

審議結果報告書

平成 31 年 2 月 18 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ファムビル錠250mg
[一 般 名] ファムシクロビル
[申 請 者 名] 旭化成ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 2 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 31 年 1 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

記

該当箇所	訂正前	訂正後
9 頁 「表 2 臨床試験の 概要」の注釈	QD : 1 日 1 回、BID : 1 日 2 回	QD : 1 日 1 回、BID : 1 日 2 回 <u>国内外臨床試験（M521101-02 試験、 FAM810A 2403 試験及び FAM810A 2402 試験）の有効性に係る主要評価 項目について、「病変部位が治癒するま での時間」と設定されたが、その起点 は「投与開始時」であった。</u>

（下線部追記）

以上

審査報告書

平成 31 年 1 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ファムビル錠 250 mg
[一 般 名] ファムシクロビル
[申 請 者] 旭化成ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 2 月 27 日
[剤形・含量] 1 錠中にファムシクロビル 250 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発性の単純疱疹に対する本剤 1000 mg 2 回投与レジメンの有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果] 単純疱疹、帯状疱疹

(変更なし)

[用法及び用量] 単純疱疹

通常、成人にはファムシクロビルとして 1 回 250 mg を 1 日 3 回経口投与する。また、再発性の単純疱疹の場合は、通常、成人にはファムシクロビルとして 1 回 1000 mg を 2 回経口投与することもできる。

帯状疱疹

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

(下線部追加)

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 30 年 12 月 4 日

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

申請品目

[販 売 名] ファムビル錠 250 mg
 [一 般 名] ファムシクロビル
 [申 請 者] 旭化成ファーマ株式会社
 [申請年月日] 平成 30 年 2 月 27 日
 [剤形・含量] 1 錠中にファムシクロビル 250 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果] 単純疱疹、帯状疱疹

(変更なし)

[申請時の用法・用量] 単純疱疹

通常、成人にはファムシクロビルとして 1 回 250 mg を 1 日 3 回経口投与する。

再発型単純疱疹（口唇ヘルペス及び性器ヘルペス）の 1 日治療の場合

通常、成人にはファムシクロビルとして 1 回 1000 mg を 1 日 2 回、1 日間経口投与する。

帯状疱疹

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

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	25
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	25
別 記	i

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ファムビル錠 250 mg は、ファムシクロビルを有効成分とする錠剤である。ファムシクロビルはプリン骨格を有する化合物であり、生体内でペンシクロビル (PCV) に代謝されて抗ウイルス活性を示す。PCV は、単純ヘルペスウイルス (HSV) 及び水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) に対して、増殖抑制作用を示す。

単純疱疹は、初感染後に神経節に単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) 又は 2 型 (HSV-2) が潜伏し、発熱、紫外線、疲労、性交等による刺激や患者の細胞性免疫の低下により再活性化し、皮膚や粘膜の細胞内で増殖することで皮膚や粘膜病変を形成する疾患である。単純疱疹の臨床経過は、まず、そう痒、違和感又はヒリヒリ感等の初期症状が認められ、その後、紅斑、丘疹、水疱、潰瘍へと進行し、痂皮・上皮化して治癒に至る。ウイルスの再活性化により、これらの症状を繰り返す再発性の単純疱疹について、症状発現から治癒に至るまでの期間は、口唇ヘルペス又は性器ヘルペスの各病型において、通常、1 週間前後である。

本邦では、単純疱疹に対する経口治療薬として、ファムシクロビル製剤、アシクロビル製剤及びバラシクロビル製剤が承認されている。また、再発性の単純疱疹の場合、患者によっては、病変が出現する前のヒリヒリ感等の初期症状を患者自身が認識可能であることから、海外においては、初期症状の段階で抗 HSV 薬の投与が可能とされている（本薬の米国添付文書）。

今般、申請者は、再発性の単純疱疹患者（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）を対象とした、あらかじめ被験者に薬剤を配布しておき、皮膚病変が発現する前の初期症状〔痛み（チクチク、ヒリヒリ等）、むずむずするような違和感、かゆみ、腰の痛みや違和感（性器ヘルペスの場合）等〕が出現した時点で被験者判断で本剤を服用する国内臨床試験成績等に基づき、用法・用量を追加するための本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、2018 年 11 月時点で、海外において、本剤は帯状疱疹又は単純疱疹に対する治療薬として国内及び欧米を含む 47 の国又は地域で承認されており、このうち、単純疱疹に対する初期症状出現時に患者判断で本剤を服用する用法・用量については、欧米を含む 44 の国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

新用量医薬品としての本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

新用量医薬品としての本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

新用量医薬品としての本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

新用量医薬品としての本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

新用量医薬品としての本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。なお、再発性の単純疱疹患者を対象とした国内試験（M521101-02 試験）では国内市販製剤 250 mg 錠が用いられ、海外試験（FAM810A 2403 試験及び FAM810A 2402 試験）では、海外市販製剤 125 mg 錠 2 錠をカプセル封入した治験薬が用いられた。

6.2 臨床薬理試験

本申請は新用量医薬品に係るものであるが、新用量である 1 回用量 1000 mg 投与時の薬物動態を含め「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内第Ⅲ相試験（M521101-02 試験）における本剤の用法・用量の設定根拠について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（M521101-02 試験）における用法・用量の設定根拠について、以下のとおり説明している。

本邦において単純疱疹の効能・効果を有する経口剤であるファムシクロビル製剤、アシクロビル製剤及びバラシクロビル製剤は、口唇ヘルペス又は性器ヘルペス等の病型を問わず、同一の用法・用量で承認されていること、また、口唇ヘルペス又は性器ヘルペスの原因となる主なウイルス型（それぞれ、HSV-1 又は HSV-2）に対する本薬の抗ウイルス活性は同程度であることが確認されていることから〔ファムビル錠 250 mg 審査報告書（平成 20 年 2 月 12 日付け）〕、初期症状に基づき被験者判断で本剤を服用する場合の用法・用量も、口唇ヘルペス及び性器ヘルペスで同一にすることが適切と考えた。

また、日本人及び外国人における、本薬の活性代謝物であるペンシクロビルの薬物動態学的パラメータは類似していることから〔ファムビル錠 250 mg 審査報告書（平成 20 年 2 月 12 日付け）〕、海外臨床試験成績及び海外で承認されている再発性の口唇ヘルペス及び再発性の性器ヘルペスの初期症状発現時に服用する場合の本薬の用法・用量に基づき、国内第Ⅲ相試験の用法・用量を設定することは可能と考えた。再発性の口唇ヘルペスを対象とした海外臨床試験（FAM810A 2403 試験、参考 CTD5.3.5.1-2）において、本薬 1500 mg の単回投与及び本薬 750 mg 1 日 2 回投与時において、プラセボに対する本薬の優越性が検証されており、レジメン間で有効性及び安全性に明確な差は認められなかったが、再発性の性器ヘルペスを対象とした海外臨床試験（FAM810A 2402 試験、参考 CTD 5.3.5.1-3）において、本薬 1000 mg 2 回投与時の有効性が示されており、1 回投与時の検討はされていないこと及び日本人における第Ⅰ相試験において 1000 mg 単回投与までの忍容性〔ファムビル錠 250 mg 審査報告書（平成 20 年 2 月 12 日付け）〕を確認しており、1 回投与あたり 1000 mg を超えることは適切でないと考えたことから、投与回数を 2 回とした。また、米国における用法・用量は、再発性の口唇ヘルペスに対しては本薬を 1 回 1500 mg 1 日 1 回投与、再発性の性器ヘルペスに対しては本薬を 1 回 1000 mg 1 日 2 回投与であり、本薬が抗ウイルス薬であることを踏まえて両病型に対する有効性及び安全性が確認された範囲内における用量を設定することが適切であると考え、1 回の投与量は 1000 mg が妥当と考えた。

また、国内健康成人を対象とした本剤の単回投与試験及び反復投与試験（FAM810A2103 試験及び FAM810A2101 試験）において、単回投与時の最大用量として 1000 mg、反復投与時の 1 日投与量として 2250 mg までの忍容性が確認されていること、1000 mg を単回投与した場合の血漿中ペンシクロビル濃

度は投与 12 時間後には定量下限付近まで低下したことから、12 時間の間隔をあけて 2 回投与した場合の蓄積性はないと考え、日本人患者に対する本剤の 1 回 1000 mg 1 日 2 回投与の安全性は忍容可能と考えた。

以上を踏まえ、国内第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量は、1 回 1000 mg 1 日 2 回経口投与と設定した。

機構は、国内第Ⅲ相試験（M521101-02 試験）における本剤の用法・用量の設定根拠に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

6.R.2 腎機能障害を有する患者における用量調整について

申請者は、腎機能障害を有する単純疱疹患者における用量調整について、以下のように説明している。

海外試験（157 試験及び 167 試験）において、健康成人又は腎機能障害被験者に本薬 500 mg を単回又は反復投与したときの Ccr 値と AUC の関係は図 1 のとおりであった。単回又は反復投与のいずれの場合においても、PCV の AUC は、Ccr 値が 60 mL/min 以上ではほとんど変化せず、Ccr 値が 60 mL/min を下回ると徐々に増加し、Ccr 値 40 mL/min 未満では更に増加し、Ccr 値 20 mL/min 未満では急激に上昇する傾向が認められた。このことから、Ccr 値を 4 つの区分（ ≥ 60 、40～59、20～39 又は < 20 mL/min）に分けて用法・用量を検討することとした。

