にフラノクマリン類を多量に含む柑橘類（グレープフルーツ、スウィーティー、ザボン等）の食品等を摂取した者
- (9) 治験薬投与前14日以内にセント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）を含む食品等を摂取した者

- (10) 治験薬投与前14日以内に市販薬を含む薬剤を使用した者又は治験期間中に市販薬を含む薬剤を使用する必要がある者
- (11) 治験薬投与前120日以内に、他の治験又は製造販売後臨床試験（あらゆる領域を含む）に参加していた者（ただし、治験薬又は製造販売後臨床試験薬を投与されなかった者を除く）
- (12) 治験薬投与前120日以内に輸血、輸液を要した手術既往のある者
- (13) 治験薬投与前120日以内に400 mL以上又は30日以内に200 mL以上の採血をした者
- (14) 過去にASP2151の治験に参加した者
- (15) その他、治験責任医師又は治験分担医師が被験者として不適切と判断する者

目標症例数：18例

- ・ I期：ASP2151 1200 mg 群（6例）＋ プラセボ群（3例）
- ・ II期：ASP2151 2400 mg 群（6例）＋ プラセボ群（3例）

＜症例数の設定根拠＞

薬物動態を検討する場合に必要な被験者数6名～10名を踏まえ、各群を6名に設定した。また、ASP2151 1200 mgを投与した際の忍容性を確認した後に用量を増量するため、2期に分けて実施した。

治験薬：

- (1) 被験薬：ASP2151 200 mg錠
ASP2151を200 mg含有する錠剤
ロット番号 ■■■■■/■■■■■
- (2) 対照薬：ASP2151プラセボ錠
ASP2151を含有しない錠剤
ロット番号 ■■■■■/■■■■■

投与方法：治験薬投与日の朝食後30分以内に約200 mLの水でASP2151（1200 mg又は2400 mg）又はプラセボを単回投与した。また、治験薬投与後4時間は飲食を避けた。

併用療法：市販薬を含むすべての薬剤及び療法の併用を禁止した。

調査・観察項目：表 2.7.6-28のスケジュールに従い、調査・観察を行った。

評価基準：

- (1) 薬物動態の評価項目
 - 1) 血漿中薬物濃度
治験薬投与前、治験薬投与後0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、24、36、48時間（又は中止時）採血し、血漿中ASP2151及び代謝物（AS1955888-00）濃度を測定した。
 - 2) 尿中薬物濃度
薬物投与後の所定の時間（0～4時間、4～8時間、8～12時間、12～24時間、24～36時間、36～48時間）蓄尿し、尿中ASP2151及び代謝物（AS1955888-00）濃度を測定した。治験薬投与前値用として、治験薬投与前12時間～投与直前まで蓄尿し、尿中ASP2151及び代謝物（AS1955888-00）濃度を測定した。

(2) 安全性の評価項目

1) 有害事象

- a) 自覚症状及び他覚所見
- b) 眼科検査の異常
- c) 心電図の異常
- d) バイタルサインの異常
- e) 臨床検査値の異常変動

2) 眼科検査

細隙灯顕微鏡検査（眼瞼、結膜、角膜、水晶体混濁、瞳孔反射）、眼底検査

3) 心電図（12誘導）

異常所見の有無、QT間隔、QTcF間隔、PR間隔、QRS間隔、RR間隔

4) バイタルサイン

体温（腋窩）、血圧（臥位）、脈拍数（臥位）

5) 臨床検査値

a) 血液学的検査

WBC、RBC、HGB、HCT、PLT、白血球分画（好塩基球、好酸球、好中球、リンパ球、単球）

b) 血液生化学的検査

総タンパク、総合ビリルビン、AST、ALT、ALP、 γ -GTP、CPK、UN、CRE、UA、TG、HDL-C、LDL-C、Na、K、Cl、ALB

c) 凝固・線溶関連検査

PT、APTT、FDP

d) 尿検査*

タンパク、糖、潜血、NAG、 α 1-ミクログロブリン

e) 免疫血清学的検査

HBs抗原、HCV抗体、梅毒血清反応（STS、TP抗体）、HIV抗原抗体

*尿クレアチニンも測定したが、補正したNAG及び α 1-ミクログロブリンを算出するためであり、測定された尿クレアチニンは安全性評価項目の対象としなかった。

解析方法：

(1) 解析対象集団

1) 薬物動態解析対象集団

割り付けられた症例のうち、以下に該当する症例を除いた解析対象集団。

- a) 割付後に治験薬を投与していない症例
- b) 割り付けられた治験薬投与後の薬物動態に関するデータが1つもない症例
- c) プラセボが投与された症例
- d) 薬物動態評価に影響を及ぼす除外基準(8)～(10)、(14)のいずれかに抵触したことが割付後に判明した症例

