ファムビル®錠250 mg

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

旭化成ファーマ株式会社

略号一覧

略号及び用語	省略していない表現／定義
ACV	Aciclovir：アシクロビル
AUC	Area under the curve：時間-濃度曲線下面積
Ccr	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CDC	米国疾病管理予防センター
C_{max}	Maximal plasma drug concentration：最高血漿中濃度
DNA	Deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
FCV	Famciclovir：ファムシクロビル
HSV	Herpes simplex virus：単純ヘルペスウイルス
ITT	Intention to treat
mITT	Modified intention to treat
PCV	Penciclovir：ペンシクロビル
QOL	Quality of life
SOC	System Organ Class：器官別大分類
VACV	Valaciclovir hydrochloride：バラシクロビル塩酸塩
WHO	世界保健機構

目次

頁
2.5 臨床に関する概括評価 6
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 再発型単純疱疹の臨床的・病態生理学的側面 6
2.5.1.1.1 再発型単純疱疹の病態 6
2.5.1.1.2 再発型単純疱疹の診断 7
2.5.1.1.3 再発型単純疱疹の治療 7
2.5.1.1.3.1 現在使用されている主な治療法 7
2.5.1.1.3.2 現在使用されている主な治療法に関する問題点 10
2.5.1.1.4 再発型単純疱疹の疫学に関する情報 11
2.5.1.2 本剤の薬理学的分類 13
2.5.1.3 本剤の試験を行ったことを支持する科学的背景 14
2.5.1.3.1 本剤の開発意義 14
2.5.1.3.2 本剤の試験を行った根拠 14
2.5.1.4 臨床開発計画 14
2.5.1.4.1 国内での開発計画 14
2.5.1.4.2 外国での開発計画 15
2.5.1.4.3 進行中及び計画中の臨床試験 15
2.5.1.4.4 臨床データパッケージ 15
2.5.1.4.4.1 外国臨床データの利用 16
2.5.1.5 規制当局によるガイダンス及び助言 17
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 18
2.5.2.1 市販予定製剤 18
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 18
2.5.3.1 薬物動態 18
2.5.3.1.1 健康成人を対象とした単回投与試験 18
2.5.3.1.2 健康成人を対象とした反復投与試験 18
2.5.3.1.3 内因性要因を考慮した薬物動態 18
2.5.3.2 臨床分離株の薬剤感受性 18
2.5.3.3 薬力学 19
2.5.4 有効性の概括評価 19
2.5.4.1 申請適応症の有効性評価に用いた臨床試験の概略 19
2.5.4.2 対象となった患者集団の特性 20
2.5.4.2.1 対象となった患者集団 20
2.5.4.2.2 試験対象集団と市販後投与対象集団との差異 20
2.5.4.3 試験デザイン 21
2.5.4.3.1 有効性の評価項目 21
2.5.4.3.1.1 主要評価項目 21
2.5.4.3.1.2 副次評価項目 21
2.5.4.3.2 対照群 21

2.5.4.4 有効性に関する試験の成績概要 21
2.5.4.4.1 主要評価項目 21
2.5.4.4.2 副次評価項目 22
2.5.4.5 部分集団解析 23
2.5.4.6 長期投与時の有効性及び耐薬性 24
2.5.4.7 観察された効果の臨床的意義 24
2.5.4.8 特別な患者集団における有効性 24
2.5.5 安全性の概括評価 24
2.5.5.1 本剤が属する薬理学的分類に特徴的な有害事象 24
2.5.5.2 特定の有害事象をモニタリングするための特別な方法 25
2.5.5.3 患者集団の特徴及び曝露の程度 25
2.5.5.3.1 対象となった患者集団の特徴 25
2.5.5.3.1.1 安全性データベース 25
2.5.5.3.1.2 患者集団の特徴 27
2.5.5.3.2 曝露の程度 27
2.5.5.4 比較的よくみられる重篤でない有害事象 28
2.5.5.5 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象 29
2.5.5.5.1 死亡 29
2.5.5.5.2 死亡以外の重篤な有害事象 29
2.5.5.5.3 その他の重要な有害事象 29
2.5.5.6 部分集団における有害事象発現割合の差異 30
2.5.5.7 投与量、投与方法、投与期間と有害事象との関連性 30
2.5.5.8 長期投与時の安全性 30
2.5.5.9 有害事象の予防、軽減、管理方法 30
2.5.5.10 過量投与、依存性、反跳現象及び乱用 32
2.5.5.10.1 過量投与 32
2.5.5.10.2 依存性、反跳現象及び乱用 32
2.5.5.11 市販後使用経験（2.7.4.6） 32
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 32
2.5.6.1 治療の背景 32
2.5.6.1.1 疾患又は症状（2.5.1.1.1 ） 32
2.5.6.1.2 現行の治療（2.5.1.1.3.1 ） 32
2.5.6.2 ベネフィット 33
2.5.6.2.1 主要なベネフィットの要約とその根拠 33
2.5.6.3 リスク 34
2.5.6.3.1 主要なリスクの要約とその根拠 34
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 36
2.5.6.4.1 ベネフィット・リスク評価の根拠及び臨床的判断 36
2.5.6.4.2 ベネフィット・リスク評価に関する申請者の結論 37
2.5.6.4.3 ベネフィット・リスク評価結果に重要となる添付文書及びリスク管理活動 37
2.5.6.5 補遺 37

2.5.7 参考文献 38

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 再発型単純疱疹の臨床的・病態生理学的側面

2.5.1.1.1 再発型単純疱疹の病態

再発型単純疱疹は、初感染後に神経節に潜伏した単純ヘルペスウイルス（以下、HSV）1型（HSV-1）又は2型（HSV-2）が、発熱、紫外線、疲労、性交等による刺激や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[1)]。HSVの型によって主な発症部位が異なり、HSV-1は顔面や口唇、HSV-2は下半身、特に性器に再発を繰り返す[2)]。

再発型単純疱疹では、そう痒、違和感、ヒリヒリ感等の前駆症状が認められ、その後、紅斑及び丘疹がみられる。前駆症状発現後、半日から2日目には水疱となり、その後、潰瘍へと進行し、痂皮・上皮化して治癒に至る[3)]（図 2.5-1）。通常、治癒に至るまでの期間は、再発型口唇ヘルペス及び再発型性器ヘルペスともに、1週間前後である[4)5)]。一方、HSVの活性は、水疱形成時がピークとなり、その後は低下する（図 2.5-2）。また、再発型口唇ヘルペスでは、皮疹発現から8時間後にHSVの増殖が活性化するという報告もある[6)]。

口唇ヘルペス患者では、局所刺激感や疼痛による肉体的苦痛や皮膚病変による美容面での精神的苦痛を感じていることが確認されている[7)]。また、再発型性器ヘルペス患者では、性活動の制限やパートナーへのHSV感染リスクに対する精神的苦痛を感じている[7)8)]。更に、両病型とも、再発回数が多いほどQuality of life（以下、QOL）が低下する傾向が認められ、年に5回以上再発する再発型口唇ヘルペス患者では、アトピー性皮膚炎患者や乾癬患者と同様、QOLは大きく低下している[7)]。

図 2.5-1 再発型単純疱疹患者（口唇ヘルペス）の臨床症状の推移[9)]