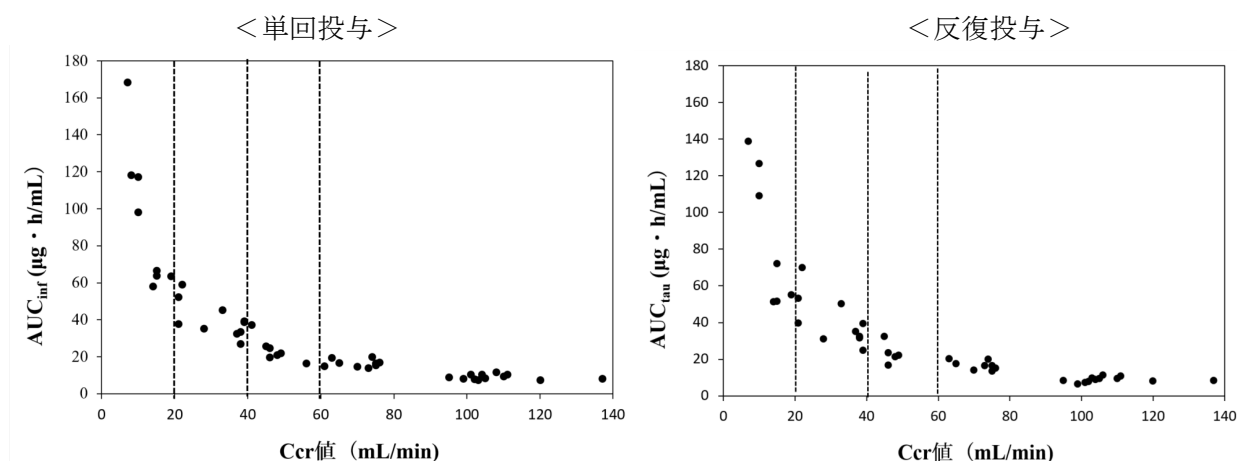


図1 健康成人及び腎機能障害被験者に本薬 500 mg を単回又は反復経口投与したときの Ccr 値と PCV の AUC の関係 [海外試験 (157 試験及び 167 試験)]

本薬 500 mg 単回投与時の PCV の AUC_{inf} の実測値を基準に比例計算で推定した 1 日投与量別の AUC_{inf} の推定値は表 1 のとおりであった。健康成人（Ccr 値： ≥ 60 mL/min）に本薬 1000 mg 1 日 2 回を投与した場合の AUC（平均値：49.16 mL/min）と同様の AUC を示す各 Ccr 値区分の 1 日投与量は、Ccr 値 40～59 mL/min で 1000 mg、Ccr 値 20～39 mL/min で 500 mg、Ccr 値区分 < 20 mL/min で 250 mg であった。なお、Ccr 値 40～59 mL/min の腎機能障害を有する患者に対しては、C_{max} の上昇を考慮して 1000 mg 単回投与ではなく 500 mg 1 日 2 回投与を選択した。

表1 Ccr 値区分ごとの 500 mg 単回投与の AUC を基準とした 1 日投与量の AUC_{inf} (推定値)

Ccr (mL/min)	1 日投与量の AUC _{inf}			
	1000 mg BID (推定値)	500 mg BID (推定値)	500 mg QD (実測値)	250 mg QD (推定値)
60 以上	49.16 (29.44~80.20)	24.58 (14.72~40.10)	12.29 ^{a)} (7.36~20.05)	6.15 (3.68~10.03)
40-59	95.64 (66.32~149.52)	47.82 (33.16~74.76)	23.91 ^{b)} (16.58~37.38)	11.96 (8.29~18.69)
20-39	160.32 (107.92~236.84)	80.16 (53.96~118.42)	40.08 ^{c)} (26.98~59.21)	20.04 (13.49~29.61)
20 未満	377.24 (232.28~673.60)	188.62 (116.14~336.80)	94.31 ^{d)} (58.07~168.40)	47.16 (29.04~84.20)

平均値 (最小値~最大値)

a) 21 例、b) 7 例、c) 10 例、d) 8 例

また、表 1 に基づき決定した用法・用量について、外国人の健康成人及び腎機能障害被験者における本薬 500 mg 単回投与時の血漿中 PCV 濃度推移を用いて、1-コンパートメントモデルを仮定し、パラメータを算出後に血漿中濃度推移のシミュレーションを行った (図 2)。AUC_{inf} は、Ccr 値が ≥ 60 、40~59、20~39 又は < 20 mL/min において、それぞれ 42.39、43.43、35.04 又は 38.77 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ と推定され、曝露量に対する Ccr 値による顕著な差は認められなかった。C_{max} は、Ccr 値が ≥ 60 、40~59、20~39 又は < 20 mL/min において、それぞれ 5.57、4.20、4.61 又は 2.52 $\mu\text{g/mL}$ と推定され、Ccr 値 20 mL/min 未満では Ccr 値 60 mL/min 以上の場合の約半分の値であったが、HSV-1 又は HSV-2 の IC₅₀ 値 (0.4~0.6 $\mu\text{g/mL}$ 及び 1.1~2.4 $\mu\text{g/mL}$) ¹⁾ は下回らなかった。

¹⁾ Antimicrob Agents Chemother, 1987; 31:1238-1242.、山西弘一 : Penciclovir の抗ヘルペスウイルス効果. 1996 (社内資料)、Antivir Chem Chemother, 1993; 4: 3-11.

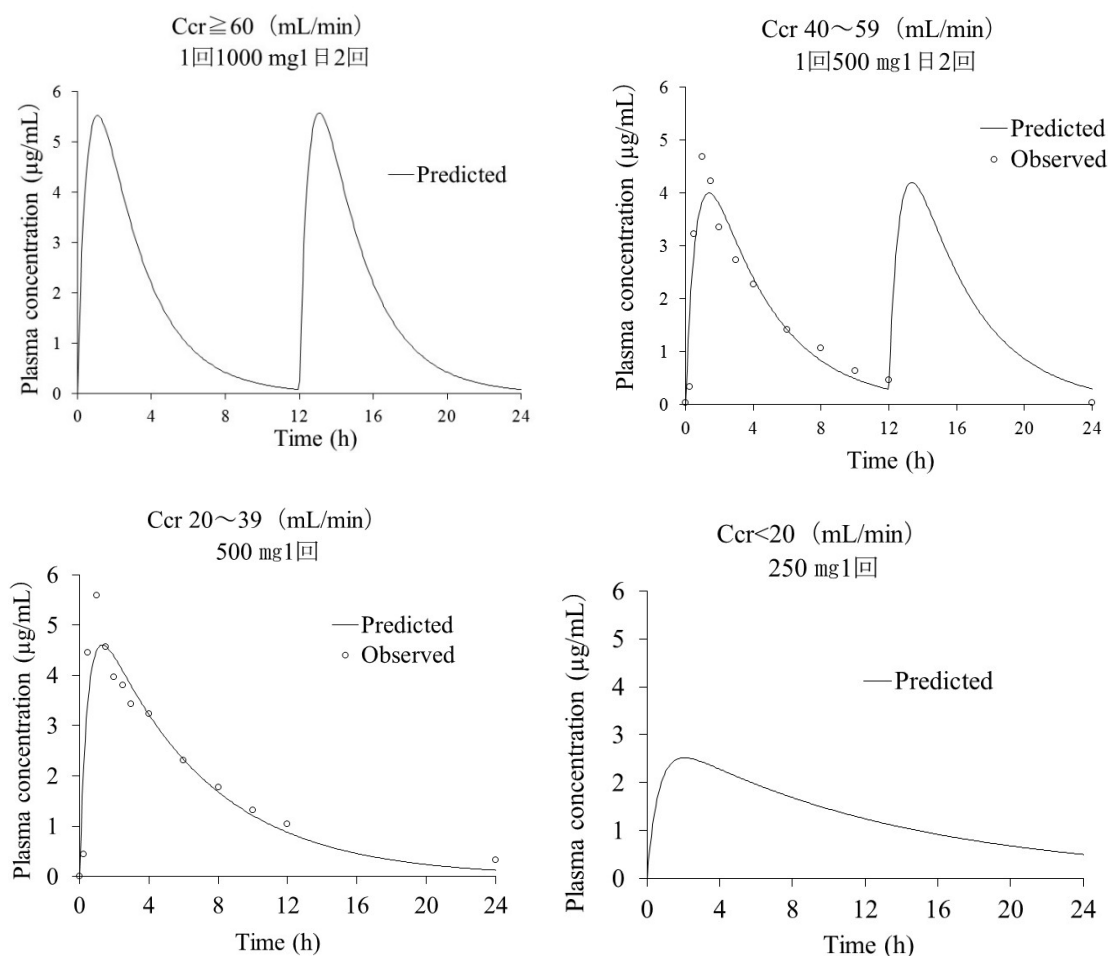


図2 各 Ccr 値区分における血漿中 PCV 濃度推移 (実測値又は予測値)

以上の検討結果から、本邦においては、腎機能障害を伴う単純疱疹患者に対する本剤の用法・用量を調整時の薬物動態は検討していないが、本剤の薬物動態は欧米人と日本人で差がないと判断しており²⁾、腎機能障害を有する患者に対しては以下のように用量調整することが適切と考えた。

- Ccr 60 mL/min 以上の患者：本剤 1 回 1000 mg、1 日 2 回投与
- Ccr 40~59 mL/min の患者：本剤 1 回 500 mg、1 日 2 回投与
- Ccr 20~39 mL/min の患者：本剤 500 mg、単回投与
- Ccr 20 mL/min 未満の患者：本剤 250 mg、単回投与

機構は、腎機能障害を有する患者における用量調整の設定根拠を確認した。なお、腎機能障害を有する患者に対する臨床使用における評価については、7.R.2.2 項に記載する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、本剤の有効性及び安全性に関する資料として、表 2 に示す試験成績が提出された。