2) 安全性解析対象集団

割り付けられた症例のうち、治験薬が投与され、何らかの安全性のデータが得られた全ての被験者。

(2) 薬物動態

薬物動態解析対象集団を対象に以下の解析を行った。

1) 血漿中ASP2151及び血漿中代謝物 (AS1955888-00)

- a) 投与群、測定時点ごとに要約統計量（四分位数を含む）を算出した。
- b) 投与群、測定時点ごとに平均及び標準偏差を用いて経時的推移図を作成した。

2) 薬物動態学的パラメータ

- a) ノンコンパートメント法により以下の薬物動態学的パラメータを算出した；
 $C_{\max}$ 、 $t_{\max}$ 、 AUC_{last} 、 $AUC_{0-\text{inf}}$ 、 $t_{1/2}$ 、 t_{lag} 、 CL/F 、 V_z/F
- b) 投与群ごとに各パラメータの要約統計量（四分位数を含む）を算出した。 AUC 及び $C_{\max}$ については幾何平均及び変動係数、 $t_{1/2}$ については調和平均も算出した。

3) 尿中ASP2151、尿中代謝物 (AS1955888-00)

- a) 以下の薬物動態学的パラメータを算出した；
 Ae_{last} 、 $\%Ae_{\text{last}}$ 、 $Ae_{0-\text{inf}}$ 、 $\%Ae_{0-\text{inf}}$ 、 CL_R
- b) Ae 及び $\%Ae$ （% of dose）について、投与群、測定時点ごとに要約統計量（四分位数を含む）を算出した。
- c) Ae 及び $\%Ae$ （% of dose）について、投与群、測定時点ごとに平均及び標準偏差を用いて経時的推移図を作成した。

(3) 安全性

安全性解析対象集団を対象に、以下の解析を行った。

1) 有害事象

有害事象はMedDRA/J（ver. 17.0）を用いて読み替え、投与群別、因果関係別にSOC、PTごとに集計した。

治験薬投与後に認められた有害事象について、以下の集計を行った。

投与群ごとに因果関係別有害事象、重症度別有害事象、重要な有害事象並びに重篤な有害事象の発現例数、発現率、発現件数を要約した。

2) 臨床検査値

- a) 治験期間を通しての臨床検査値
投与群、測定時点ごとに要約統計量を算出した。
- b) 個々の被験者の変化
投与群ごとに、投与前後の散布図（又はシフト表）を作成した。

3) バイタルサイン

- a) 治験期間を通してのバイタルサイン
投与群、測定時点ごとに要約統計量を算出した。
- b) 個々の被験者の変化
投与群ごとに、散布図を作成した。

4) 心電図（12誘導）

- a) 治験期間を通しての心電図
 - i) QT間隔、QTcF間隔、RR間隔について、投与群、測定時点ごとに実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。更にカテゴリ別に集計を行った。
 - ii) QT間隔、QTcF間隔、RR間隔について、投与群、測定時点ごとに実測値及びベースラインからの変化量の平均値並びに標準偏差を用いて推移図を作成した。

- iii) 投与群、測定時点ごとに異常所見の有無を集計した。
- b) 個々の被験者の変化
QT間隔、QTcF間隔、RR間隔について、投与群別に、散布図を作成した。

表 2.7.6-28 調査・観察スケジュール

	来院	入院																退院	来院	中止時	
	事前 検査	投与 前日	第1日												第2日	第3日	事後 検査				
期間（日目）	-30～-4	-1	1												2	3	8	—			
時間（h）	—	—	投与前	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	12	24	36	48	—	—
同意取得	●																				
被験者背景	●	●																			
身長・体重	●		● ^{a)}															● ^{a)}		● ^{a) b)}	
医師診察	●	●	●				●		●		●			●		●	●	●	●	●	
バイタルサイン	●	●	●				●		●		●			●		●	●	●	●	●	
心電図	●	●	●						●	●	●	●		●		●	●		●	●	
眼科検査	●																	●	●	●	
臨床検査	●		●														●		●	●	
割付			●																		
治験薬投与				●																	
血漿中濃度測定 用採血			●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	● ^{b)}	
尿中濃度測定用 蓄尿			● ^{c)}	←						←				←		←	←	←	←		
有害事象				←																→	