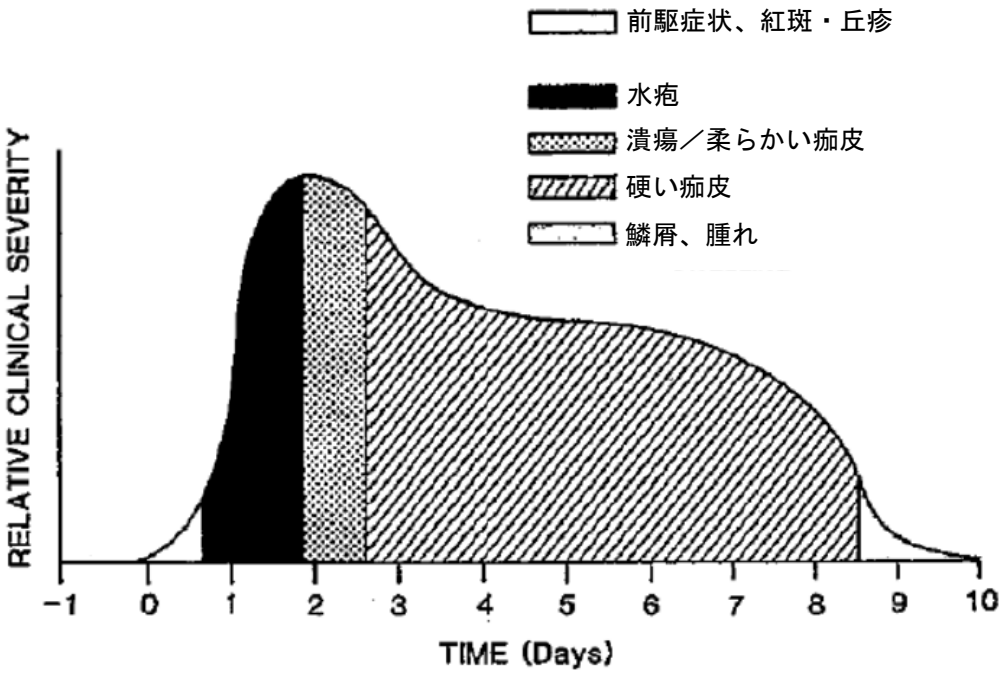
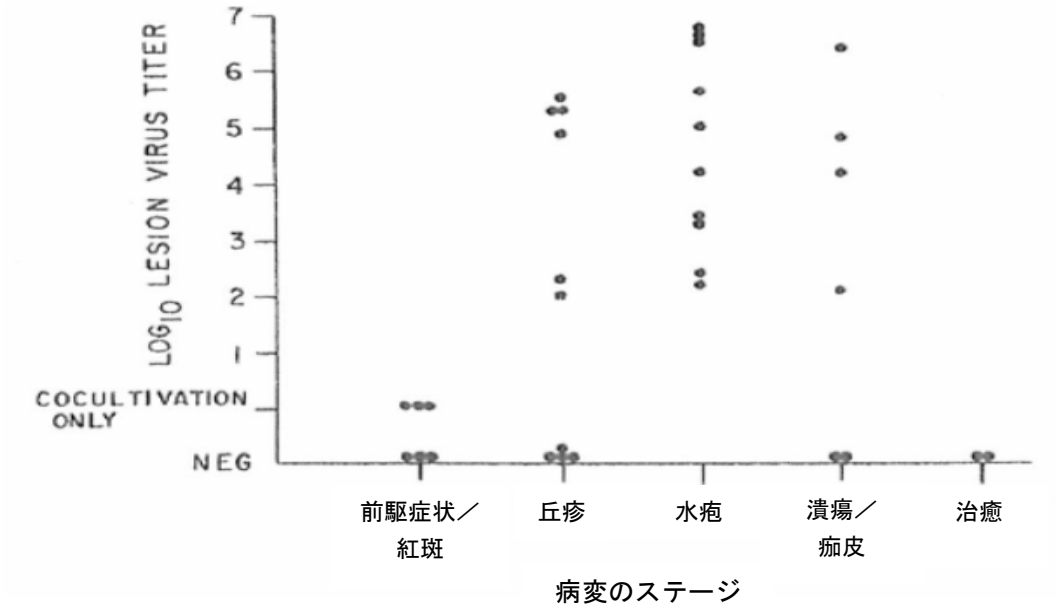


図 2.5-2 再発型口唇ヘルペス患者の病変部位のウイルス力価[3)]



2.5.1.1.2 再発型単純疱疹の診断

単純疱疹は、紅斑・丘疹、水疱・膿疱等の臨床症状とその経過、発症部位、病歴によって診断され、再発型単純疱疹も臨床症状及び病歴に基づいて診断される[10)11)12)]。

2.5.1.1.3 再発型単純疱疹の治療

2.5.1.1.3.1 現在使用されている主な治療法

初感染後に神経節に潜伏感染しているHSVを除去する治療法はない。

そのため、再発型単純疱疹の治療は、再活性化したHSVが、皮膚や粘膜の細胞内で増殖することを抑制し、皮膚や粘膜の病変を速やかに治癒させることが目的となる。

(1) 国内の治療法

再発型単純疱疹の治療の第一選択は経口抗ヘルペスウイルス薬の投与であるが、重症の患者では点滴静注を選択する[4)11)13)]。抗ヘルペスウイルス薬治療は、発病初期に近いほど効果が期待できることから、早期に治療を開始することが推奨されている[14)15)16)]。

軽症又は中等症の患者には、経口抗ヘルペスウイルス薬を5日間投与する（表 2.5-1）。軽症患者には外用抗ヘルペスウイルス薬も用いられることもあるが、病変局所に作用するのみで局所保護程度の効果しかないと言われている[4)]。また、おおむね年6回以上の頻度で再発する免疫機能が正常な性器ヘルペス患者には、バラシクロビル塩酸塩（以下、VACV）500 mgを1日1回毎日服用する再発抑制療法も用いられる[4)11)13)17)]。

表 2.5-1 国内における単純疱疹に対する経口抗ヘルペスウイルス薬の用法・用量[14)15)16)]

薬剤	用法・用量
ファムシクロビル錠	250 mg 1日3回5日間
アシクロビル錠	200 mg 1日5回5日間
バラシクロビル塩酸塩錠	500 mg 1日2回5日間（初発型性器ヘルペスは10日間まで） 500 mg 1日1回（再発抑制療法）

(2) 外国の治療法

外国では、病型ごとに治療法が推奨されており、再発型口唇ヘルペス及び再発型性器ヘルペスに対する治療の第一選択は、国内と同様、経口抗ヘルペスウイルス薬の投与である。また、どちらの病型も、下記のとおり早期短期治療が推奨されている。

1) 再発型口唇ヘルペス

再発型口唇ヘルペスの治療法に関するガイドラインは存在しない。Harrison's Principles of Internal Medicine 19th ed[18)]では、ファムシクロビル（以下、FCV）は前駆症状が発現した時点で1500 mgを単回又は750 mgを1日2回1日間、VACVは2000 mgを単回又は1日2回1日間投与することを推奨している。

FCVは米国の承認用法・用量が、VACVは米国及び英国の承認用法・用量が、それぞれ上記の早期短期治療である（表 2.5-2）。

表 2.5-2 米国及び英国の承認用法・用量

薬剤	国	病型	用法・用量
ファムシクロビル錠	米国	口唇ヘルペス	1500 mg 単回投与 口唇ヘルペスの徴候又は症状（ピリピリ感、そう痒、灼熱感、疼痛、病変など）が最初に出現した時点で投与を開始する。
		再発型性器ヘルペス	1000 mg 1 日 2 回 1 日間 再発の徴候又は症状（ピリピリ感、そう痒、灼熱感、疼痛、病変など）が最初に出現した時点で投与を開始する。 250 mg 1 日 2 回（再発抑制療法）
	英国	再発型性器ヘルペス	125 mg 1 日 2 回 5 日間 250 mg 1 日 2 回（再発抑制療法）
バラシクロビル塩酸塩錠	米国	口唇ヘルペス	2000 mg 1 日 2 回 1 日間（12 時間ごと） 口唇ヘルペスの症状（ピリピリ感、そう痒、灼熱感など）が最初に出現した時点で投与を開始する。
		再発型性器ヘルペス	500 mg 1 日 2 回 3 日間 再発の徴候又は症状が最初に出現した時点で投与を開始する。 1000 mg 1 日 1 回（再発抑制療法）
	英国	口唇ヘルペス	2000 mg 1 日 2 回 1 日間（12 時間ごと）
		性器ヘルペス	500 mg 1 日 2 回 3-5 日間 500 mg 1 日 1 回（再発抑制療法）

2) 再発型性器ヘルペス

再発型性器ヘルペスに対する治療ガイドラインは、世界保健機関（以下、WHO）[19]、米国疾病管理予防センター（以下、CDC）[20]及び欧州[21]で示されている（表 2.5-3）。WHO及びCDCのガイドラインでは、皮膚病変が出現後直ちに治療を開始するだけでなく、前駆症状が発現している期間から治療を開始すること（早期短期治療）を推奨しており、FCVの米国の承認用法・用量（表 2.5-2）も早期短期治療である。また、再発頻度の高い患者には、再発抑制療法も用いられている[19)20)21)]。FCV又はVACVの早期短期治療は臨床的に効果があり、皮膚病変の確認後に数日間投与する従来の治療法に比べて利便性があるとの報告もある[18]。

表 2.5-3 各種ガイドラインにおける再発型性器ヘルペスの治療方法（経口薬）

ガイドライン名	用法・用量
WHO Guideline 2016[19]	再発型性器ヘルペスの病変出現後24時間以内又は前駆症状が発現している期間内に治療を開始する。 成人/青年/妊婦 FCV：250 mgを1日2回5日間 ACV：400 mgを1日3回5日間 800 mgを1日2回5日間 800 mgを1日3回2日間 VACV：500 mgを1日2回3日間 HIV感染者/免疫機能不全患者 FCV：500 mgを1日2回5日間 ACV：400 mgを1日3回5日間 VACV：500 mgを1日2回5日間
	再発抑制療法 対象：再発頻度が4～6回/年以上、症状が重症又は苦痛を伴う患者。 成人/青年/妊婦 FCV：250 mgを1日2回 ACV：400 mgを1日2回 VACV：500 mgを1日1回 HIV感染者/免疫機能不全患者 FCV：500 mgを1日2回 ACV：400 mgを1日2回 VACV：500 mgを1日2回
CDC Guideline 2015[20]	再発型性器ヘルペスの病変出現後1日以内又は再発の前駆症状が発現している期間内に治療を開始する。 FCV：125 mgを1日2回5日間、1 gを1日2回1日間 500 mgを1回投与後250 mgを1日2回2日間 ACV：400 mgを1日3回5日間 800 mgを1日2回5日間 800 mgを1日3回2日間 VACV：500 mgを1日2回3日間、1 gを1日1回5日間
	再発抑制療法 FCV：250 mgを1日2回 ACV：400 mgを1日2回 VACV：500 mgを1日1回、1 gを1日1回
European Guideline 2010[21]	再発型性器ヘルペスの病変出現後24時間以内に治療を開始する。 FCV：125 mgを1日2回5日間、1 gを1日2回1日間 ACV：200 mgを1日5回5日間、400 mgを1日3回3～5日間 800 mgを1日3回2日間 VACV：500 mgを1日2回5日間、500 mgを1日2回3日間
	再発抑制療法 FCV：250 mgを1日2回 ACV：200 mgを1日4回、400 mgを1日2回 VACV：250 mgを1日2回