²⁾ ファムビル錠 250 mg「带状疱疹」の効能・効果に係る承認申請資料概要（平成 20 年 4 月 16 日付承認）

表 2 臨床試験の概要

試験番号 (相)	対象	主な目的	用法・用量	例数
国内臨床試験 (評価資料)				
M521101-02 (Ⅲ)	再発性の単純疱疹患者 (口唇ヘルペス患者又は性器ヘルペス患者)	有効性 安全性	①本剤群：本剤 1000 mg BID 1 日間 ②プラセボ群：プラセボ BID 1 日間	① 568 例 ② 566 例
海外臨床試験 (参考資料)				
FAM810A 2403 (Ⅲ)	再発性の口唇ヘルペス患者	有効性 安全性	① 本薬 1500 mg QD 群：本薬 1500 mg QD 1 日間 ② 本薬 750 mg BID 群：本薬 750 mg BID 1 日間 ③ プラセボ群：プラセボ BID 1 日間	① 454 例 ② 466 例 ③ 456 例
FAM810A 2402 (Ⅳ)	再発性の性器ヘルペス患者	有効性 安全性	① 本薬群：本薬 1000 mg BID 1 日間 ② プラセボ群：プラセボ BID 1 日間	① 259 例 ② 260 例

QD：1 日 1 回、BID：1 日 2 回

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1：M521101-02 試験<2016 年 3 月～2017 年 7 月>)

20 歳以上 80 歳未満の再発性の単純疱疹 (口唇ヘルペス又は性器ヘルペス) 患者 [目標例数 1068 例 (各群 534 例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、国内 96 施設で実施された。

本試験における主な選択基準は以下のとおりであった。

- ・ 再発性の口唇ヘルペス又は再発性の性器ヘルペスのどちらか同じ病型を直近 1 年間に 3 回以上再発した患者
- ・ 初期症状を正確に判断できると治験担当医師が認めた患者
- ・ 登録時のウイルス抗体検査にて単純ヘルペスウイルス陽性の患者

用法・用量について、無作為化³⁾ 後、被験者に治験薬が配布され、初期症状出現時に被験者判断で、本剤 250 mg 錠 4 錠 (1000 mg) 又はプラセボ錠 4 錠を 2 回 (初回：再発の初期症状⁴⁾ 出現後 6 時間以内、2 回目：初回服用後 6～18 時間後)、経口投与することと設定された (図 3)。

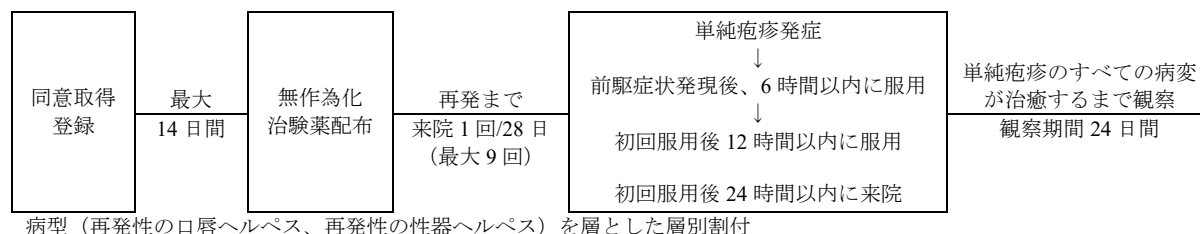


図 3 試験デザイン

無作為化された 1134 例 [本剤群 568 例 (口唇ヘルペス 429 例、性器ヘルペス 139 例)、プラセボ群 566 例 (口唇ヘルペス 429 例、性器ヘルペス 137 例)] のうち、治験薬が投与された 531 例 [本剤群 263 例 (口唇ヘルペス 183 例、性器ヘルペス 80 例)、プラセボ群 268 例 (口唇ヘルペス 190 例、性器ヘルペス 78 例)] が安全性解析集団であり、ITT 集団であった。ITT 集団のうち、治験担当医師により、観察期間を通して紅斑・丘疹以外の皮疹が認められない単純疱疹の再発、又は初期症状のみで皮疹が無いことが判断された被験者 158 例 [本剤群 78 例 (口唇ヘルペス 53 例、性器ヘルペス 25 例)、プラセボ群 80 例 (口唇ヘルペス 57 例、性器ヘルペス 23 例)] を除く 373 例 [本剤群 185 例 (口唇ヘルペス 130 例、性器ヘルペス 55 例)、プラセボ群 188 例 (口唇ヘルペス 133 例、性器ヘルペス 55 例)] が mITT 集団

³⁾ 被験者登録後、治験薬配布前に無作為化された。

⁴⁾ 痛み (チクチク、ヒリヒリ等)、むずむずするような違和感、かゆみ、腰の痛みや違和感 (性器ヘルペスの場合)、その他に被験者が過去に経験した初期症状

であり、mITT 集団が有効性解析対象集団であった。

mITT 集団における中止理由は、「登録時に決定された病型の悪化により、治験担当医師が治験を中止すべきと判断した」が3例（本剤群：1例、プラセボ群：2例）、「治験の継続が困難と思われる有害事象が発生した」が2例（本剤群：2例、プラセボ群：0例）、「その他、治験担当医師が治験を中止すべきであると判断した」が1例（本剤群：0例、プラセボ群：1例）であった。

有効性について、主要評価項目である mITT 集団における単純疱疹の全ての病変部位が治癒⁵⁾ するまでの時間について、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された（表3、図4）。

表3 単純疱疹の全ての病変部位が治癒するまでの時間（mITT 集団）

	本剤群（185 例）	プラセボ群（188 例）
単純疱疹の全ての病変部位が治癒するまでの時間 中央値（日）[95%信頼区間] ^{a)}	4.7 [4.2, 5.0]	5.7 [5.2, 6.0]
ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}	1.33 [1.08, 1.64]	
p 値 ^{b)}	0.008	

a) Brookmeyer and Crowley 法に基づき算出（1982, Biometrics 38:29-41）

b) 有意水準両側 5%、投与群及び病型（再発型口唇ヘルペス、再発型性器ヘルペス）を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

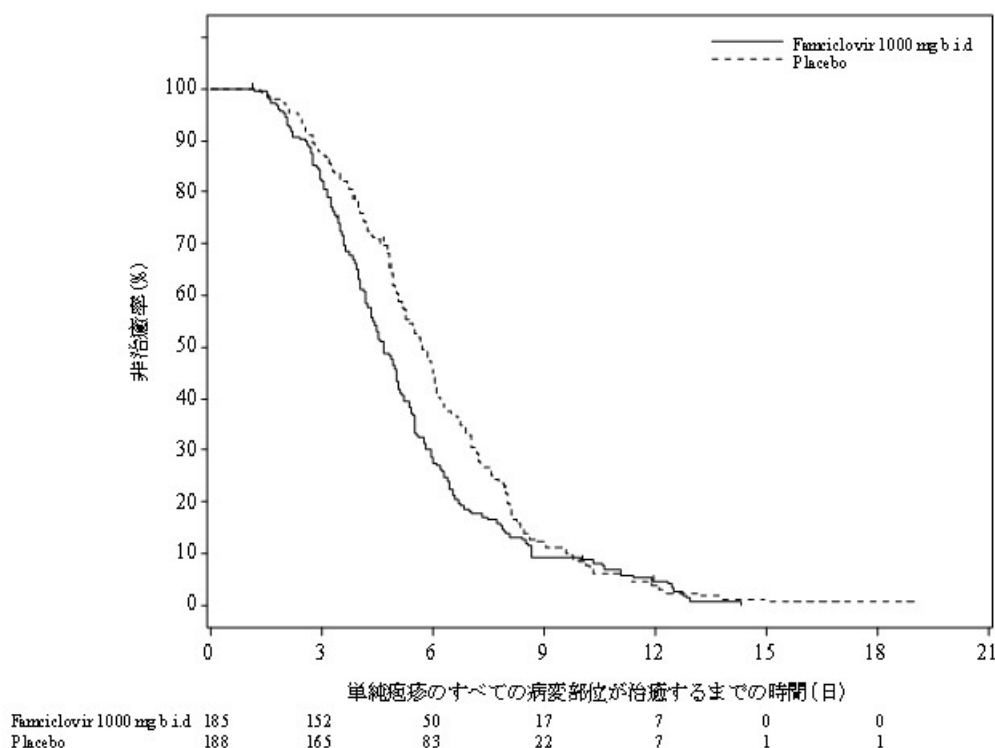


図4 単純疱疹の全ての病変部位が治癒するまでの時間に係るプロット図（Kaplan-Meier 推定値）（mITT 集団）

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群 19.0%（50/263 例）及びプラセ

⁵⁾ 治癒：紅斑・丘疹、水疱・膿疱、びらん・潰瘍がすべて消失し、痂皮の完全消失あるいは痂皮の下床の上皮化が完了していると判断される状態。粘膜部位等で痂皮を認めない場合には、びらん・潰瘍の上皮化が認められた状態。

ボ群 11.6% (31/268 例) に認められ、副作用⁶⁾ (臨床検査値異常変動を含む) は、本剤群 5.3% (14/263 例)、プラセボ群 1.5% (4/268 例) に認められた。いずれかの群で発現割合が 1%以上の有害事象及び副作用は表 4 のとおりであった。

表 4 いずれかの群で発現割合が 1%以上の有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 (263 例)	プラセボ群 (268 例)	本剤群 (263 例)	プラセボ群 (268 例)
全体	50 (19.0)	31 (11.6)	14 (5.3)	4 (1.5)
鼻咽頭炎	8 (3.0)	3 (1.1)	0	0
頭痛	4 (1.5)	0	2 (0.8)	0
毛包炎	4 (1.5)	0	0	0
外陰部膣カンジダ症	3 (1.1)	2 (0.7)	0	0
湿疹	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
傾眠	3 (1.1)	0	3 (1.1)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.8)	3 (1.1)	0	0
尿中血陽性	1 (0.4)	4 (1.5)	0	1 (0.4)

例数 (%)

重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。中止 (治験薬 1 回目服用後に発現し、2 回目の服用が中止された) に至った有害事象は、本剤群で 1 例 (動悸) に認められ、治験薬との因果関係は否定されず、転帰は回復であった。

7.2.1 海外臨床試験 (参考 CTD5.3.5.1-2 : FAM810A 2403 試験) <2003 年 10 月~2005 年 1 月>

18 歳以上の再発性の単純疱疹 (口唇ヘルペス) 患者 (目標例数 1400 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、海外 41 施設で実施された。