a)：体重のみ測定する

b)：退院までに中止した場合に実施する

c)：投与前値として投与12時間前～投与前まで蓄尿する

総括報告書（5.3.3.1-2）Table 9.2から引用

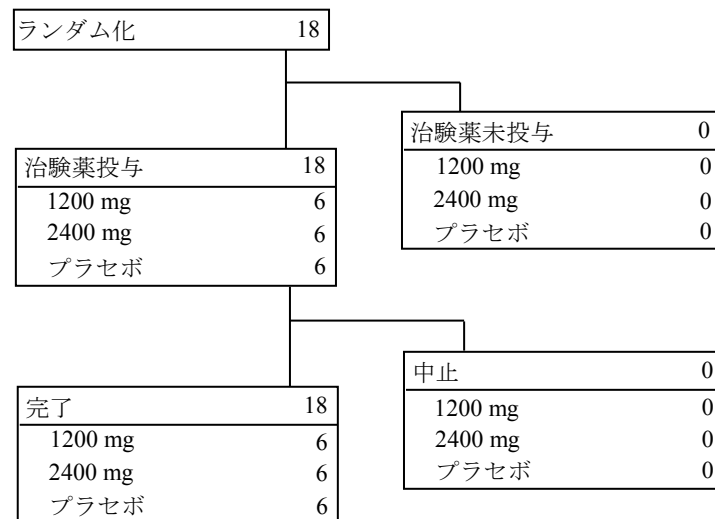
2.7.6.4.2 結果

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳を図 2.7.6-12に示した。

各期9例 (ASP2151群:6例、プラセボ群:3例) 計18例に治験薬 (ASP2151 1200 mg群:6例、ASP2151 2400 mg群:6例、プラセボ群:6例) が投与され、治験実施計画書に記載されているすべての治験手順を完了した。中止例及び治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。

図 2.7.6-12 被験者の内訳



1200 mg : ASP2151 1200 mg群、2400 mg : ASP2151 2400 mg群
 総括報告書 (5.3.3.1-2) Figure 10.1から引用

2.7.6.4.2.2 人口統計学的特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6-29に示した。

年齢 (平均値) はASP2151 1200 mg群で21.5歳、ASP2151 2400 mgで22.2歳、プラセボ群で24.0歳と類似していた。他の人口統計学的特性も投与群間で顕著な差はみられなかった。

表 2.7.6-29 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

		ASP2151 1200 mg群	ASP2151 2400 mg群	プラセボ群
安全性解析対象集団（例数）		6	6	6
年齢（歳）	例数	6	6	6
	平均値	21.5	22.2	24.0
	標準偏差	1.2	2.1	4.5
	最小値	20	20	21
	中央値	21.0	21.5	22.5
	最大値	23	26	33
体重（kg）	例数	6	6	6
	平均値	64.08	65.30	59.07
	標準偏差	7.77	6.88	4.56
	最小値	52.2	55.5	51.2
	中央値	66.65	66.45	60.75
	最大値	71.1	73.7	63.2
身長（cm）	例数	6	6	6
	平均値	172.65	173.75	167.70
	標準偏差	6.85	6.45	7.45
	最小値	161.9	162.2	157.0
	中央値	173.50	173.90	169.35
	最大値	179.8	181.2	175.9
BMI（kg/m ² ）	例数	6	6	6
	平均値	21.45	21.58	21.02
	標準偏差	1.94	1.27	1.41
	最小値	19.7	19.7	19.7
	中央値	21.15	21.45	20.35
	最大値	24.9	23.4	22.9
既往歴（例数）	あり	0	0	0
	なし	6	6	6