WHO：世界保健機関、CDC：米国疾病管理予防センター、FCV：ファムシクロビル、ACV：アシクロビル、VACV：バラシクロビル塩酸塩

2.5.1.1.3.2 現在使用されている主な治療法に関する問題点

国内の再発型単純疱疹の治療実態に関するアンケート調査の結果[22)]、約80%の患者は治療に対して満足しているものの、表 2.5-4に示すような改善して欲しい点を挙げている。その中でも、「自分で早く治療を始めたい」が最も多く約40%を占めていた。また、再発時の受診目的が、「少しでも早く症状をなくしたい」と回答した患者は90%以上であったが、前駆症状を自覚してから24時間以内に受診した患者は約40%に留まり、多くの患者は早期に治療を開始できない状況であった（表 2.5-5）[7)]。

表 2.5-4 再発型単純疱疹治療で改善して欲しい点（患者アンケート）[22)]

	全体*（n=290）		口唇・顔面ヘルペス（n=218）		性器ヘルペス（n=67）	
	回答者数（人）	割合（%）	回答者数（人）	割合（%）	回答者数（人）	割合（%）
自分で早く治療を始めたい	108	37.2	78	35.8	28	41.8
医療費が高い	94	32.4	68	31.2	23	34.3
効果が不十分	45	15.5	33	15.1	12	17.9
薬の服用（使用）日数が長い	44	15.2	33	15.1	10	14.9
副作用が心配	32	11.0	16	7.3	16	23.9
塗り薬が塗りにくい	25	8.6	20	9.2	3	4.5
錠剤が飲みにくい	17	5.9	13	6.0	3	4.5
完治する（再発しない）治療法	9	3.1	5	2.3	4	6.0
その他	21	7.2	15	6.9	6	9.0

*診断名が「その他」の2例、「未回答」の3例を含む （複数回答あり）

表 2.5-5 前駆症状を自覚してから受診するまでの時間（患者アンケート）[7)]

	全体*（n=247†）		口唇・顔面ヘルペス（n=189†）		性器ヘルペス（n=55†）	
	回答者数（人）	割合（%）	回答者数（人）	割合（%）	回答者数（人）	割合（%）
12時間	20	8.1	20	10.6	0	0.0
18時間	2	0.8	2	1.1	0	0.0
24時間	81	32.8	66	34.9	14	25.5
30時間	3	1.2	1	0.5	2	3.6
36時間	45	18.2	37	19.6	7	12.7
48時間	55	22.3	35	18.5	20	36.4
60時間	8	3.2	5	2.6	3	5.5
72時間以上	30	12.1	21	11.1	8	14.5
未回答	3	1.2	2	1.1	1	1.8

*診断名が「その他」の2例、「未回答」の3例を含む
†前駆症状を「毎回感じる」又は「ときどき感じる」と回答した患者の合計

2.5.1.1.4 再発型単純疱疹の疫学に関する情報

(1) 人口統計学的特性

兵庫県皮膚科医会が実施した「皮膚病サーベイランス」では、単純疱疹は、皮膚感染症の中で報告数が多い疾患の一つである[23)]。

単純疱疹の内、皮膚科領域では口唇ヘルペス患者が最も多く、次いで再発型性器ヘルペス患者及び顔面ヘルペスが多かった[2)5)]。

第一標榜が皮膚科以外（泌尿器科又は婦人科）の医療機関では、再発型性器ヘルペス患者が多いとの報告もある[7)]（表 2.5-6）。再発型単純疱疹患者の年齢（中央値）は、口唇・顔面ヘルペスが36.5歳、性器ヘルペスが42.5歳であり、口唇・顔面ヘルペスでは女性患者が多く、性器ヘルペスでは男性患者が多かった[7)]（表 2.5-7）。

主に初発の性器ヘルペスを対象とした性感染症の定点報告では、定点当たりの報告数は8～10人で推移しており、2016年度の感染症発生動向調査[24)]による性器ヘルペスの定点報告では2009年を最少に横ばいである（表 2.5-8）。性別ごとの定点報告数は、男性の報告数が3.20～3.88に対して女性が4.87～5.65と女性が多かった（表 2.5-8）。2016年の年齢別患者数は、男性では25～39歳が、女性では20～34歳が最も多かった[24)]（図 2.5-3）。

(2) 疾患特性

単純疱疹の再発頻度は、年に1回から月に数回までと個人差があり、病型別にみると、再発型口唇ヘルペスでは、約50%の患者が年に1～2回再発すると報告されている[7)]（表 2.5-9）。一方、再発型性器ヘルペスでは、60%以上の患者が年に3回以上再発するとの報告もある[7)]（表 2.5-9）。

単純疱疹の再発時には前駆症状を感じる患者が多く、前駆症状を、「毎回感じる」又は「ときどき感じる」を合わせると、両病型ともに80%以上の患者で前駆症状を自覚しているとの報告もある[7)]（表 2.5-10）。また、実際に治療している医師も、過半数の患者が単純疱疹の再発や再発時の前駆症状を正確に自覚できていると判断している[7)]。

表 2.5-6 診療科別再発型単純疱疹の受診患者数[7)]

	全施設（46施設）	皮膚科（39施設）	皮膚科以外（7施設）
総受診患者数/日	60.2 (35.2)	64.7 (36.2)	34.8 (10.7)
再発型口唇・顔面ヘルペス患者数/日	3.0 (7.2)	3.5 (7.8)	0.4 (0.4)
再発型性器ヘルペス患者数/日	0.6 (1.3)	0.3 (0.9)	2.2 (2.0)

単位：人、　平均（標準偏差）

表 2.5-7 再発型単純疱疹患者の病型別、性別及び年齢[7)]

	全体	男性	女性
再発型単純疱疹			
対象患者数（人）	290	101	189
年齢（歳） 平均（標準偏差）	39.9 (13.6)	41.6 (13.6)	38.9 (13.6)
中央値（範囲）	39 (11, 80)	40 (11, 77)	37 (13, 80)
再発型口唇・顔面ヘルペス			
対象患者数（人）	218	59	159
年齢（歳） 平均（標準偏差）	38.7 (13.9)	39.0 (14.4)	38.7 (13.7)
中央値（範囲）	36.5 (11, 80)	36 (11, 77)	37 (13, 80)
再発型性器ヘルペス			
対象患者数（人）	67	40	27
年齢（歳） 平均（標準偏差）	43.1 (12.1)	45.5 (11.2)	39.5 (12.7)
中央値（範囲）	42.5 (25, 71)	45 (28, 71)	39 (25, 66)

表 2.5-8 感染症発生動向調査による性器ヘルペスの報告数[24)]

		2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年
定点医療機関数		968	971	961	965	967	971	974	975	980	985
報告総数	総数	9,223	8,292	7,760	8,420	8,240	8,637	8,778	8,653	8,974	9,174
	男性	3,757	3,383	3,078	3,272	3,292	3,399	3,493	3,293	3,540	3,619
	女性	5,466	4,909	4,682	5,148	4,948	5,238	5,285	5,360	5,434	5,555
報告数/定点	総数	9.53	8.54	8.07	8.73	8.52	8.89	9.01	8.87	9.16	9.31
	男性	3.88	3.48	3.20	3.39	3.40	3.50	3.59	3.38	3.61	3.67
	女性	5.65	5.06	4.87	5.33	5.12	5.39	5.43	5.50	5.54	5.64

表 2.5-9 過去1年間で再発した回数別患者数の割合（患者アンケート）[7)]