本試験における選択基準として、直近 12 カ月に口唇ヘルペスを 3 回以上再発し、その 50%以上で初期症状及び水疱が認められた被験者と設定された。

用法・用量について、無作為化³⁾ 後、被験者に治験薬が配布され、初期症状出現時に被験者判断で、本薬 1500 mg QD、本薬 750 mg BID 又はプラセボを 2 回 (初回 : 再発の初期症状出現後 1 時間以内、2 回目 : 初回服用後 12 時間後)、経口投与することと設定された。

無作為化された 1376 例 (本薬 1500 mg QD 群 454 例、本薬 750 mg BID 群 466 例、プラセボ群 456 例) のうち、治験薬が投与された 701 例 (本薬 1500 mg QD 群 227 例、750 mg BID 群 220 例、プラセボ群 254 例) が安全性解析集団であり、ITT 集団であった。ITT 集団のうち、治験担当医師により、観察期間を通して丘疹より進行しなかったと判断された被験者を除く 477 例 (本薬 1500 mg QD 群 152 例、本薬 750 mg BID 群 157 例、プラセボ群 168 例) が mITT 集団であり、mITT 集団が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である mITT 集団における単純疱疹 (口唇ヘルペス) の原発病変部位が治癒するまでの時間について、本薬 1500 mg QD 群及び本薬 750 mg BID 群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本薬の優越性が検証された (表 5、図 5)。

⁶⁾ 治験薬との因果関係が否定できない有害事象。

表 5 単純疱疹（口唇ヘルペス）の原発病変部位が治癒するまでの時間（mITT 集団）

	本薬 1500 mg QD 群 (152 例)	本薬 750 mg BID 群 (157 例)	プラセボ群 (168 例)
単純疱疹の原発病変部位が治癒するまでの時間 中央値（日）[95%信頼区間] ^{a)}	4.4 [3.9, 5.0]	4.0 [3.8, 4.8]	6.2 [5.7, 7.0]
ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}	1.64 [1.26, 2.14]	2.05 [1.58, 2.66]	
p 値 ^{c)}	< 0.001	< 0.001	

a) Brookmeyer and Crowley 法に基づき算出（1982, Biometrics 38:29-41）

b) 投与群と施設を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

c) 有意水準両側 5%、Hochberg の方法により検定の多重性を調整

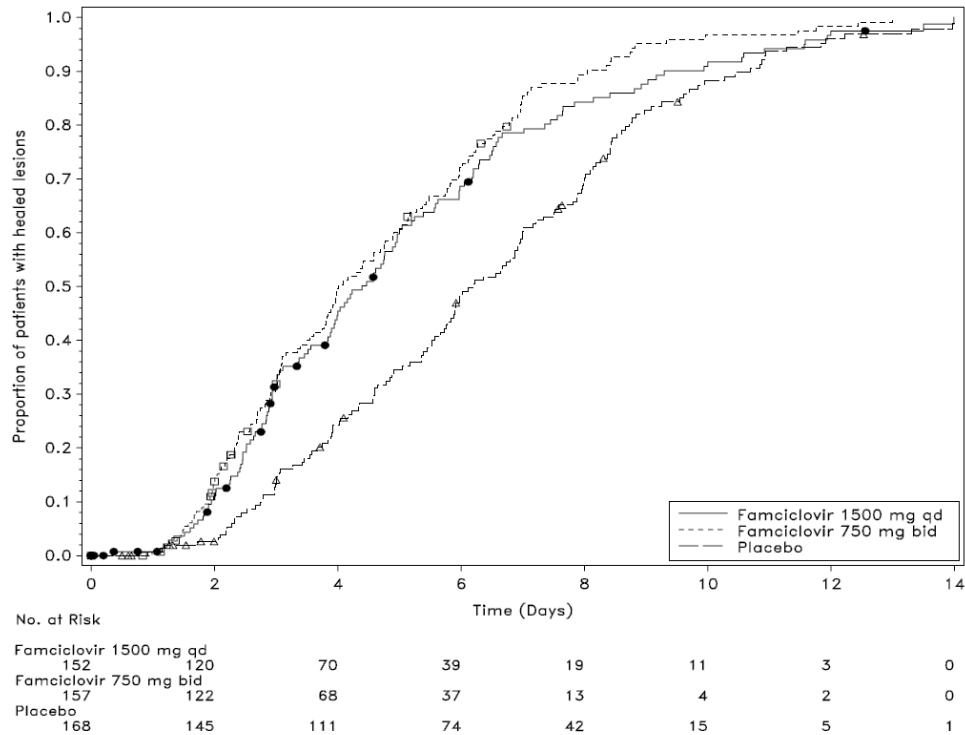


図 5 単純疱疹（口唇ヘルペス）の原発病変部位が治癒するまでの時間に係る累積イベント発生率の
プロット図（Kaplan-Meier 推定値）（mITT 集団）

安全性について、有害事象は、本薬 1500 mg QD 群 27.8%（63/227 例）、本薬 750 mg BID 群 24.5%（54/220 例）及びプラセボ群 20.9%（53/254 例）に認められ、副作用⁶⁾は、本薬 1500 mg QD 群 9.7%（22/227 例）、本薬 750 mg BID 群 10.0%（22/220 例）及びプラセボ群 9.8%（25/254 例）に認められた。いずれかの群で発現割合が 1%以上の有害事象及び副作用は表 6 のとおりであった。

表 6 いずれかの群で発現割合が 1%以上の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象			副作用		
	本薬 1500 mg QD 群 (227 例)	本薬 750 mg BID 群 (220 例)	プラセボ群 (254 例)	本薬 1500 mg QD 群 (227 例)	本薬 750 mg BID 群 (220 例)	プラセボ群 (254 例)
全体	63 (27.8)	54 (24.5)	53 (20.9)	22 (9.7)	22 (10.0)	25 (9.8)
頭痛	22 (9.7)	16 (7.3)	17 (6.7)	8 (3.5)	10 (4.5)	11 (4.3)
悪心	5 (2.2)	5 (2.3)	10 (3.9)	3 (1.3)	3 (1.4)	8 (3.1)
上咽頭炎	6 (2.6)	3 (1.4)	2 (0.8)	0	0	0
下痢	4 (1.8)	3 (1.4)	2 (0.8)	3 (1.3)	2 (0.9)	0
疲労	3 (1.3)	4 (1.8)	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)
咽喉頭疼痛	1 (0.4)	3 (1.4)	0	0	0	0
浮動性めまい	2 (0.9)	1 (0.5)	5 (2.0)	2 (0.9)	0	4 (1.6)
胃不快感	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.8)
嘔吐	0	3 (1.4)	0	0	1 (0.5)	0

例数 (%)

死亡⁷⁾ 及び重篤な有害事象は認められなかった。中止（治験薬 1 回目服用後に発現し、2 回目の服用が中止された）に至った有害事象は、本薬 1500 mg QD 群で 1 例（蕁麻疹）に認められ、治験薬との因果関係は否定されず、転帰は回復であった。

7.2.2 海外臨床試験（参考 CTD5.3.5.1-3 : FAM810A 2402 試験）＜20 年 月～20 年 月＞

18 歳以上の再発性の単純疱疹（性器ヘルペス）患者（目標例数 510 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、海外 32 施設で実施された。

本試験における選択基準として、直近 12 カ月又は再発抑制療法開始前 12 カ月以内に性器ヘルペスを 4 回以上再発した被験者と設定された。

用法・用量は、無作為化³⁾ 後、被験者に治験薬が配布され、初期症状出現時に被験者判断で、本薬 1000 mg BID 又はプラセボを 2 回（初回の服用は、再発の初期症状出現後 6 時間以内と設定され、24 時間以内に 2 回分服用することと設定された⁸⁾）、経口投与することと設定された。

無作為化された 519 例（本薬 1000 mg BID 群 259 例、プラセボ群 260 例）のうち、治験薬が投与された 329 例（本薬 1000 mg BID 群 163 例、プラセボ群 166 例）が安全性解析集団であり、ITT 集団であった。ITT 集団のうち、治験担当医師により、観察期間を通して丘疹より進行しなかったと判断された被験者を除く 270 例（本薬 1000 mg BID 群 125 例、プラセボ群 145 例）が mITT 集団であり、mITT 集団が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である mITT 集団における単純疱疹（性器ヘルペス）の全ての病変部位が治癒するまでの時間について、本薬 1000 mg BID 群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本薬の優越性が検証された（表 7、図 6）。

⁷⁾ 本薬 1500 mg QD 群の 1 例で治験終了 3 日後に交通事故に遭遇し、同日に死亡したが、治験薬との因果関係は否定された。

⁸⁾ 本薬 1000 mg BID 群において、2 回目の服用が初回服用後 6 時間未満であった被験者は 1.2% (2/163 例)、初回服用後 18 時間超であった被験者は 3.1% (5/163 例) であった。