総括報告書（5.3.3.1-2）Table 12.1から引用

2.7.6.4.2.3 薬物動態の結果

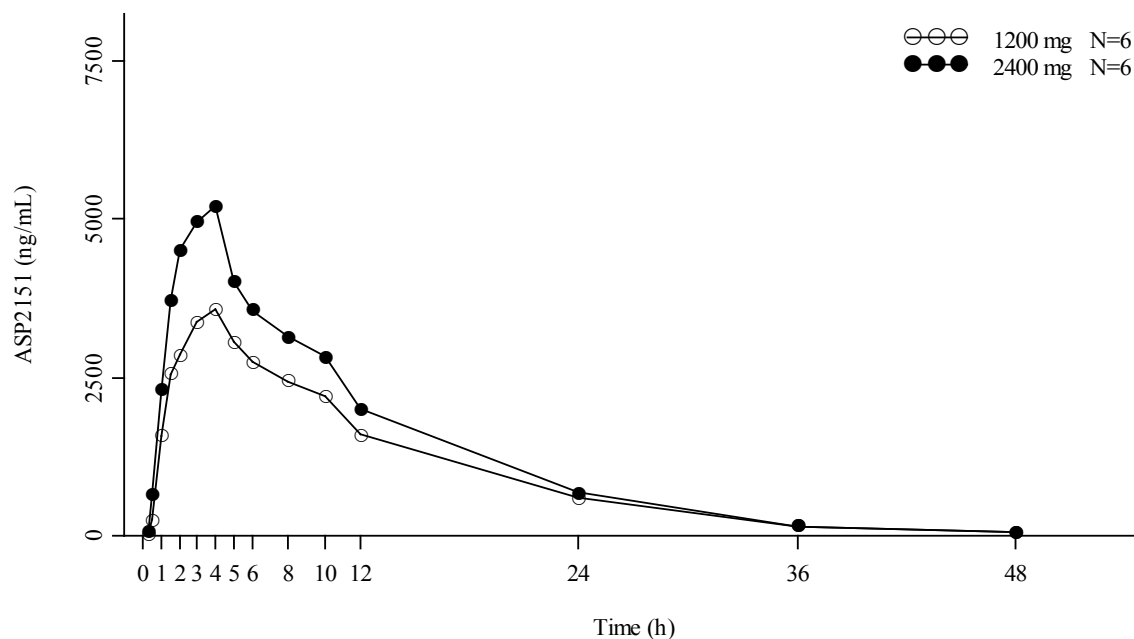
(1) 血漿中濃度

1) 血漿中ASP2151濃度

ASP2151 1200 mg又は2400 mgを食後に単回経口投与した際の血漿中ASP2151濃度（平均値）の経時的推移を図 2.7.6-13に示した。

血漿中ASP2151は、投与後15～60分間に検出され、両群とも、投与後約4時間で最大濃度（平均値）に達した。その後、経時的に減衰し、投与後48時間の平均濃度は最大平均濃度の約100分の1～70分の1以下であった。

図 2.7.6-13 血漿中ASP2151濃度の経時的推移（薬物動態解析対象集団）



1200 mg : ASP2151 1200 mg群、2400 mg : ASP2151 2400 mg群

総括報告書（5.3.3.1-2）Figure 11.1から引用

2) 血漿中ASP2151の薬物動態学的パラメータ

ASP2151の薬物動態学的パラメータの要約統計量を表 2.7.6-30に示した。

ASP2151投与後、血漿中ASP2151濃度は、 t_{max} 3.833時間（標準偏差：0.408、以下同）～3.333時間（1.211）で C_{max} に達した。 C_{max} の平均値は、1200 mg群で3572.5 ng/mL（1003.7）、2400 mg群で5269.7 ng/mL（1388.9）であった。 C_{max} 到達後、血漿中ASP2151濃度は、それぞれ7.057時間（0.288）及び6.577時間（0.515）の $t_{1/2}$ で低下した。平均 AUC_{last} 及び AUC_{0-inf} は、1200 mg投与後でそれぞれ48243 ng·hr/mL（14598）及び48772 ng·hr/mL（14827）、2400 mg投与後でそれぞれ62425 ng·hr/mL（12912）及び62893 ng·hr/mL（12905）であった。各群の見かけの総クリアランス（CL/F）の平均値は、それぞれ26918 mL/hr（9463.8）及び39493 mL/hr（7875.6）であった。

表 2.7.6-30 ASP2151の薬物動態学的パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）

項目	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	幾何平均	CV(%)	調和平均
C _{max} (ng/mL)	1200 mg	6	3572.5	1003.7	1959	2940.0	3715.0	4367.0	4739	3435.8	28.1	-
	2400 mg	6	5269.7	1388.9	4056	4199.0	4702.5	6463.0	7495	5130.7	26.4	-
t _{max} (hr)	1200 mg	6	3.833	0.408	3.00	4.000	4.000	4.000	4.00	-	-	-
	2400 mg	6	3.333	1.211	1.00	3.000	4.000	4.000	4.00	-	-	-
AUC _{last} (ng·hr/mL)	1200 mg	6	48243	14598	27700	35630	51330	54670	68800	46243	30.3	-
	2400 mg	6	62425	12912	48510	50380	60220	75380	79840	61334	20.7	-
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	1200 mg	6	48772	14827	27960	35960	51845	55300	69720	46733	30.4	-
	2400 mg	6	62893	12905	48860	50960	60745	75630	80420	61811	20.5	-
t _{1/2} (hr)	1200 mg	6	7.057	0.288	6.64	6.860	7.075	7.340	7.35	-	-	7.047
	2400 mg	6	6.577	0.515	5.66	6.530	6.590	6.900	7.19	-	-	6.541
t _{lag} (hr)	1200 mg	6	0.125	0.137	0.00	0.000	0.125	0.250	0.25	-	-	-
	2400 mg	6	0.167	0.204	0.00	0.000	0.125	0.250	0.50	-	-	-
CL/F (mL/hr)	1200 mg	6	26918	9463.8	17210	21700	23155	33370	42920	-	-	-
	2400 mg	6	39493	7875.6	29840	31730	39590	47090	49120	-	-	-
V _z /F (mL)	1200 mg	6	271050	84016	182400	225600	238250	330500	411300	-	-	-
	2400 mg	6	377430	92953	259200	281400	386250	463300	488200	-	-	-
Ae _{last} (ng)	1200 mg	6	52978000	31067000	30400000	36540000	41470000	53590000	114400000	-	-	-
	2400 mg	6	135870000	24127000	108200000	121600000	128000000	155900000	173500000	-	-	-
%Ae _{last} (%)	1200 mg	6	4.40	2.59	2.5	3.00	3.45	4.50	9.5	-	-	-
	2400 mg	6	5.67	0.99	4.5	5.10	5.35	6.50	7.2	-	-	-
Ae _{0-inf} (ng)	1200 mg	6	55275000	31956000	30590000	38670000	43690000	56910000	118100000	-	-	-
	2400 mg	6	138130000	24734000	110200000	123700000	129750000	158200000	177200000	-	-	-
%Ae _{0-inf} (%)	1200 mg	6	4.57	2.66	2.5	3.20	3.60	4.70	9.8	-	-	-
	2400 mg	6	5.77	1.03	4.6	5.20	5.40	6.60	7.4	-	-	-
CL _R (mL/hr)	1200 mg	6	1096.5	314.02	805.7	881.00	1052.0	1094.0	1694	-	-	-
	2400 mg	6	2262.8	532.29	1538	1707.0	2407.0	2726.0	2792	-	-	-