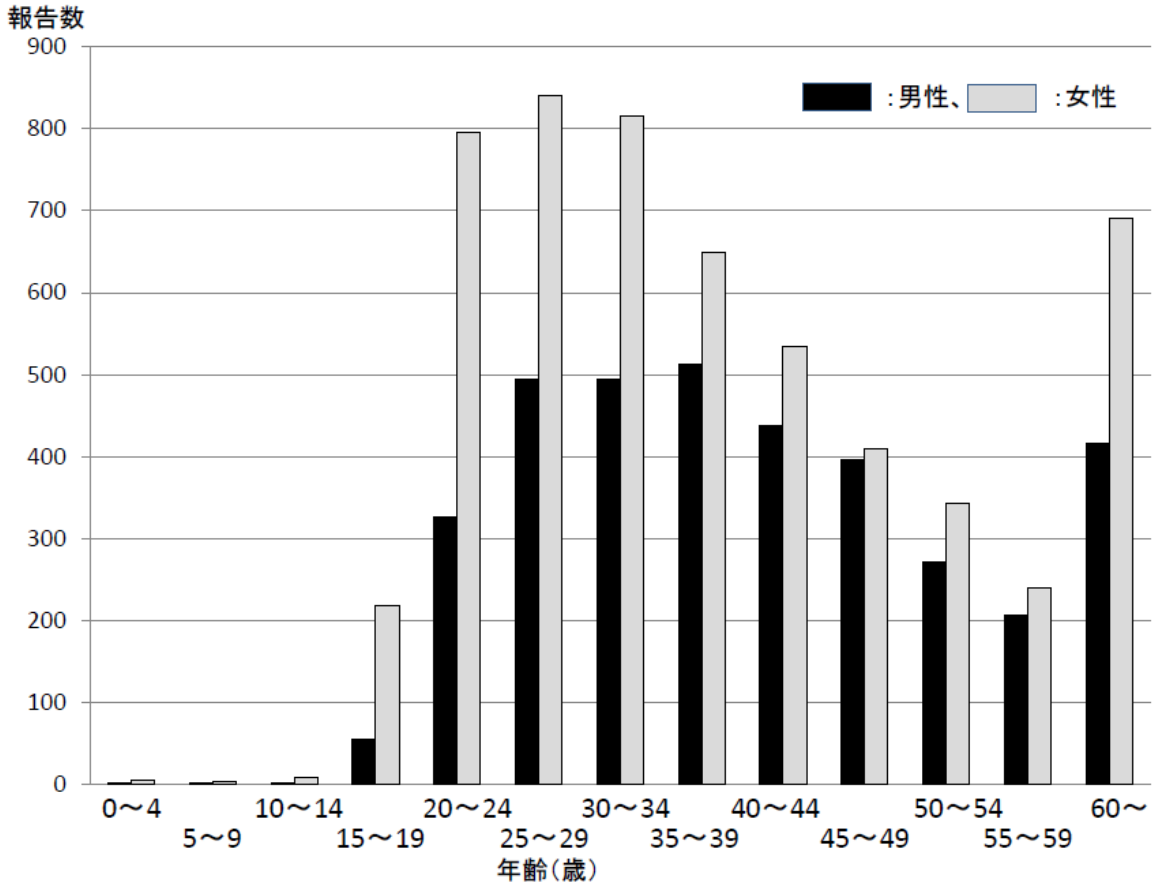
	口唇・顔面ヘルペス (n=218)			性器ヘルペス (n=67)		
再発回数	回答者数（人）	割合（%）	累積割合（%）	回答者数（人）	割合（%）	累積割合（%）
1回未満	1	0.5	0.5	1	1.5	1.5
1回	54	24.8	25.3	7	10.4	11.9
2回	55	25.2	50.5	11	16.4	28.3
3回	43	19.7	70.2	10	14.9	43.2
4回	30	13.8	84.0	10	14.9	58.1
5回	16	7.3	91.3	7	10.4	68.5
6回以上	14	6.4	97.7	18	26.9	95.4
未回答	5	2.3	-	3	4.5	-

表 2.5-10 単純疱疹再発時の前駆症状の有無（患者アンケート）[7)]

	全体*（n=290）		口唇・顔面ヘルペス（n=218）		性器ヘルペス（n=67）	
	回答者数（人）	割合（%）	回答者数（人）	割合（%）	回答者数（人）	割合（%）
毎回感じる	159	54.8	130	59.6	27	40.3
ときどき感じる	88	30.3	59	27.1	28	41.8
ほとんど感じない	43	14.8	29	13.3	12	17.9

*診断名が「その他」の2例、「未回答」の3例を含む

図 2.5-3 年齢別性器ヘルペス患者の報告数（2016年）[24)]



2.5.1.2 本剤の薬理学的分類

ファムビル錠 250 mg（以下、本剤）の有効成分であるFCVは、アシクロビル（以下、ACV）及びVACVと同様、核酸類似体の抗ヘルペスウイルス薬であり、その活性体はペンシクロビル（以下、PCV）である。

PCVは、ウイルス由来のチミジンキナーゼ及び宿主由来の細胞性キナーゼによって三リン酸化体となり[25)26)]、宿主DNAの基質であるデオキシグアノシン三リン酸と競合してDNAポリメラーゼによってウイルスDNAの3’末端に取り込まれることで、ウイルスDNAの複製を阻害する[26)27)]。

2.5.1.3 本剤の試験を行ったことを支持する科学的背景

2.5.1.3.1 本剤の開発意義

再発型単純疱疹では、皮膚症状が発現する前に、そう痒、違和感、ヒリヒリ感等の前駆症状が発現する[3)]。この前駆症状が発現しているとき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る[4)18)]。

WHO及びCDCのガイドラインでは、再発型性器ヘルペスの皮膚症状が出現後24時間（1日）以内の治療開始に加え、前駆症状が発現している期間内に治療を開始すること（早期短期治療）を推奨している。また、米国等では早期短期治療が再発型単純疱疹の標準的な治療に位置付けられている。一方、国内では早期短期治療は未承認である。

国内の再発型単純疱疹患者に対するアンケート調査[7)]では、多くの患者は再発時の前駆症状を自覚していると回答しており、国内でも早期短期治療の対象となる患者は多く、早期短期治療は、再発型単純疱疹の新たな治療選択肢になり得ると考えられる。

また、同アンケートでの再発時の受診目的について、約90%の患者が「少しでも早く症状をなくしたい」と答えているにもかかわらず、多くの患者で早期に治療を開始できていない現状がある（2.5.1.1.3.2 ）。そのため、前駆症状を自覚できる患者に対しては、あらかじめ経口抗ヘルペスウイルス薬を処方し、患者自身の判断で服用することで発症早期の治療が可能となり、早期に受診できない患者にも治療機会を提供し、アドヒアランスの向上が期待できると考える。

2.5.1.3.2 本剤の試験を行った根拠

外国で実施された早期短期治療による再発型口唇ヘルペス患者を対象とした第IIIb相試験及び再発型性器ヘルペス患者を対象とした第IV相試験の結果、主要評価項目である病変部位が治癒するまでの時間は、どちらの試験でもプラセボと比較し、有意に短かったことが確認されている。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 国内での開発計画

本剤は、2008年4月に帯状疱疹の効能及び用法・用量が承認され、その後、2013年2月に単純疱疹の効能及び用法・用量（1回250 mgを1日3回）が追加され、口唇ヘルペス及び性器ヘルペスともに病型を問わず、「単純疱疹」を効能・効果として同一の用法・用量で承認されている。類薬であるACV及びVACVも「単純疱疹」を効能・効果として、病型を問わず同一の用法・用量で承認されている。このような国内の医療実態を踏まえると、本剤の早期短期治療の用法・用量は、再発型口唇ヘルペス及び再発型性器ヘルペスで、同一とすることが適切であると考えた。

外国臨床試験の結果、再発型口唇ヘルペスに対してはFCV 750 mgを1日2回又は1500 mgを1回投与することで、再発型性器ヘルペスに対しては1000 mgを1日2回投与することで、それぞれ有効性及び安全性が確認された。安全性に問題のない範囲内で高用量を設定することが適切であると判断し、日本人と外国人の薬物動態は類似していたこと（2.7.2）から、外国の臨床試験成績を参考に再発型単純疱疹患者を対象に、用法・用量を1回1000 mg 1日2回とした国内第III相試験（1日間投与）を計画した。

なお、過去に実施した国内健康成人を対象とした単回投与試験では、1000 mgまでの安全性が確認されている。また、1000 mg単回投与時の血漿中のPCV濃度は、投与12時間後には定量下限まで減少しており、12時間間隔で2回投与した時の血漿中のPCV濃度は、1000 mg単回投与時の血漿中濃度を上回らないと推察した。そのため、1回1000 mg、12時間間隔で1日2000 mg投与した場合の

薬物動態は、既存の情報から評価可能と考え、新たな臨床薬理試験は実施しなかった。

また、早期短期治療は、1治療あたりの投与回数が2回と少ないこと、1年間に再発回数が5回以下の口唇（顔面）ヘルペス患者及び性器ヘルペス患者の割合が、それぞれ約90%及び70%であり[7)]、期間を通じての投与回数も少ないことから、「致命的でない疾患の治療のために長期間の投与（6カ月以上にわたり継続的に、または繰り返し間歇的に）が想定される新医薬品」には該当しないと考え、長期投与試験は実施しなかった。

2.5.1.4.2 外国での開発計画

現在、外国での新たな開発計画はない。

2.5.1.4.3 進行中及び計画中の臨床試験

本剤を使用した進行中及び計画中の臨床試験はない。

2.5.1.4.4 臨床データパッケージ

国内で実施した第III相試験（1日間投与）は、再発型単純疱疹患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価する際の評価資料とした。また、国内で実施した健康成人を対象とした単回投与試験（FAM810A 2103、以下、2103試験）及び反復投与試験（FAM810A 2101、以下、2101試験)は、国内第III相試験（1日間投与）の用量設定の参考情報であり、初回申請（帯状疱疹）時に評価資料として提出し、審査されていることから、本申請では参考資料とした。

外国で実施した健康成人を対象とした単回投与試験（FAM810A 2106、以下、2106試験）、再発型口唇ヘルペス患者を対象とした第IIIb相試験（FAM810A 2403、以下、2403試験）及び再発型性器ヘルペス患者を対象とした第IV相試験（FAM810A 2402、以下、2402試験）は、再発型単純疱疹患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価する際の参考資料とした。