表 7 単純疱疹（性器ヘルペス）の全ての病変部位が治癒するまでの時間（mITT 集団）

	本薬 1000 mg BID 群 (125 例)	プラセボ群 (145 例)
単純疱疹の全ての病変部位が治癒するまでの時間 中央値（日）[95%信頼区間] ^{a)}	4.3 [3.9, 5.0]	6.1 [5.0, 7.0]
ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}	1.64 [1.23, 2.19]	
p 値 ^{b)}	< 0.001	

a) Brookmeyer and Crowley 法に基づき算出（1982, Biometrics 38:29-41）

b) 有意水準両側 5%、投与群、施設及び性別を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

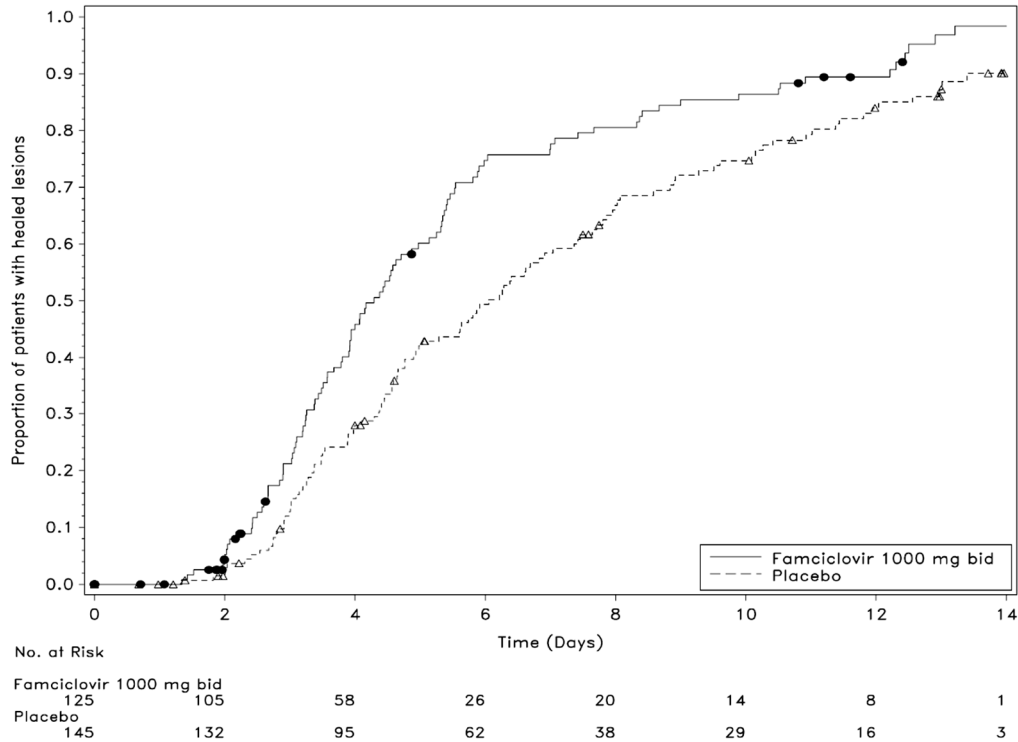


図 6 単純疱疹（性器ヘルペス）の全ての病変部位が治癒するまでの時間に係る累積イベント発生率のプロット図（Kaplan-Meier 推定値）（mITT 集団）

安全性について、有害事象は、本薬 1000 mg BID 群 26.4%（43/163 例）及びプラセボ群 24.1%（40/166 例）に認められ、副作用⁶⁾は、本薬 1000 mg BID 群 12.9%（21/163 例）及びプラセボ群 9.0%（15/166 例）に認められた。いずれかの群で発現割合が 1%以上の有害事象及び副作用は表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で発現割合が 1%以上の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副作用	
	本薬 1000 mg BID 群 (163 例)	プラセボ群 (166 例)	本薬 1000 mg BID 群 (163 例)	プラセボ群 (166 例)
全体	43 (26.4)	40 (24.1)	21 (12.9)	15 (9.0)
頭痛	22 (13.5)	9 (5.4)	13 (8.0)	3 (1.8)
下痢	8 (4.9)	2 (1.2)	4 (2.5)	2 (1.2)
悪心	4 (2.5)	6 (3.6)	3 (1.8)	5 (3.0)
不眠症	3 (1.8)	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.2)
月経困難症	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0
咽喉頭疼痛	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0
背部痛	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0
不安	2 (1.2)	0	0	0
口内乾燥	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0
動悸	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0
胃不快感	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.2)	0
嘔吐	2 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
上腹部痛	1 (0.6)	4 (2.4)	1 (0.6)	4 (2.4)
浮動性めまい	0	4 (2.4)	0	3 (1.8)
腹痛	0	2 (1.2)	0	0
真菌感染	0	2 (1.2)	0	0
上咽頭炎	0	2 (1.2)	0	0

例数 (%)

死亡、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、再発性の単純疱疹（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）に対する本剤 1000 mg 2 回投与レジメンの有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.1.1 国内第Ⅲ相試験（M521101-02 試験）の試験デザインについて

申請者は、国内第Ⅲ相試験（M521101-02 試験）の対象患者の選択基準について、以下のように説明している。

患者の安全性への配慮及び十分な判断能力を持つ患者を選択するために年齢に関する基準を設定し、再発性の単純疱疹の初期症状発現時に自らの判断により適切に治験薬の服用が可能な患者を選択するため、再発回数及び初期症状を正確に判断できると治験担当医師が認めた患者に関する基準を設定した。また、過去に単純疱疹を罹患したことを確認するため、ウイルス抗体検査にて HSV 陽性であることを条件と規定した。

＜選択基準＞

- ・ 20 歳以上 80 歳未満
- ・ 再発性の口唇ヘルペス又は再発性の性器ヘルペスどちらか同じ病型を直近 1 年間に 3 回以上再発した患者
- ・ 初期症状を正確に判断できると治験担当医師が認めた患者
- ・ 治験登録時のウイルス抗体検査にて HSV 陽性の患者

申請者は、国内第Ⅲ相試験（M521101-02 試験）において、用法・用量として、あらかじめ被験者に治験薬を配布しておき、単純疱疹（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）の初期症状を基に被験者判断で、治験薬を服用することと設定した理由について、以下のように説明している。

再発性の単純疱疹では、皮膚症状が発現する前に、そう痒、違和感及びヒリヒリ感等の初期症状が発現する。この初期症状が発現している期間に抗ヘルペスウイルス薬を服用できれば、初期段階のHSV増殖を抑制し、皮疹の進行抑制、治癒までの日数の短縮が期待されたと考えた（日本臨床 64巻 増刊号3 2006；306-10）。また、再発性の単純疱疹患者に対するアンケート調査では、多くの患者が再発時の初期症状を自覚していると回答しており、医師アンケートでも同様に、多くの患者が再発時の初期症状を正確に認識していると医師が判断していた（臨床医薬 29巻 2号 2013; 137-49）。以上より、早期に本剤を投与し、早期に治癒に至ることが期待できることから、初期症状を基に被験者判断で、治験薬を服用する用法・用量を設定した。

申請者は、性器ヘルペス及び口唇ヘルペスを本試験の対象として評価可能と考えた理由について、以下のように説明している。

本試験の用法・用量として、口唇ヘルペス及び性器ヘルペスの両病型に対する有効性が期待できる本剤 1000 mg 2 回投与と設定した（6.R.1 項参照）。また、両病型の臨床経過は同様であり、一般的に、そう痒、違和感、ヒリヒリ感等の初期症状から、紅斑、丘疹、水疱、潰瘍へと進行し、痂皮・上皮化して治癒に至ることから、同一のエンドポイントを設定し、本剤の有効性を評価することは可能と考えた。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床的位置付けを踏まえれば、あらかじめ被験者に治験薬を配布しておき、単純疱疹の初期症状に基づき被験者判断で治験薬を服用するレジメンを設定したこと、また、再発性の単純疱疹の初期症状発現時に自らの判断により適切に治験薬の服用が可能な被験者を選択するための選択基準を設定したことは適切であったと考える。

また、性器ヘルペス及び口唇ヘルペスを一つの臨床試験において評価する計画としたことについて、口唇ヘルペス又は性器ヘルペスの原因となる主なウイルス型（それぞれ HSV-1 又は HSV-2）に対する本剤の抗ウイルス活性は同程度であることが確認されていること〔ファムビル錠 250 mg 審査報告書（平成 20 年 2 月 12 日付け）〕も踏まえれば、理解できる。

7.R.1.2 有効性について

申請者は、本剤の再発性の単純疱疹（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）に対する本剤 1000 mg 2 回投与の有効性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（M521101-02 試験）の有効性解析対象である mITT 集団における主な背景因子は表 9 のとおりであり、投与群間で大きな偏りは認められなかった。国内第Ⅲ相試験（M521101-02 試験）の主要評価項目及び副次評価項目の成績は表 10 のとおりであり、主要評価項目である mITT 集団における単純疱疹の全ての病変部位が治癒するまでの時間について、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

投与群、病型、年齢、性別、体重、登録前 1 年間の単純疱疹再発回数及び初期症状から治験薬服用までの時間を説明変数とした Cox 比例ハザードモデルの結果、投与群に関する調整されたハザード比及びその 95%信頼区間は 1.35 [1.10, 1.67] であり、表 3 の結果と同様の傾向が認められた。また、副次評価項目である単純疱疹の病変部位のウイルスが消失するまでの時間及び単純疱疹の全ての病変部位が完全

痂皮化するまでの時間について、プラセボ群と比較して本剤群で短縮する傾向が認められた。

表 9 被験者背景 (mITT 集団)

背景因子		本剤群 (185 例)	プラセボ群 (188 例)
年齢	65 歳未満	175 (94.6)	178 (94.7)
	65 歳以上	10 (5.4)	10 (5.3)
性別	男性	62 (33.5)	73 (38.8)
	女性	123 (66.5)	115 (61.2)
体重	60kg 未満	113 (61.1)	105 (55.9)
	60kg 以上	72 (38.9)	83 (44.1)
登録前 1 年間の単純疱疹再発回数	6 回以下	166 (89.7)	174 (92.6)
	7 回以上	19 (10.3)	14 (7.4)

例数 (%)

表 10 国内第Ⅲ相試験 (M521101-02 試験) における有効性 (mITT 集団)

		本剤群	プラセボ群
単純疱疹の全ての病変部位が治癒するまでの時間	mITT 集団	185 例	188 例
	中央値 (日) [95%信頼区間 (%)] ^{a)}	4.7 [4.2, 5.0]	5.7 [5.2, 6.0]
単純疱疹の病変部位のウイルスが消失するまでの時間	mITT のうちウイルス学的検査陽性例	85 例	105 例
	中央値 (日) [95%信頼区間 (%)] ^{a)}	3.3 [2.7, 4.0]	3.8 [3.1, 4.1]
単純疱疹の全ての病変部位が完全痂皮化するまでの時間	mITT 集団	185 例	188 例
	中央値 (日) [95%信頼区間 (%)] ^{a)}	4.0 [3.6, 4.4]	4.8 [4.3, 5.1]

a) Brookmeyer and Crowley 法に基づき算出 (1982, Biometrics 38:29-41)