1200 mg : ASP2151 1200 mg群、2400 mg : ASP2151 2400 mg群

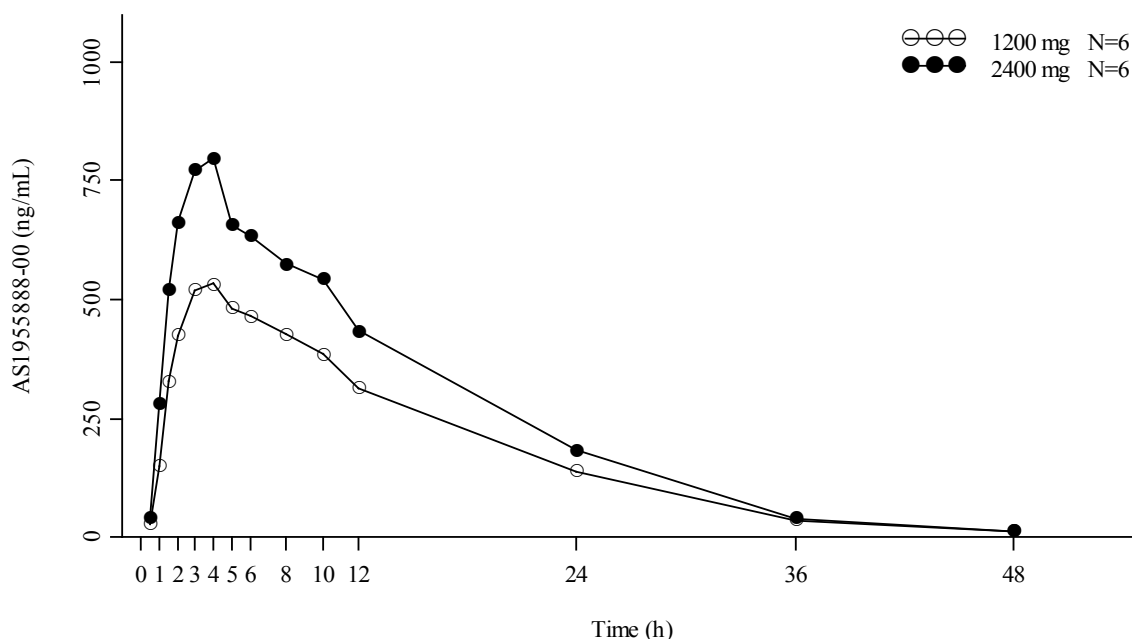
総括報告書（5.3.3.1-2）Table 11.2から引用

3) 血漿中代謝物 (AS1955888-00) 濃度

ASP2151 1200 mg 又は 2400 mg を食後に単回経口投与した際の血漿中代謝物 (AS1955888-00) 濃度 (平均値) の経時的推移を図 2.7.6-14に示した。

血漿中代謝物 (AS1955888-00) は、ASP2151投与後30～60分間に検出され、両群とも、投与後約4時間で最大濃度 (平均値) に達した。その後、経時的に減衰し、投与後48時間の平均濃度は、4時間目の平均濃度の約50分の1～40分の1以下であった。

図 2.7.6-14 血漿中代謝物 (AS1955888-00) 濃度の経時的推移 (薬物動態解析対象集団)



1200 mg : ASP2151 1200 mg群、2400 mg : ASP2151 2400 mg群

総括報告書 (5.3.3.1-2) Figure 11.2から引用

4) 血漿中代謝物 (AS1955888-00) の薬物動態学的パラメータ

血漿中代謝物 (AS1955888-00) の薬物動態学的パラメータの要約統計量を表 2.7.6-31に示した。

ASP2151投与後、血漿中代謝物 (AS1955888-00) 濃度は、 t_{max} 3.500時間 (標準偏差 : 0.548、以下同) ～3.667時間 (0.516) で C_{max} に達した。 C_{max} の平均値は、1200 mg群で543.47 ng/mL (133.25)、2400 mg群で804.43 ng/mL (412.67)であった。 C_{max} 到達後、血漿中代謝物 (AS1955888-00) 濃度は、それぞれ7.715時間 (0.765) 及び7.087時間 (0.739) の $t_{1/2}$ で低下した。平均 AUC_{last} 及び AUC_{inf} は、1200 mg投与後でそれぞれ8776.8 ng·hr/mL (2356.4) 及び8921.0 ng·hr/mL (2392.3)、2400 mg投与後でそれぞれ12116 ng·hr/mL (5196.8) 及び12255 ng·hr/mL (5213.8)であった。