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

表 2.5-11 臨床データパッケージ一覧

国内外国	相	治験の種類	試験番号（実施国）	試験内容	実施期間	報告書の添付場所	資料区分
国内	III	有効性 安全性	M521101-02 （日本）	再発型単純疱疹（再発型口唇ヘルペス、再発型性器ヘルペス）患者を対象としたプラセボ対照、ランダム化（層別割付*）、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験により、1000 mg b.i.d.での有効性、安全性を検討した。	2016.03 ～2017.07	5.3.5.1-1 （2.7.6.1）	評価
国内	I	薬物動態	FAM810A 2103 （日本）	健康成人男性を対象としたプラセボ対照、ランダム化、二重盲検、用量漸増試験により、250 mg、500 mg及び1000 mg単回経口投与時の薬物動態を検討した。	1990.06 ～1990.06	5.3.3.1-1 5.3.3.1-2	参考**
国内	I	薬物動態	FAM810A 2101 （日本）	健康成人男性を対象としたプラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験により、750 mg t.i.d.で7日間反復経口投与時の薬物動態を検討した。	1990.10 ～1990.11	5.3.3.1-1 5.3.3.1-2	参考**
外国	I	薬物動態	FAM810A 2106 （英国）	健康成人男性を対象としたランダム化、単盲検、4期クロスオーバー試験により、125 mg、250 mg、500 mg及び750 mg単回経口投与時の薬物動態を検討した。	1991.01 ～1991.03	5.3.3.1-3	参考
外国	IIIb	有効性 安全性	FAM810A 2403 （米国他）	再発型口唇ヘルペス患者を対象としたプラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験により、1500 mg q.d.及び750 mg b.i.d.での有効性、安全性を検討した。	2003.10 ～2005.01	5.3.5.1-2 （2.7.6.2）	参考
外国	IV	有効性 安全性	FAM810A 2402 （米国他）	再発型性器ヘルペス患者を対象としたプラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験により、1000 mg b.i.d.での有効性、安全性を検討した。	20[redacted] ～20[redacted]	5.3.5.1-3 （2.7.6.3）	参考

*：病型（再発型口唇ヘルペス、再発型性器ヘルペス）を層化因子とした。
**：初回申請時に評価資料として提出した。　　q.d.：1日1回、b.i.d.：1日2回、t.i.d.：1日3回

2.5.1.4.4.1 外国臨床データの利用

今回申請する再発型単純疱疹患者を対象とした早期短期治療の用法・用量は、既に外国で広く使用されている。そのため、国内再発型単純疱疹患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価する際に、外国の臨床試験成績と比較することは有用と考え、国内で実施した第III相試験（1日間投与）結果と外国で実施した再発型口唇ヘルペス患者又は再発型性器ヘルペス患者を対象とした臨床試験（2403試験及び2402試験）結果を比較した。

国内外の臨床試験成績の比較の前提となる、日本人と外国人の薬物動態の類似性を評価するため、国内の健康成人を対象とした単回投与試験（2103試験）と外国の健康成人を対象とした単回投与試験（2106試験）を比較した。

2.5.1.5 規制当局によるガイダンス及び助言

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）との対面助言（[redacted]相談、受付番号#[redacted]）を平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した。そのときの主な助言及び助言に対する相談者（マルホ株式会社）の対応を表 2.5-12に示した。

表 2.5-12 国内第III相試験（1日間投与）に関する主な助言と対応

項目	助言	対応
試験デザイン 主要評価項目	主要評価項目を[redacted]と設定することは、受け入れ可能である。ただし、[redacted]ことから、[redacted]を評価することは重要と考える。[redacted]と考える。	[redacted]に基づき、[redacted]し、[redacted]し、[redacted]することとした。
試験デザイン 主要評価項目	[redacted]を踏まえると、[redacted]を正確に評価することは重要と考える。[redacted]と考える。	[redacted]を考慮すると、[redacted]ことは、[redacted]と考える。「[redacted]」こととした上で、[redacted]とした。また、[redacted]こととした。
	[redacted]は[redacted]と考えるが、[redacted]と考える。[redacted]と考える。	[redacted]に基づき、[redacted]することとした。[redacted]。
試験デザイン 目標例数	主要評価項目を[redacted]と設定する場合の目標例数は受け入れ可能と考える。なお、[redacted]と考える。	[redacted]となるように、[redacted]することとした。また、[redacted]を実施することとした。
試験デザイン 除外基準	[redacted]を除外することを検討する必要があると考える。	[redacted]を設定した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 市販予定製剤

再発型単純疱疹患者を対象とした国内第III相試験（1日間投与）には、国内で市販されているファムビル錠250 mgを用い、承認後も同一の製剤を用いるため、本申請に際して新たな試験は実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 健康成人を対象とした単回投与試験

(1) 国内単回投与試験（2103試験）

健康成人男性にFCV 250、500及び1000 mgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中PCV濃度は、投与後2時間までに最高値に達し、C_{max}及びAUCはFCVの投与量に応じて増加した（表2.7.2-2）。1000 mg投与時の血漿中PCV濃度は、12時間後に定量下限まで減少した。また、投与後24時間までのPCVの尿中排泄率は53.35%～60.92%であり、投与量間で差はみられなかった（表2.7.2-4）。

(2) 外国単回投与試験（2106試験）

健康成人男性にFCV 125、250、500及び750 mgを空腹時に単回経口投与した。

血漿中PCV濃度は、投与後0.5～0.75時間で最高値に達し、C_{max}及びAUCはFCVの投与量に応じて増加した（表2.7.2-7）。また、投与後24時間までのPCVの尿中回収率は、50.9%～60.4%の範囲であった。

2.5.3.1.2 健康成人を対象とした反復投与試験

(1) 国内反復投与試験（2101試験）

健康成人男性にFCV 750 mgを7日間反復投与した（1日目及び7日目は1回750 mg 1日1回、2～6日目は1回750 mg 1日3回）。1日目及び7日目のPCVの薬物動態学的パラメータ及び尿中排泄率に差はみられず（表2.7.2-5及び表2.7.2-6）、反復投与による蓄積は認められなかった。

2.5.3.1.3 内因性要因を考慮した薬物動態

日本人及び外国人に本剤を単回投与した時の薬物動態パラメータを表2.7.2-8に示した。日本人及び外国人のいずれもC_{max}及びAUCは、投与量に相関して増加し、同一投与量の250、500 mgでは、類似した値を示した。したがって、日本人と外国人の薬物動態は類似していると考え、外国で実施した臨床試験成績は、日本人に対する本剤の新用量の有効性及び安全性を評価する際の参考情報とした。

2.5.3.2 臨床分離株の薬剤感受性

国内第III相試験（1日間投与）の再発型単純疱疹患者から治験薬投与後の初回来院日に分離されたHSV-1（16株）及びHSV-2（18株）のPCV及びACVに対する感受性を測定した。薬剤感受性は、プラーク減少法を用いて、プラーク数が50%減少する濃度（IC_{50}）に基づき評価した。

HSV-1に対するPCV及びACVのIC_{50}の平均は、それぞれ0.026 μg/mL及び0.027 μg/mLであり、HSV-2に対するPCV及びACVのIC_{50}の平均は、それぞれ0.28 μg/mL及び0.11 μg/mLであった（表 2.5-13）。

表 2.5-13 国内臨床試験で分離された単純ヘルペスウイルスの薬剤感受性

ウイルス	試験		IC_{50} (μg/mL)	
			PCV	ACV
HSV-1	M521101-02試験	16株	0.026 (0.0091 – 0.076)	0.027 (0.0080 – 0.078)
HSV-2	M521101-02試験	18株	0.28 (0.094 – 0.50)	0.11 (0.030 – 0.22)

平均（最小値 – 最大値）

2.5.3.3 薬力学

該当するデータなし。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 申請適応症の有効性評価に用いた臨床試験の概略

再発型単純疱疹に対する本剤の早期短期治療の有効性は、国内で実施した再発型口唇ヘルペス患者及び再発型性器ヘルペス患者を対象とした第III相臨床試験（1日間投与）（M521101-02試験）に基づき評価した。

また、外国で実施した再発型口唇ヘルペス患者を対象とした臨床試験（2403試験）及び再発型性器ヘルペス患者を対象とした臨床試験（2402試験）を、有効性評価の参考情報とした。

表 2.5-14 有効性評価に用いた臨床試験の概略（再発型単純疱疹患者）

国内 外国	相	デザイン 投与期間	試験番号 （実施国）	投与群（ランダム化例数）	有効性の 主要評価項目	報告書の 添付場所	資料 区分
国内	III	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 多施設共同試験 1日間	M521101-02 （日本）	1000 mg b.i.d.：568例 プラセボ：566例	単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間	5.3.5.1-1 （2.7.6.1）	評価
外国	IIIb	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 並行群間比較 多施設共同試験 1日間	FAM810A 2403 （米国他）	1500 mg q.d.：454例 750 mg b.i.d：466例 プラセボ：456例	口唇ヘルペスの原発病変部位が治癒するまでの日数	5.3.5.1-2 （2.7.6.2）	参考
外国	IV	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 並行群間比較 多施設共同試験 1日間	FAM810A 2402 （米国他）	1000 mg b.i.d.：259例 プラセボ：260例	性器ヘルペスのすべての病変部位が治癒するまでの日数	5.3.5.1-3 （2.7.6.3）	参考

q.d.：1日1回投与、b.i.d.：1日2回投与

2.5.4.2 対象となった患者集団の特性

2.5.4.2.1 対象となった患者集団

(1) 国内試験の対象集団

国内第III相試験（1日間投与）の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3-12に示した。

年齢の平均は、1000 mg b.i.d.群及びプラセボ群とも40.5歳であった。女性の割合は、1000 mg b.i.d.群が66.9%、プラセボ群が61.6%であり、治験開始前の1年間に単純疱疹が再発した回数の平均は、1000 mg b.i.d.群が4.6回、プラセボ群が4.3回であった。また、前駆症状から治験薬服用までの時間の平均は、1000 mg b.i.d.群及びプラセボ群とも2.81時間であり、投与群間で被験者の特性に差はみられなかった。