病型、性別、年齢、再発又は初期症状発現から治験薬服用までの時間別の単純疱疹の全ての病変部位が治癒するまでの時間は表 11 のとおりであった。

表 11 第Ⅲ相試験 (M521101-02 試験) における単純疱疹の全ての病変部位が治癒するまでの時間 (部分集団解析)

		本剤群		プラセボ群		ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}
		例数	中央値 (日) [95%信頼区間] ^{a)}	例数	中央値 (日) [95%信頼区間] ^{a)}	
病型	口唇ヘルペス	130	5.1 [4.7, 5.5]	133	5.8 [5.1, 6.1]	1.14 [0.89, 1.45]
	性器ヘルペス	55	3.6 [3.3, 4.3]	55	5.7 [4.8, 6.2]	1.93 [1.30, 2.86]
性別	男性	62	4.6 [4.0, 5.4]	73	5.6 [4.8, 6.5]	1.70 [1.18, 2.45]
	女性	123	4.7 [4.2, 5.2]	115	5.9 [5.2, 6.1]	1.16 [0.90, 1.51]
年齢	40 歳以下	107	4.9 [4.2, 5.5]	103	6.0 [5.3, 6.7]	1.22 [0.92, 1.62]
	41 歳以上	78	4.5 [4.0, 5.0]	85	5.5 [4.9, 6.0]	1.48 [1.08, 2.02]
再発回数	4 回以下	123	4.5 [4.0, 5.0]	129	5.5 [4.9, 6.1]	1.31 [1.01, 1.69]
	5 回以上	62	5.0 [4.3, 5.5]	59	6.0 [5.3, 6.7]	1.37 [0.95, 1.98]
初期症状発現から治験薬服用までの時間	2 時間以内	68	4.9 [4.4, 5.4]	63	5.6 [4.9, 6.2]	1.05 [0.74, 1.50]
	2 時間超	117	4.4 [4.0, 5.0]	125	5.7 [5.1, 6.1]	1.47 [1.13, 1.91]

a) Brookmeyer and Crowley method に基づき算出 (1982, Biometrics 38:29-41)

b) 投与群及び病型 (口唇ヘルペス、性器ヘルペス。ただし、病型別部分集団解析を除く) を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

また、観察期間を通して紅斑・丘疹以外の皮疹を認めない単純疱疹の再発又は初期症状のみで皮疹がないと治験担当医師が判断した被験者 (以下、「Aborted lesion 症例」) を含む ITT 集団における単純疱

疹の全ての病変部位が治癒するまでの時間は表 12、図 7 及び図 8 のとおりであった。Aborted lesion 症例の治験薬服用後初回来院日（病変部位観察時）を治癒日とした場合又は観察期間終了時（治験薬服用日から 24 日後）で打ち切りとした場合のいずれの場合においても、単純疱疹の全ての病変部位が治癒するまでの時間はプラセボ群と比較して本剤群では短縮する傾向が認められた。なお、Aborted lesion 症例は本剤群で 29.7%（78/263 例）、プラセボ群で 29.9%（80/268 例）であり、投与群間で大きな偏りは認められなかった。

表 12 単純疱疹の全ての病変部位が治癒するまでの時間（ITT 集団）

中央値（日） [95%信頼区間] a)	Aborted lesion の取扱い			
	治験薬服用後初回来院日で治癒と判定		観察期間終了時（治験薬服用日から 24 日後）で打ち切り	
	本剤群（263 例）	プラセボ群（268 例）	本剤群（263 例）	プラセボ群（268 例）
	3.6 [3.1, 4.0]	4.4 [3.8, 4.9]	6.0 [5.4, 6.7]	7.2 [6.5, 8.0]

a) Brookmeyer and Crowley method に基づき算出（1982, Biometrics 38:29-41）

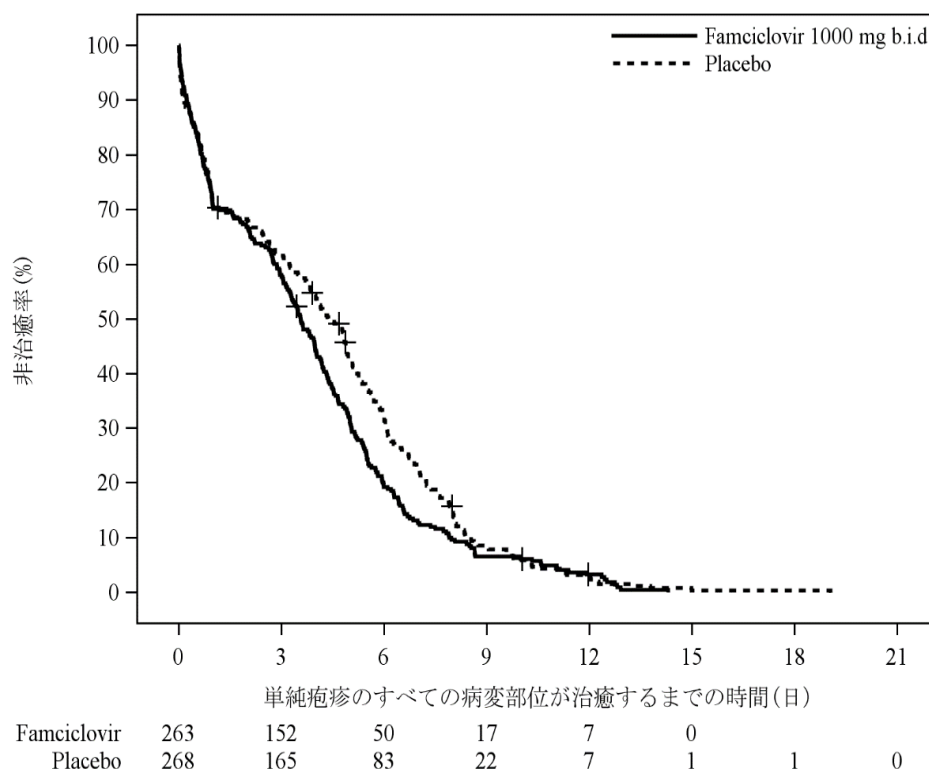


図 7 単純疱疹の全ての病変部位が治癒するまでの時間に係るプロット図（Kaplan-Meier 推定値）
（Aborted lesion 症例は治験薬服用後初回来院日（病変部位観察時）を治癒日とした場合、ITT 集団）

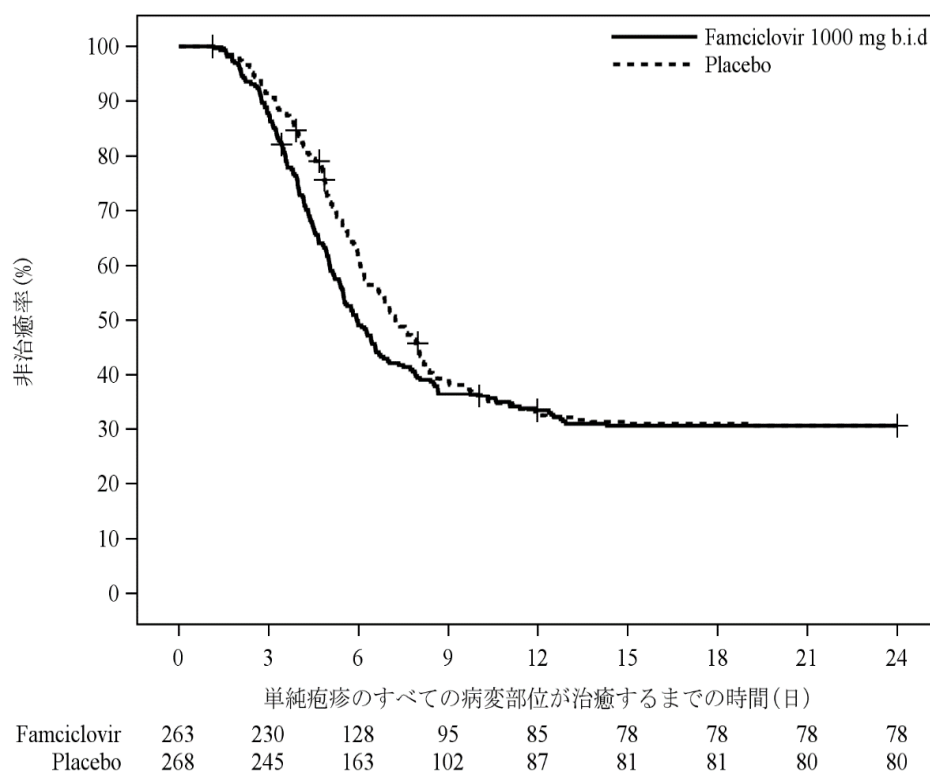


図8 単純疱疹の全ての病変部位が治癒するまでの時間に係るプロット図 (Kaplan-Meier 推定値)
(Aborted lesion 症例は観察期間終了時 (治験薬投与 24 日後) で打ち切りとした場合、ITT 集団)

なお、再発性の口唇ヘルペス患者を対象とした海外臨床試験 (FAM810A 2403 試験) 及び再発性の性器ヘルペス患者を対象とした海外臨床試験 (FAM810A 2402 試験) において、プラセボに対する本薬の優越性は検証されており (表 5 及び表 7)、いずれの試験においても、国内第Ⅲ相試験 (M521101-02 試験) と同様の結果であった。

以上の結果から、再発性の単純疱疹 (口唇ヘルペス又は性器ヘルペス) に対する本剤 1000 mg 2 回投与レジメンの有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験 (M521101-02 試験) において、主要評価項目とされた単純疱疹 (口唇ヘルペス又は性器ヘルペス) の全ての病変部位が治癒するまでの時間について、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証され、また、補足的解析の結果、副次評価項目の結果及び部分集団解析結果において主要な解析結果を支持する結果が得られており、再発性の単純疱疹 (口唇ヘルペス又は性器ヘルペス) に対する本剤 1000 mg 2 回投与レジメンの有効性は示されたと判断した。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、再発性の単純疱疹 (口唇ヘルペス又は性器ヘルペス) に対する本剤 1000 mg 2 回投与レジメンの安全性は許容可能であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.2.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（M521101-02 試験）における安全性の概要は表 13 のとおりであった。重篤な有害事象及び死亡は認められず、本剤の投与中止に至った有害事象は本剤群で 1 例（動悸）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