表 2.7.6-31 血漿中代謝物（AS1955888-00）の薬物動態学的パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）

項目	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	幾何平均	CV(%)	調和平均
$C_{\max}$ (ng/mL)	1200 mg	6	543.47	133.25	354.4	462.10	529.20	682.60	703.3	529.24	24.5	-
	2400 mg	6	804.43	412.67	443.3	465.80	666.25	1091.0	1494	726.98	51.3	-
$t_{\max}$ (hr)	1200 mg	6	3.500	0.548	3.00	3.000	3.500	4.000	4.00	-	-	-
	2400 mg	6	3.667	0.516	3.00	3.000	4.000	4.000	4.00	-	-	-
AUC_{last} (ng·hr/mL)	1200 mg	6	8776.8	2356.4	5588	6540.0	9111.5	11090	11220	8492.4	26.8	-
	2400 mg	6	12116	5196.8	7283	8348.0	9941.0	18360	18820	11255	42.9	-
$AUC_{0-\text{inf}}$ (ng·hr/mL)	1200 mg	6	8921.0	2392.3	5675	6635.0	9298.0	11200	11420	8631.8	26.8	-
	2400 mg	6	12255	5213.8	7416	8497.0	10054	18580	18930	11399	42.5	-
$t_{1/2}$ (hr)	1200 mg	6	7.715	0.765	6.30	7.460	7.990	8.220	8.33	-	-	7.644
	2400 mg	6	7.087	0.739	6.30	6.300	7.095	7.500	8.23	-	-	7.024
t_{lag} (hr)	1200 mg	6	0.375	0.137	0.25	0.250	0.375	0.500	0.50	-	-	-
	2400 mg	6	0.208	0.188	0.00	0.000	0.250	0.250	0.50	-	-	-
Ae_{last} (ng)	1200 mg	6	54955000	9717200	43580000	46800000	54355000	59870000	70770000	-	-	-
	2400 mg	6	157430000	40254000	118000000	121100000	151400000	180700000	222000000	-	-	-
% Ae_{last} (%)	1200 mg	6	4.42	0.78	3.5	3.80	4.35	4.80	5.7	-	-	-
	2400 mg	6	6.37	1.63	4.8	4.90	6.10	7.30	9.0	-	-	-
$Ae_{0-\text{inf}}$ (ng)	1200 mg	6	59167000	10984000	44110000	52500000	58315000	65580000	76180000	-	-	-
	2400 mg	6	161630000	40040000	123600000	124300000	155500000	185700000	225200000	-	-	-
% $Ae_{0-\text{inf}}$ (%)	1200 mg	6	4.77	0.87	3.6	4.20	4.70	5.30	6.1	-	-	-
	2400 mg	6	6.52	1.63	5.0	5.00	6.25	7.50	9.1	-	-	-
CL_R (mL/hr)	1200 mg	6	6870.2	1368.5	5228	5743.0	6861.5	7773.0	8754	-	-	-
	2400 mg	6	14137	2998.6	9203	11900	15355	16250	16760	-	-	-