病型別の被験者数は、再発型口唇ヘルペスが373例（本剤群183例、プラセボ群190例）、再発型性器ヘルペスが158例（本剤群80例、プラセボ群78例）であり、投与群間で差はみられなかった。また、病型別でみると年齢、男女比及び治験開始前の1年間に単純疱疹が再発した回数は、投与群間で差はみられなかった（2.7.3.3.1.1）。

(2) 外国試験の対象集団

再発型口唇ヘルペス患者を対象とした臨床試験（2403試験）及び再発型性器ヘルペス患者を対象とした試験（2402試験）の人口統計学的特性を表 2.7.3-13に示した。年齢の平均は、FCV群で、2403試験では39.3歳又は39.4歳であり、2402試験では42.2歳であり、国内第III相試験（1日間投与）と同様であった。性別の内訳は、2403試験では女性患者の割合が男性患者よりも高く、国内第III相試験（1日間投与）の再発型口唇ヘルペスの結果と同様であった。一方、2402試験でも女性患者の割合が男性患者よりも高かったが、国内第III相試験（1日間投与）の再発型性器ヘルペスの結果では、女性患者と男性患者の割合は同じであった。また、治験開始前の1年間で再発した回数の平均は、FCV群で、2403試験では6.0回又は6.4回であり、2402試験では8.0回であり、いずれの病型も国内の対象集団に比べて多かった。

2.5.4.2.2 試験対象集団と市販後投与対象集団との差異

国内第III相試験（1日間投与）の患者の年齢は、再発型単純疱疹患者に関するアンケート調査[7)]及び感染症発生動向調査の年齢分布[24)]と類似していた。

性別の内訳は、再発型口唇ヘルペスでは女性患者が多く、再発型性器ヘルペスでは男性、女性がほぼ同数であった。再発型単純疱疹患者に関するアンケート調査[7)]で再発型口唇ヘルペスでは女性が多く、国内第III相試験（1日間投与）と類似していた。一方、再発型性器ヘルペスでは、アンケート調査[7)]で男性が多かったが、性器ヘルペスの感染症発生動向調査[24)]では女性が多く、一定の傾向はなかった。これらを勘案すると、試験対象集団と2つの調査結果の性別分布は大きく異なるものではないと考える。

再発型単純疱疹患者に関するアンケート調査[7)]では、過去1年間の再発回数が2回以下の患者は、口唇・顔面ヘルペスで約50%、性器ヘルペスで約25%を占めるが（表 2.5-9）、国内第III相試験（1日間投与）では、選択基準として「年に3回以上再発する患者」と規定したため、再発回数が2回以下の患者は試験に組み入れられなかった。

以上より、臨床試験で評価した患者集団は、承認後に本剤の使用が予想される再発型単純疱疹（再発型口唇ヘルペス及び再発型性器ヘルペス）の患者集団と大きな乖離はないと考えた。

2.5.4.3 試験デザイン

再発型単純疱疹（再発型口唇ヘルペス、再発型性器ヘルペス）患者を対象に、本剤の早期短期治療の有効性及び安全性を、プラセボを対照としたランダム化（層別割付）二重盲検並行群間比較試験にて検討した。

2.5.4.3.1 有効性の評価項目

2.5.4.3.1.1 主要評価項目

単純疱疹の治療目的は、病変部位の皮疹が早期に治癒することである。そのため、国内第III相試験（1日間投与）の主要評価項目は、「単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間」とした。

単純疱疹の皮疹は、浮腫性の紅斑・丘疹が出現した後、水疱・膿疱、びらん・潰瘍を経て、最終的に痂皮に進行し治癒に至る[3)]ことから、治癒の定義を「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）」とし、治癒の状態になるまでの時間で評価することとした。

外国2試験の主要評価項目は、2403試験では口唇ヘルペスの原発病変部位が治癒するまでの時間、2402試験では性器ヘルペスのすべての病変部位が治癒するまでの時間であった。なお、外国2試験の治癒の定義は、国内第III相試験（1日間投与）と類似していた（表 2.7.3-4）。

2.5.4.3.1.2 副次評価項目

国内第III相試験（1日間投与）の副次評価項目は、単純疱疹の病変部位のウイルスが消失するまでの時間、単純疱疹のすべての病変部位が完全痂皮化するまでの時間、単純疱疹に伴う疼痛が消失するまでの時間、単純疱疹の前駆症状が消失するまでの時間及びAborted lesion症例（治験期間を通してすべての病変部位が紅斑・丘疹より進行しなかったと医師が判断した被験者）の割合とした。副次評価項目の設定根拠及び外国2試験の副次評価項目は、2.7.3.1.4に示した。

2.5.4.3.2 対照群

国内第III相試験（1日間投与）の対照はプラセボとした。

再発型単純疱疹に対して早期短期治療が承認された薬剤は、国内にはないことから、プラセボを対照とすることは妥当と判断した。

2.5.4.4 有効性に関する試験の成績概要

2.5.4.4.1 主要評価項目

主要評価項目の解析は、mITT（ITTからAborted lesion症例を除いた集団）を対象とした。単純疱疹のすべての病変が治癒するまでの時間の中央値は、本剤1000 mg b.i.d.群では4.7日、プラセボ群が5.7日であり、中央値の群間差は-1.05日であった。プラセボ群に対する本剤群のハザード比は1.33であり、プラセボ群に対する優越性が検証された（$P = 0.008$、表 2.5-15）。

また、再発型口唇ヘルペス患者を対象とした外国臨床試験では、原発病変部位が治癒するまでの時間の中央値は、1500 mg q.d.群で4.4日、750 mg b.i.d.群で4.0日、プラセボ群で6.2日であり、プラセボ群との中央値の群間差は-1.8日又は-2.2日であった。プラセボ群に対する本剤群のハザード比は1.64又は2.05で、プラセボ群に対する優越性が検証されている（$P < 0.001$、表 2.7.3-8）。

同様に、再発型性器ヘルペス患者を対象とした外国臨床試験では、すべての病変部位が治癒するまでの時間の中央値は、1000 mg b.i.d.群では4.3日、プラセボ群が6.1日であり、中央値の差は-1.8日であった。プラセボ群に対する本剤群のハザード比は1.64であり、プラセボ群に対する優越性が検証されている（*P* < 0.001、表 2.7.3-10）。

表 2.5-15 単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間（mITT）（M521101-02試験）

投与群（例数）	中央値（95%信頼区間[a]）	中央値の差（95%信頼区間[b]）	ハザード比（95%信頼区間[c]）	*P*値[c]
FCV 1000 mg（185例）	4.7（4.2～5.0）	-1.05（-1.70～-0.40）	1.33（1.08～1.64）	0.008
プラセボ（188例）	5.7（5.2～6.0）	-	-	-

a：Brookmeyer and Crowley methodに基づく中央値の信頼区間（SAS proc lifetest）
b：近似的な中央値の信頼区間から算出
c：投与群及び病型を説明変数としたCox比例ハザード回帰分析
表 2.7.3 -6から引用（一部改変）、　　中央値及び中央値の差：日

2.5.4.4.2 副次評価項目

国内第III相試験（1日間投与）の副次評価項目の結果を表 2.5-16に示した。

単純疱疹の病変部位のウイルスが消失するまでの時間の中央値は、1000 mg b.i.d.群とプラセボ群の間で約-0.5日の差がみられた。プラセボ群に対する1000 mg b.i.d.群のハザード比は1.36（*P* = 0.042)であった。単純疱疹のすべての病変部位が完全痂皮化するまでの時間の中央値は、1000 mg b.i.d.群とプラセボ群の間で約-1日の差がみられ、プラセボ群に対する1000 mg b.i.d.群のハザード比は1.35（*P* = 0.004)であった。単純疱疹に伴う疼痛が消失するまでの時間の中央値は、1000 mg b.i.d.群群とプラセボ群の間で約-1日の差がみられ、プラセボ群に対する1000 mg b.i.d.群のハザード比は1.20（*P* = 0.088)であった。単純疱疹の前駆症状が消失するまでの時間の中央値の差は、1000 mg b.i.d.群とプラセボ群の間で約0.3日、プラセボ群に対する本剤群のハザード比は0.86（*P* = 0.390）であった。

Aborted lesion症例の割合（表 2.7.3-7）は、1000 mg b.i.d.群が29.7%（78/263例）、プラセボ群が29.9%（80/268例）であった（*P* = 0.959）。