表 13 国内第Ⅲ相試験（M521101-02 試験）における安全性の概要（安全性解析対象集団）

	本剤群 (263 例)	プラセボ群 (268 例)
有害事象	50 (19.0)	31 (11.6)
副作用 ^{a)}	14 (5.3)	4 (1.5)
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	0
中止に至った有害事象	1 (0.4)	0

例数 (%)

a) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（M521101-02 試験）において認められた有害事象の発現状況を踏まえると、本剤の既承認の用法・用量の安全性プロファイルと比較して、申請用法・用量における新たな懸念は示唆されておらず、既承認用法・用量に対して注意喚起されている、精神神経症状、重篤な皮膚障害、急性腎障害、横紋筋融解症、ショック・アナフィラキシー等について引き続き注意喚起を行うことで、本剤の安全性については許容可能であると判断した。

7.R.2.2 腎機能障害を有する患者における安全性について

申請者は、腎機能障害を有する患者における安全性について以下のように説明している。

Ccr 値が 60 mL/min 以上（無作為化時）の被験者を対象とした国内第Ⅲ相試験（M521101-02 試験）において、その後の定期来院時の検査で Ccr 値が 60 mL/min 未満になった被験者（本剤群 3 例、プラセボ群 1 例）で有害事象は認められなかったが、評価例数が少ないため本結果を元に腎機能障害を有する患者に対する安全性を結論づけることは困難と考える。

既承認効能・効果又は用法・用量の国内における製造販売後に得られた情報は次のとおりであった。帯状疱疹患者を対象として、腎機能障害を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした特定使用成績調査を実施した（2009 年 12 月～2011 年 11 月）。調査票が収集された 53 例において、添付文書の記載に従い腎機能の程度に応じて用法・用量が調整されていることが確認され、いずれの患者でも副作用は認められなかった。また、帯状疱疹患者を対象として本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした使用成績調査を実施した（2008 年 11 月～2010 年 8 月）。安全性解析対象例 3,248 例のうち、Ccr が算出された症例は 318 例であり、Ccr が 60 mL/min 未満の症例は 51 例であった。そのうち、副作用は Ccr 40 mL/min 以上 60 mL/min 未満の症例 3 例に認められ、内訳は浮動性めまい、紅斑、血中尿素増加であった。既承認用法・用量について、単純疱疹（性器ヘルペス又はカポジ水痘様発疹症）の患者を対象とした特定使用成績調査を実施したが（2013 年 6 月～2015 年 2 月）、腎機能低下患者（腎疾患合併者、Ccr が 40 mL/min 未満又は透析施行者）に関する情報は収集されなかった。本剤の既承認効能・効果又は用法・用量について、添付文書に記載されている腎機能に応じた減量の目安に従って本剤が使

用されることで、腎機能障害を有する患者における新たな安全性の懸念は生じていないと考える。

海外における本剤の製造販売後の安全性情報について、最新の PSUR（調査期間：2016 年 1 月 1 日～2016 年 12 月 31 日、Addendum 2017 年 1 月 1 日～2017 年 6 月 30 日）では、腎機能障害患者における懸念についての記載はなく、海外においても、本邦と同様に腎機能障害に応じた減量基準に従って本剤が投与されることで、特段の安全性の懸念は生じていないと考える。

本薬は主として腎臓から排泄されるため、腎機能が低下している場合には、本薬の高い血漿中濃度が持続し、腎機能が低下していない患者に比べて有害事象の発現リスクが増加する可能性は否定できないため、既承認の用法・用量と同様に、患者の腎機能の程度に応じた用法・用量の調整が必要と考える（6.R.2 項参照）。

機構は、以下のように考える。

腎機能障害を有する患者においては、既承認の用法・用量の調整法において、特段の問題は認められておらず、Ccr 値が 60 mL/min 以上の被験者を対象とした国内第Ⅲ相試験（M521101-02 試験）において、プラセボに対する本剤の優越性が検証されており、安全性に特段の問題は認められなかったことから、海外試験成績に基づく推定曝露量に基づき、本邦においても腎機能に応じて用量調整することは可能である（6.R.2 項参照）。なお、臨床試験において腎機能に応じた申請用法・用量に係る用量調整が行われた経験はないことから、腎機能障害患者における安全性について、製造販売後に新たな情報が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、申請用法・用量の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

再発性の単純疱疹患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（M521101-02 試験）において、主要評価項目とされた単純疱疹（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）の全ての病変部位が治癒するまでの時間について、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

国内第Ⅲ相試験（M521101-02 試験）では、直近の 1 年間に単純疱疹（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）が 3 回以上再発し、かつ、再発の初期症状を正確に判断できると治験担当医師が認めた患者を対象とし、治験薬が服用された約 70%（373/531 例）で単純疱疹の再発が認められ、定義上は Aborted lesion 症例に分類された残り約 30%（158/531 例）のうち 55.1%（87/158 例）で紅斑・丘疹を認めたため、少なくとも 86.6%（460/531 例）の被験者は初期症状を適切に判断できていたと考える。再発性の単純疱疹患者に対するアンケート調査では、初期症状を自覚できる患者のうち、自覚してから 24 時間以内に受診した患者は約 40%であり、早期に治療を開始することができていない患者の存在が示唆され（臨床医薬 29 巻 2 号 2013 ; 137-49）、このような患者に対して、本剤をあらかじめ処方することで、初期症状の発現後速やかに治療を開始する機会の提供が可能となると考える。また、単純疱疹に対する本剤の既承認の用法・用量は 1 日 3 回 5 日間投与であるが、申請用法・用量では、2 回のみでの投与で完結するため、利便性の向上に貢献できると考える。

機構は、以下のように考える。

7.R.1 項及び 7.R.2 項における検討を踏まえ、医師により、腎機能障害を有する患者に対する適切な用量調整がなされ、初期症状を的確に自覚できる患者であることが確認された上で本剤が処方される前提

において、申請用法・用量は、単純疱疹（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）患者に対する新たな治療選択肢の一つとなり得る。

7.R.4 効能・効果及び用法・用量について

機構は、7.R.1 項及び 7.R.2 項の検討から、効能・効果として「単純疱疹」、用法・用量として「再発性の単純疱疹（口唇ヘルペス及び性器ヘルペス）に対してファムシクロビルとして 1 回 1000 mg を 2 回経口投与」と設定することは可能と考える。ただし、申請用法・用量の「再発型単純疱疹の 1 日治療」については、定義が明確でないこと等を踏まえて、適切に記載を整備する必要があると考える。なお、6.R.2 項及び 7.R.2.2 項の検討を踏まえ、腎機能障害を有する患者に対する安全性について、製造販売後に新たな情報が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。また、以下の検討を踏まえ、本剤の服用を開始する時期及び服用間隔について、適切に添付文書に記載する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

服用のタイミングについて

申請者は、国内第Ⅲ相試験（M521101-02 試験）において、本剤の初回の服用は初期症状出現後 6 時間以内、2 回目の服用は初回服用後 12 時間後（許容範囲として 6～18 時間後）と設定した理由について、以下のように説明している。

再発性の性器ヘルペスに対しては、初期症状発現後 6 時間以内に抗ウイルス薬を投与することにより皮疹の発現が抑制されとの報告（Sex Transm Infect 2002; 78: 435-9）がある。再発性の口唇ヘルペスに対して投与時期が有効性に与える影響についての報告はないが、初期症状発現後速やかに抗ウイルス薬を投与することにより、再発型性器ヘルペスと同様に皮疹の発現あるいは重症化を防ぐことが期待できると考えられている（Harrison's principles of internal medicine. 19th. McGraw-Hill Education; 2015. 1175-83 等）。海外臨床試験（FAM810A 2403 及び FAM810A 2402 試験）成績から両病型の病態の進行速度に差はないと考え、本治験における治験薬服用のタイミングは、いずれの病型についても初期症状発現後 6 時間以内とすることが適切と判断した。服用間隔については、海外においてアシクロビルの 1 日投与レジメンの有効性が示された臨床試験と同じ 12 時間と設定した。

また、申請者は、初期症状発現後 6 時間後を超えて本剤が服用された場合の有効性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（M521101-02 試験）では初期症状発現後 6 時間を超えて治験薬を服用した被験者は認められなかった。海外臨床試験（FAM810A2403 試験又は FAM810A2402 試験）において、初期症状発現後 6 時間を超えて本剤を服用した被験者は、それぞれ 1 例又は 4 例と非常に少なかったため、有効性について評価は困難と考える。HSV の活性化がピークに達するのは皮疹発現から約 24 時間との報告があり（N Engl J Med. 1977 Jul 14; 297(2): 69-75）、ウイルス学的に完全な活性化に至るまでの間であれば、本申請用法・用量の投与対象となり得ると考えられ、申請用法・用量の適切な服用開始時期及び症状は「初期症状発現時」であり、初期症状発現後 6 時間以内に服用することが望ましいと考えることから、添付文書にその旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のとおり考える。

本剤の初回の服用が初期症状発現後 6 時間を経過した後となった場合の有効性については、不明である。国内第Ⅲ相試験（M521101-02 試験）において、本剤の初回の服用は初期症状出現後 6 時間以内、2 回目の服用は初回服用後 12 時間後（許容範囲として 6～18 時間後）と設定されていたこと及び本剤は初期症状発現時に初回の服用を行う必要があることを添付文書において注意喚起を行う必要がある。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の調査として、以下のよう計画している。