1200 mg : ASP2151 1200 mg群、2400 mg : ASP2151 2400 mg群

総括報告書（5.3.3.1-2）Table 11.3から引用

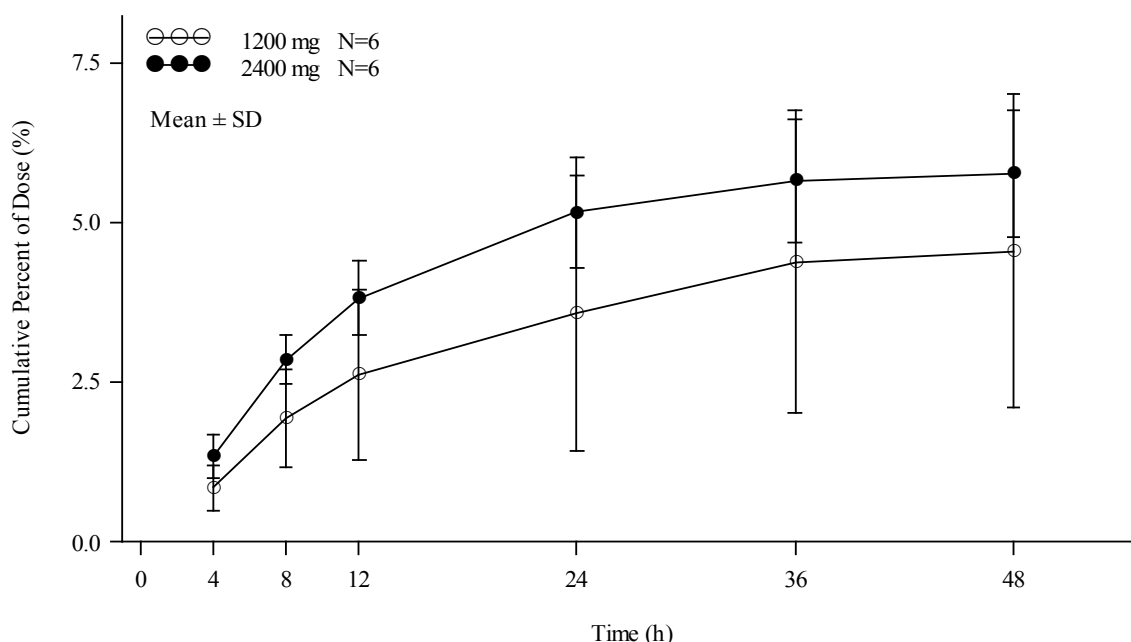
(2) 尿中排泄

1) 尿中ASP2151の薬物動態

ASP2151 1200 mg又は2400 mgを投与した際の各評価時点のASP2151の%Ae（平均値）を図 2.7.6-15に示した。また、尿中薬物動態学的パラメータ（ASP2151のAe、%Ae、CL_R）の要約統計量を表 2.7.6-30に示した。

ASP2151のAe及び%Aeは、徐々に増加し、両群とも、尿中ASP2151は48時間以内に排泄されと考えられた。48時間以内のASP2151のAe_{last}及び%Ae_{last}（平均値）は、1200 mgで52978000 ng (31067000) 及び4.40% (2.59) であり、2400 mgで135870000 ng (24127000) 及び5.67% (0.99) であった。ASP2151のCL_Rは、各投与量でそれぞれ1096.5 mL/hr (314.02) 及び2262.8 mL/hr (532.29) であった。

図 2.7.6-15 ASP2151の累積尿中排泄率の経時的推移（平均値±標準偏差）（薬物動態解析対象集団）



1200 mg : ASP2151 1200 mg群、2400 mg : ASP2151 2400 mg群

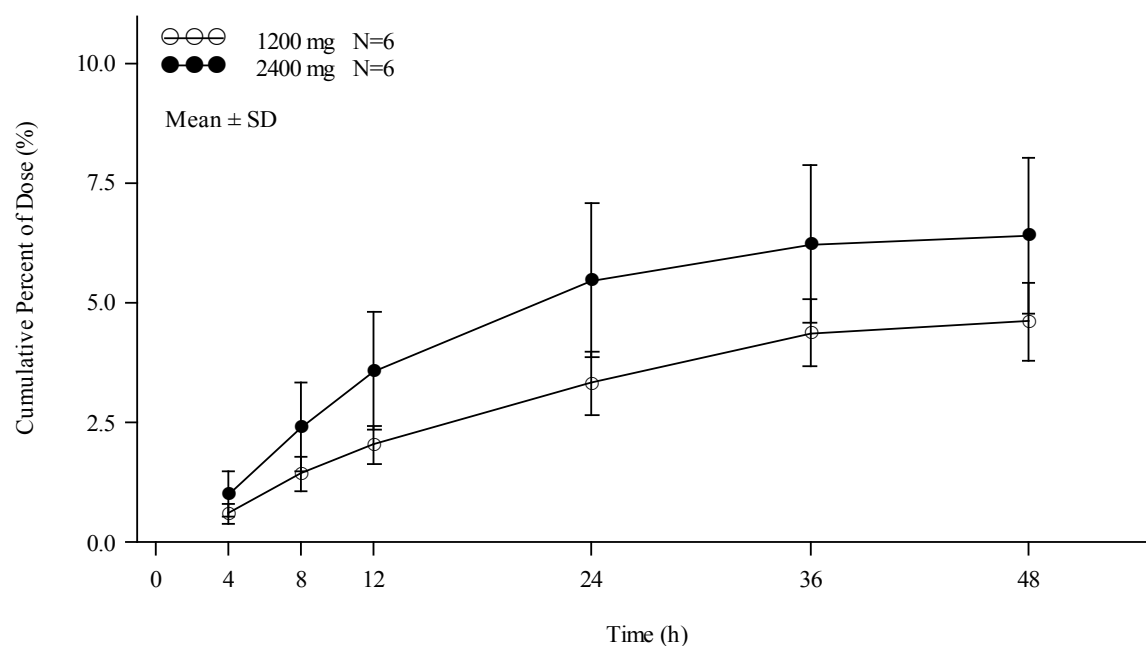
総括報告書（5.3.3.1-2）Figure 11.3から引用

2) 尿中代謝物（AS1955888-00）の薬物動態

ASP2151 1200 mg又は2400 mgを投与した際の各評価時点の尿中代謝物（AS1955888-00）の%Ae（平均値）を図 2.7.6-16に示した。また、尿中薬物動態学的パラメータの要約統計量を表 2.7.6-31に示した。