表 2.5-16 副次評価項目（M521101-02試験）

評価項目（解析対象）	中央値（95%信頼区間[a]）［例数］		中央値の差（95%信頼区間[b]）	ハザード比（95%信頼区間[c]）	*P*値[cd]
	FCV 1000 mg	プラセボ			
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）	3.3(2.7～4.0)［85例］	3.8(3.1～4.0)［105例］	-0.46(-1.26～0.35)	1.36(1.01～1.83)	0.042
単純疱疹のすべての病変部位が完全痂皮化するまでの時間(mITT)	4.0(3.6～4.4)［185例］	4.8(4.3～5.1)［188例］	-0.86(-1.39～-0.33)	1.35(1.10～1.66)	0.004
単純疱疹に伴う疼痛が消失すするまでの時間（ITT）	2.2(1.8～2.7)［263例］	3.2(2.6～3.5)［268例］	-1.02(-1.64～-0.40)	1.20(0.97～1.49)	0.088
単純疱疹の前駆症状が消失するまでの時間（Aborted lesion症例[e]）	2.4(1.8～2.9)［78例］	2.1(1.4～2.7)［80例］	0.33(-0.71～1.36)	0.86(0.61～1.22)	0.390

a：Brookmeyer and Crowley methodに基づく中央値の信頼区間（SAS proc lifetest）
b：近似的な中央値の信頼区間から算出
c：投与群及び病型を説明変数としたCox比例ハザード回帰分析
d：プラセボに対するP値
e：治験期間を通してすべての病変部位が紅斑・丘疹より進行しなかったと医師が判断した被験者
表 2.7.3 -7から引用（一部改変）　　中央値及び中央値の差：日

2.5.4.5 部分集団解析

(1) 単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間（主要評価項目）

部分集団解析は、mITTを解析対象とし、病型別、性別、年齢区分別（40歳以下/41歳以上）、再発回数区分別（4回以下/5回以上）、前駆症状発現から治験薬服薬までの時間区分別（1時間以内/1時間超）及びウイルス学的検査の結果別（陽性/陰性）に、「単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間」を解析した（2.7.3.3.3）。

病型別では、中央値の群間差は、再発型口唇ヘルペス及び再発型性器ヘルペスでそれぞれ-0.71日及び-2.07日であり、いずれの病型に対しても、1000 mg b.i.d.群で治癒までの時間を短縮したが、プラセボ群との差は、再発型性器ヘルペスの方が大きかった。

性別、年齢、再発回数、前駆症状発現から治験薬服薬までの時間及びウイルス学的検査の結果に関わらず、単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間は、プラセボ群より1000 mg b.i.d.群が早かった。

前駆症状発現から治験薬服薬までの時間（1時間以内）の部分集団は、他の部分集団（ハザード比は1以上）と異なり、ハザード比が0.96とわずかに1を下回っていた。この部分集団は38例と少なく、ハザード比の95%信頼区間が0.59～1.55であることを考慮すると、前駆症状発現から治癒までの時間が1時間以内の部分集団での1000 mg b.i.d.群の治癒がプラセボ群に比べて遅いとは判断できなかった。

(2) Aborted lesion症例の割合（2.7.3.3.3）

病型別のAborted lesion症例の割合は、1000 mg b.i.d.群の再発型口唇ヘルペスが29.0%、再発型性器ヘルペスが31.3%であった。プラセボ群の再発型口唇ヘルペスは30.0%、再発型性器ヘルペスは29.5%であった。いずれの病型でも、Aborted lesion症例の割合は、群間で差がみられなかった。

外国で実施した再発型口唇ヘルペス患者を対象とした臨床試験（2403試験）では、1500 mg q.d.群が33.0%、750 mg b.i.d群が28.6%、プラセボ群が33.9%であり、投与群間で統計学的に有意な差はみられなかった。一方、再発型性器ヘルペス患者を対象とした臨床試験（2402試験）では、1000 mg b.i.d.群が23.3%、プラセボ群が12.7%であり、投与群間で統計学的に有意な差がみられた。

2.5.4.6 長期投与時の有効性及び耐薬性

該当しない。

2.5.4.7 観察された効果の臨床的意義

国内第III相試験（1日間投与）の結果、プラセボ群の「すべての病変部位が治癒するまでの時間」の中央値は、5.7日であった。一方、本剤 1000 mg b.i.d.群は4.7日であり（表 2.5-15）、治癒までの時間の中央値は1日間短縮された。本剤は、再発型単純疱疹患者のニーズである「少しでも早く症状をなくしたい」を満たしており、臨床的に意義のあるものと考える。また、米国食品医薬品局（以下、FDA）の再発型口唇ヘルペス臨床試験ガイドライン[28)]では、治癒までの期間がプラセボに対して0.5日以上早まれば、臨床的意義があるとされている。本試験の群間差（中央値）は、再発型単純疱疹全体、再発型口唇ヘルペス及び再発型性器ヘルペスの病型に関わらず、いずれも0.5日を超えており、臨床的意義のある差であったと考える。

また、単純疱疹に伴う疼痛や皮膚症状の消失までの期間が短縮されたことからも、臨床的に意義のあるものと考える。

2.5.4.8 特別な患者集団における有効性

特別な患者集団での有効性は検討していない。

2.5.5 安全性の概括評価

安全性評価の対象は、国内第III相試験（1日間投与）の1試験とした。外国で実施した再発型口唇ヘルペス患者を対象とした臨床試験（2403試験）及び再発型性器ヘルペス患者を対象とした臨床試験（2402試験）は、安全性評価の参考情報とした。

2.5.5.1 本剤が属する薬理学的分類に特徴的な有害事象

本剤は、ウイルスDNAの合成を阻害することでウイルス増殖を抑制する抗ヘルペスウイルス薬である[25)26)27)]。本剤は、帯状疱疹及び単純疱疹を効能・効果として広く使用されており、現行の添付文書では、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、アナフィラキシーが重大な副作用（頻度不明）となっている。

2.5.5.2 特定の有害事象をモニタリングするための特別な方法

横紋筋融解症は、国内副作用報告で4例集積されたことを踏まえ発出された、厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（薬食安発0710第1号、平成24年7月10日）にしたがって、添付文書の重大な副作用に追加した。他の重大な副作用（精神神経症状、重篤な皮膚障害、急性腎障害、ショック、アナフィラキシー）は、Famciclovir錠の外国での安全性情報の集積に基づきCDS及び添付文書に記載されている副作用である。しかしながら、横紋筋融解症については、国内の安全性情報のみに基づき重大な副作用に設定され、また、集積例も少ない。そのため、横紋筋融解症に関連する事象は、注意深くモニタリングする必要があると考え、治験実施計画書に注目すべき有害事象として設定し、治験責任医師及び治験分担医師に注意喚起した。

2.5.5.3 患者集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.3.1 対象となった患者集団の特徴

2.5.5.3.1.1 安全性データベース

国内では、新たに実施した再発型単純疱疹（再発型口唇ヘルペス及び再発型性器ヘルペス）患者を対象とした国内第III相試験（1日間投与）を国内試験の安全性データベースとした。外国では、再発型口唇ヘルペス患者を対象とした臨床試験（2403試験）及び再発型性器ヘルペス患者を対象とした臨床試験（2402試験）を外国試験の安全性データベースとした。

安全性データベースの概要は表 2.5-17のとおりである。

表 2.5-17 安全性データベースの概要

試験番号 資料区分 実施国	相	治験薬 投与方法	投与期間	対象 被験者数
M521101-02 評価 日本	III	・FCV錠250 mg ・プラセボ錠 再発の前駆症状発現後6時間以内に治験薬4錠を経口投与した。更に初回投与の12時間後に治験薬4錠を経口投与した。	1日間	再発型単純疱疹（口唇ヘルペス、性器ヘルペス）患者 安全性解析対象*：531例 1000 mg b.i.d.：263例 プラセボ：268例
FAM810A 2403 参考 米国他	IIIb	・FCV 250 mgカプセル（125 mg錠を2錠封入） ・プラセボカプセル 再発の前駆症状発現後1時間以内に治験薬6カプセルを経口投与した。更に初回投与の12時間後に治験薬3カプセルを経口投与した。 1日間	1日間	再発型 口唇ヘルペス患者 ITT：701例 1500 mg q.d.： 227例 750 mg b.i.d： 220例 プラセボ： 254例
FAM810A 2402 参考 米国他	IV	・FCV 250 mgカプセル（125 mg錠を2錠封入） ・プラセボカプセル 治験薬4カプセルを1日2回経口投与した。初回投与は、再発の前駆症状発現後6時間以内に行った。 1日間	1日間	再発型 性器ヘルペス患者 ITT：329例 1000 mg b.i.d.： 163例 プラセボ： 166例

FCV：ファムシクロビル、b.i.d：1日2回投与、q.d：1日1回投与
*：ITTと同じ集団である

2.5.5.3.1.2 患者集団の特徴

(1) 試験で除外した患者集団

国内第III相試験（1日間投与）では、既往歴又は合併症に基づく除外基準を設定し、該当する患者を除外した。（表 2.5-18）。

表 2.5-18 国内第III相試験（1日間投与）の除外基準

種類	除外基準
既往歴	・臓器移植又は骨髄移植を受けたことのある患者 ・腎機能障害の既往を有する患者 ・重篤な薬物過敏症又はFCV、VACV、ACVに対する薬物過敏症の既往のある患者
合併症	・直近1年間の再発歴から、経口抗ウイルス薬では十分な治療効果が期待できない重症な単純疱疹の再発が予測される患者（単純疱疹による全身症状が著しい又は病変が著しく広範囲である等、抗ウイルス薬の点滴静注による治療が必要と考えられる患者） ・免疫不全又は免疫機能低下と診断された患者（先天的な免疫不全患者、AIDS患者及びHIVに感染している患者） ・腎機能障害の可能性を有する患者又は腎機能障害を有する患者 ・クレアチニンクリアランスが60 mL/min*未満の患者 ・重篤な心・肝・肺・消化器・血液疾患等、治験参加に不適当と考えられる疾患を有する患者 ・プロベネシドを継続して服薬しなければならない患者