本申請用法・用量は、再発性の単純疱疹患者に薬剤を処方しておき、患者判断で本剤を服用する治療方法である。製造販売後は、腎機能障害者を含む幅広い患者層に使用されることから、使用実態下における本申請用法・用量における安全性は、重要な不足情報である。したがって、本剤の使用実態の把握及び使用実態下での安全性の検討を目的として、特定使用成績調査の実施を計画している。

<特定使用成績調査>

- ・ 調査目的：使用実態下における安全性に関する情報収集
- ・ 調査例数：500 例
- ・ 観察期間：本剤服用開始日から治癒後最初に来院した日まで。
- ・ 実施期間：3 年間

機構は、7.R.1 項及び 7.R.2 項における検討を踏まえ、製造販売後調査等を立案すべき有効性又は安全性の懸念事項はないことから、追加の安全性監視活動の実施は不要と判断した。ただし、6.R.2 項及び 7.R.2 項における検討を踏まえ、腎機能障害を有する患者における本剤の安全性について、通常の安全性監視活動において新たな情報が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で協議する。

7.R.6 製造販売後の適正使用について

申請者は、申請用法・用量における本剤の適正使用について、以下のよう説明している。

(1) 初期症状を正確に認識できる患者について

初期症状を正確に認識できる患者は、発疹が出る前の違和感、ヒリヒリ感、そう痒等の初期症状を過去に経験しており、単純疱疹の再発の初期症状として判断できる患者が該当すると考える。国内第Ⅲ相試験（M521101-02 試験）では、直近の 1 年間に単純疱疹（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）の同じ病型が 3 回以上再発し、かつ、再発の初期症状を正確に判断できると治験担当医師が認めた被験者により自己判断に基づく治験薬服用が行われた。治験薬が服用された約 70%（373/531 例）で単純疱疹の再発が認められ、Aborted lesion 症例に分類された残り約 30%（158/531 例）のうち 55.1%（87/158 例）で紅斑・丘疹を認めたため、少なくとも 86.6%（460/531 例）の被験者は初期症状を適切に判断できていたと考える。以上より、初期症状を過去に経験しており、単純疱疹の再発の初期症状として判断できる患者について、医師が問診にて確認することで、初期症状を正確に認識できる患者を判断可能と考える。

(2) 1回の診察あたりの処方回数について

本申請用法・用量の対象患者は、年に複数回再発が認められる単純疱疹患者であるが、申請用法・用量を複数回分まとめて処方した場合、処方回数が多いほど、処方された全ての薬剤を服用するまでに長期間を要する。そのため、処方時に想定し得ない患者背景の変化（腎機能の低下、妊娠又は授乳等）や、薬剤の使用期限切れのリスクが高まると考える。また、患者の薬剤紛失や服薬コンプライアンス低下のリスクが高まることも否定できない。したがって、1人の患者に対する1回の診察あたりの処方は、次回再発用の1回分にとどめることが適切と考える。

(3) 本剤が処方されてから服用されるまでに腎機能が低下し、本剤の減量が必要になる可能性について

国内第Ⅲ相試験（M521101-02 試験）において、無作為化時は Ccr が 60 mL/min 以上であったが、その後の定期来院時の検査で Ccr 60 mL/min 未満になった被験者が認められた。また、加齢に伴って Ccr 値は低下することが知られており、再発性の単純疱疹患者には高齢の患者も認められるとの報告がある（臨床医薬 29 巻 2 号 2013; 151-60）ことを踏まえると、本申請用法・用量では、本剤が処方されてから服用されるまでに時間が空くため、処方から服用までの間に腎機能が低下し、本剤の減量が必要となる可能性は否定できない。従って、患者が腎機能障害に関連する症状（むくみ、尿の異常等）を感じたり、他の医療機関等から腎機能の低下・透析の必要性を示唆する診断を受ける等の腎機能の低下が認められた場合、既に処方されている薬剤は服用せずに、医療機関を受診するよう注意を促すため、医療関係者及び患者向けの適正使用推進資材を提供する。

(4) 使用期限が切れた本剤が服用されないための方策について

薬剤の交付時に使用期限を書き込むことができるブリスターカード（PTP シートを挟み込む形状のもの）を提供し、ブリスターカードへの使用期限の記入を促すと共に、使用期限を過ぎた薬剤は服用しないよう医療関係者向け及び患者向けの適正使用推進資材を提供する。

機構は以下のとおり考える。

本剤の適正使用にあたっては、申請用法・用量の投与対象となる患者であることが適切に判断されることが重要である。国内第Ⅲ相試験（M521101-02 試験）において、直近の1年間に単純疱疹（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）の同じ病型が3回以上再発し、かつ、再発の初期症状を正確に判断できると治験担当医師が認めた被験者により自己判断に基づく治験薬服用が行われたことを踏まえれば、当該試験の設定を踏まえて、注意喚起を設定することが適切である。

腎機能障害を有する患者においては、腎機能に応じた用量調整が必要であるが、本剤が処方されてから服用されるまでに腎機能が低下する可能性があり、通常、腎機能低下の徴候を患者自身が早期に自覚することは困難であることから、医師が、単純疱疹の再発頻度及び腎機能の状態等の患者の状態を勘案し、本剤の処方時に、服用時の適切な用量が選択可能な場合にのみ申請用法・用量について処方される必要がある。また、腎機能に応じた用量調整が必要なこと等を勘案すると、1人の患者に対する1回の診察あたりの処方は、申請用法・用量を複数回まとめて処方するのではなく、次回再発用の1回分と規定することが必要である。

以上の点について、添付文書において適切に注意喚起を行った上で、適正使用を推進するための資材等により情報提供することが重要である。

以上の機構の判断については、専門協議で協議する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、ファムシクロビルとして 1 回 1000 mg の 2 回投与レジメンの再発性の単純疱疹（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、単純疱疹（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）患者に対する新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

以上

審査報告 (2)

平成 31 年 1 月 9 日

申請品目

[販 売 名] ファムビル錠 250 mg
[一 般 名] ファムシクロビル
[申 請 者] 旭化成ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 2 月 27 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点 (「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 臨床的位置付けについて」及び「7.R.4 効能・効果及び用法・用量について」) に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 製造販売後の検討事項について

専門協議では、審査報告 (1) の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断について、支持する旨の意見の他、以下のような意見が出された。

- ・ 申請者が、本剤の使用実態の把握及び使用実態下での安全性の検討を目的として、特定使用成績調査の実施を計画していることについては、特に問題ないとする。
- ・ 腎機能障害患者における懸念を考えると特定使用成績調査は必須とする。
- ・ 製造販売後調査の一環で適正使用向上に役立つ情報も収集することが望ましい。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、以下のような検討を行った。

腎機能障害を有する患者における安全性について、既承認の用法・用量を含むこれまでに得られている安全性情報及び本剤の適正使用を推進するために計画されている方策を踏まえれば、本剤の安全性及び適正使用について、直ちに問題となる可能性は低いとする。しかしながら、副作用に関する情報や適正使用に係る情報を積極的に収集することには一定の意義があるとも考えることから、製造販売後調査において、腎機能障害を有する患者における安全性を含めた本剤の安全性及び本剤の適正使用について、追加の安全性監視活動として情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療機関に情報提供する等適切に対応する必要があるとする。

以上の点について申請者に指示したところ、申請者は了承した。

1.2 製造販売後の適正使用について

専門協議では、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の適正使用について」に関する機構の判断は、専門委員から支持され、追加で以下のような意見が出された。

- ・ 陰部の細菌感染症等の別疾患を自己判断でヘルペスと考える患者がいる可能性があることから、再発時にヘルペスの皮疹等の臨床症状を医師によって確認できている患者への本剤の処方が望ましい。

機構は、単純疱疹（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）の同じ病型の再発を繰り返す患者であることを臨床症状に基づき確認すること、再発頻度が年間 3 回以上の患者であることを確認すること、1 回の診察あたり次回再発の 1 回分の処方に留めること等を添付文書において注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、以下の点について検討すべきと考える。

- ・ 本剤の適正使用に係る患者の理解度
- ・ 本剤の適正使用の状況
- ・ 本剤の副作用発現状況（背景情報として腎機能に基づく用量調整の有無を含む）

機構は、以上の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に求めたところ、申請者は了解した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 14 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 15 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 14 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 精神神経症状（錯乱、幻覚、意識消失、痙攣、せん妄、脳症等） ・ 重篤な皮膚障害 ・ 急性腎障害 ・ 横紋筋融解症 ・ ショック、アナフィラキシー	・ 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群、血小板減少性紫斑病 ・ 精神神経症状（意識障害、妄想、てんかん発作、麻痺等） ・ 呼吸抑制、無呼吸 ・ 間質性肺炎 ・ 肝炎、肝機能障害、黄疸 ・ 急性膵炎	・ 使用実態下における再発性の単純疱疹（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）に対する適正使用に係る情報
有効性に関する検討事項		
・ 該当なし		

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・使用成績調査	・適正使用のための資材（患者向け資材）の作成及び配布

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新用量医薬品としての申請であることから、本申請で追加される用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

〔効能・効果〕

単純疱疹、帯状疱疹

(変更なし)

〔用法・用量〕（申請時より下線部追加、取消線部削除）

単純疱疹

通常、成人にはファムシクロビルとして1回 250 mg を1日3回経口投与する。また、再発型性の単純疱疹（口唇ヘルペス及び性器ヘルペス）の1日治療の場合は、通常、成人にはファムシクロビルとして1回 1000 mg を1日2回、1日間経口投与することもできる。

帯状疱疹

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

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under the curve	時間－濃度曲線下面積
BID	bis in die	1 日 2 回
Ccr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
HSV-1	Herpes simplex virus-1	単純ヘルペスウイルス 1 型
HSV-2	Herpes simplex virus-2	単純ヘルペスウイルス 2 型
PCV	Penciclovir	ペンシクロビル
ITT	Intent-to-treat	
QD	Quaque die	1 日 1 回
mITT	modified intent-to-treat	
本剤		ファムビル錠 250 mg
本薬		ファムシクロビル