血漿中代謝物（AS1955888-00）のAe及び%Aeは、徐々に増加し、両群とも、尿中代謝物（AS1955888-00）は48時間以内に排泄されと考えられた。48時間以内の尿中代謝物（AS1955888-00）のAe_{last}及び%Ae_{last}（平均値）は、1200 mgで54955000 ng (9717200) 及び4.42% (0.78) であり、2400 mgで157430000 ng (40254000) 及び6.37% (1.63) であった。

図 2.7.6-16 代謝物（AS1955888-00）の累積尿中排泄率の経時的推移（平均値±標準偏差）（薬物動態解析対象集団）



1200 mg : ASP2151 1200 mg群、2400 mg : ASP2151 2400 mg群

総括報告書（5.3.3.1-2）Figure 11.4から引用

2.7.6.4.2.4 安全性

(1) 有害事象

安全性解析対象集団での有害事象の発現状況を表 2.7.6-32に、事象別有害事象を表 2.7.6-33に示した。

有害事象は3例（5件）に認められ、その内訳はASP2151 1200 mg群で6例中1例（16.7%）、2400 mg群で6例中1例（16.7%）、プラセボ群で6例中1例（16.7%）であった。本治験で報告された有害事象は、尿中血陽性 [2例（1200 mg群で1例、2400 mg群で1例）]、鼻咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び蛋白尿（各1例）であった。すべての有害事象は軽度であり、治験薬との因果関係はないと判断された。

死亡、その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6-32 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
	ASP2151 1200 mg群		ASP2151 2400 mg群		プラセボ群		ASP2151 1200 mg群		ASP2151 2400 mg群		プラセボ群	
	例数 (%)	件 数	例数 (%)	件 数	例数 (%)	件 数	例数 (%)	件 数	例数 (%)	件 数	例数 (%)	件 数
安全性解析対象集団	6		6		6		6		6		6	
有害事象	1 (16.7)	3	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
軽度	1 (16.7)	3	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重要な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

総括報告書（5.3.3.1-2）Table 12.2から引用

表 2.7.6-33 SOC、PTごとの有害事象（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	ASP2151 1200 mg群	ASP2151 2400 mg群	プラセボ 群	ASP2151 1200 mg群	ASP2151 2400 mg群	プラ セボ 群
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
安全性解析対象集団	6	6	6	6	6	6
有害事象発現例数	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0
[感染症および寄生虫症]	1 (16.7)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (16.7)	0	0	0	0	0
[臨床検査]	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増 加	0	0	1 (16.7)	0	0	0
尿中血陽性	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0
[腎および尿路障害]	1 (16.7)	0	0	0	0	0
蛋白尿	1 (16.7)	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. 17.0

総括報告書（5.3.3.1-2）Table 12.3から引用 総括報告書（5.3.3.1-2）Table 12.2から引用

(2) 眼科検査

治験期間を通じて、細隙灯顕微鏡検査及び眼底検査による眼科検査で異常は認められなかった。

(3) 心電図（12誘導）

治験期間を通じて、心電図所見に異常は認められなかった。すべての被験者でいずれの評価時期においても、治験薬投与前後のQTcF間隔の変化量は450 msec未満であり、ベースラインからのQTcF間隔の変化量は30 msec未満であった。

(4) バイタルサイン

治験期間を通じて、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）の異常変動は報告されなかった。また、治験薬投与後の各群のバイタルサインの平均値に重要な変動はみられず、一定の

変動を示す傾向も認められなかった。

(5) 臨床検査

治験期間を通じて、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、凝固・線溶関連検査、尿検査）の平均値に、ベースラインからの臨床的に重要な変動は認められなかった。臨床検査に関する有害事象は、尿中血陽性が2例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び蛋白尿が各1例であった。その他、試験期間中、いくつかの検査値が基準範囲外を示したが、いずれも臨床的に重要な変動とは報告されなかった。

2.7.6.4.2.5 結論

健康男性被験者を対象に、ASP2151 1200 mg又は2400 mgを食後単回経口投与した結果、血漿中ASP2151及び代謝物（AS1955888-00）の $t_{\max}$ 及び $t_{1/2}$ には両群間で顕著な差は認められなかった。しかしながら、高用量群での血漿中ASP2151の $C_{\max}$ 及びAUCは、投与量に比例した値は得られず、1200 mgに比べて2400 mgの吸収率が低いことが示唆された。

3例の被験者に5件の有害事象がみられたが、いずれも軽症で治験薬との因果関係は否定された。その他、眼科検査、心電図、バイタルサイン及び臨床検査で臨床的に重要な変動はみられず、ASP2151 1200 mg又は2400 mgの食後単回投与は、安全であり、忍容性が良好であることが示された。