ACV：アシクロビル、FCV：ファムシクロビル、VACV：バラシクロビル塩酸塩
*：CcrはHoriolらの算出式[29]により算出

2.5.5.3.2 曝露の程度

(1) 再発型単純疱疹患者を対象とした国内臨床試験

国内第III相試験（1日間投与）では、再発型口唇ヘルペス患者又は再発型性器ヘルペス患者にFCV又はプラセボを2回投与した。

投与回数が2回の被験者の割合は、99.8%（530/531例）と高く、投与群間で差はみられなかった（表 2.7.4-6）。

(2) 再発型口唇ヘルペス患者を対象とした外国臨床試験（2403試験）

2403試験では、投与回数が2回の被験者の割合は、96.0%（673/701例）と高く、投与群間で差はみられなかった（表 2.7.4-7）。

(3) 再発型性器ヘルペス患者を対象とした外国臨床試験（2402試験）

2402試験では、投与回数が2回の被験者の割合は、99.1%（326/329例）と高く、投与群間で差はみられなかった。（表 2.7.4-7）

2.5.5.4 比較的よくみられる重篤でない有害事象

比較的よくみられる有害事象は、いずれかの投与群で発現割合が1%以上の有害事象と定義した。

(1) 国内第III相試験（1日間投与）

因果関係を問わない有害事象の発現割合は、1000 mg b.i.d.群で19.0%（50/263例）、プラセボ群で11.6%（31/268例）であった。比較的よくみられた因果関係を問わない有害事象の発現割合は、1000 mg b.i.d.群では鼻咽頭炎が3.0%（8/263例）、毛包炎及び頭痛がそれぞれ1.5%（4/263例）、外陰部膣カンジダ症、傾眠及び湿疹がそれぞれ1.1%（3/263例）、プラセボ群では尿中血陽性が1.5%（4/268例）、鼻咽頭炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加がそれぞれ1.1%（3/268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、1000 mg b.i.d.群で5.3%（14/263例）、プラセボ群で1.5%（4/268例）であった。比較的よくみられた因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、1000 mg b.i.d.群では傾眠が1.1%（3/263例）認められたが、プラセボ群では認められなかった。

(2) 外国試験（2403試験）

因果関係を問わない有害事象の発現割合は、1500 mg q.d.群で27.8%（63/227例）、750 mg b.i.d群で24.5%（54/220例）、プラセボ群で20.9%（53/254例）であった。比較的よくみられた因果関係を問わない有害事象の発現割合は、1500 mg q.d.群では頭痛が9.7%（22/227例）、鼻咽頭炎が2.6%（6/227例）、悪心が2.2%（5/227例）、下痢が1.8%（4/227例）、疲労が1.3%（3/227例）、750 mg b.i.d.群では頭痛が7.3%（16/220例）、悪心が2.3%（5/220例）、下痢及び疲労がそれぞれ1.8%（4/220例）、嘔吐、鼻咽頭炎及び口腔咽頭痛が1.4%（3/220例）、プラセボ群では頭痛が6.7%（17/254例）、悪心が3.9%（10/254例）、浮動性めまいが2.0%（5/254例）、腹部不快感及び下痢がそれぞれ1.2%（3/254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、1500 mg q.d.群で9.7%（22/227例）、750 mg b.i.d群で10.0%（22/220例）、プラセボ群で9.8%（25/254例）であった。比較的よくみられた因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、1500 mg q.d.群では頭痛が3.5%（8/227例）、下痢及び悪心がそれぞれ1.3%（3/227例）、750 mg b.i.d.群では頭痛が4.5%（10/220例）、下痢及び悪心がそれぞれ1.4%（3/220例）、プラセボ群では頭痛が4.3%（11/254例）、悪心が3.1%（8/254例）、浮動性めまいが1.6%（4/254例）であった。

(3) 外国試験（2402試験）

因果関係を問わない有害事象の発現割合は、1000 mg b.i.d.群で26.4%（43/163例）、プラセボ群で24.1%（40/166例）であった。比較的よくみられた因果関係を問わない有害事象の発現割合は、1000 mg b.i.d.群では頭痛が13.5%（22/163例）、下痢が4.9%（8/163例）、悪心が2.5%（4/163例）、不眠症、月経困難症及び口腔咽頭痛がそれぞれ1.8%（3/163例）、動悸、腹部不快感、口内乾燥、嘔吐、背部痛及び不安がそれぞれ1.2%（2/163例）、プラセボ群では頭痛が5.4%（9/166例）、悪心が3.6%（6/166例）、上腹部痛及び浮動性めまいがそれぞれ2.4%（4/166例）、下痢が1.8%（3/166例）、腹痛、真菌感染、鼻咽頭炎及び不眠症がそれぞれ1.2%（2/166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、1000 mg b.i.d.群で12.9%（21/163例）、プ

ラセボ群で9.0%（15/166例）であった。比較的よくみられた因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、1000 mg b.i.d.群では頭痛が8.0%（13/163例）、下痢が2.5%（4/163例）、悪心が1.8%（3/163例）、腹部不快感及び不眠症が1.2%（2/163例）、プラセボ群では悪心が3.0%（5/166例）、上腹部痛が2.4%（4/166例）、下痢、浮動性めまい及び頭痛がそれぞれ1.8%（3/166例）、不眠症が1.2%（2/166例）であった。

2.5.5.5 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.5.5.5.1 死亡

国内第III相試験（1日間投与）では、死亡例はみられなかった。

外国で実施した再発型口唇ヘルペス患者を対象とした臨床試験（2403試験）では、治験期間中の死亡例はみられなかったが、1500 mg q.d.群の1例が治験終了3日後、自動車運転中に交通事故に遭遇し、同日死亡した。交通事故の原因は被験者にないことから、治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.5.2 死亡以外の重篤な有害事象

国内第III相試験（1日間投与）では、死亡以外の重篤な有害事象はみられなかった。

外国で実施した2試験（2403試験及び2402試験）共に、死亡以外の重篤な有害事象はみられなかった。

2.5.5.5.3 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は、治験実施計画書で注目すべき有害事象として規定した投与中止に至った有害事象及び横紋筋融解症に加え、既承認の添付文書で重大な副作用となっている、精神神経症状、重篤な皮膚障害、急性腎障害、ショック、アナフィラキシーについて評価することとした。

(1) 投与中止に至った有害事象

国内第III相試験（1日間投与）では、治験薬の投与中止に至った有害事象が、1000 mg b.i.d.群で1例（動悸）認められた。重症度は軽度であり、無治療にて回復した。治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

外国で実施した再発型口唇ヘルペス患者を対象とした臨床試験（2403試験）では、治験薬の投与中止に至った有害事象が、1500 mg q.d.群で1例（蕁麻疹）認められた。重症度は軽度であり、セチリジン及びヒドロコルチゾンにて回復した。治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

外国で実施した再発型性器ヘルペス患者を対象とした第IV相試験（2402試験）では、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 横紋筋融解症及びその他の重大な副作用

国内第III相試験（1日間投与）及び2つの外国試験では、横紋筋融解症、重篤な皮膚障害、急性腎障害、ショック、アナフィラキシーに該当する有害事象はみられなかった。

精神神経症状については、いずれの試験においてもSOC「精神障害」の有害事象は認められなかった。国内第III相試験（1日間投与）で、SOC「神経系障害」の有害事象の発現割合が本剤群で2.7%（7/263例）であったが、プラセボ群では認められなかった（0/268例）。認め

られた有害事象は、浮動性めまい、頭痛及び傾眠であり、いずれも既知の事象であり、重症度は軽度であった。

2.5.5.6 部分集団における有害事象発現割合の差異

国内第III相試験（1日間投与）を対象に、病型別、年齢区分別（65歳未満、65歳以上）、性別、体重別（50 kg未満、50 kg以上60 kg未満、60 kg以上70 kg未満、70 kg以上）、腎機能別（クレアチニンクリアランス（以下、Ccr）* 60 mL/min未満、60 mL/min以上）で安全性を評価した。

1000 mg b.i.d.群の病型別の有害事象発現割合は、再発型性器ヘルペスが25.0%（20/80例）、再発型口唇ヘルペスが16.4%（30/183例）と、再発型性器ヘルペスのほうが高かったが、因果関係が否定できない有害事象の発現割合では病型間で差は認められなかった。一方、プラセボ群の病型別の有害事象発現割合も、再発型性器ヘルペスが15.4%（12/78例）、再発型口唇ヘルペスが10.0%（19/190例）と、再発型性器ヘルペスのほうが高かったが、因果関係が否定できない有害事象の発現割合では病型間で差は認められなかった。

「65歳以上」の1000 mg b.i.d.群は15例と少なく、年齢のカテゴリ間で部分集団間の比較ができなかった。

1000 mg b.i.d.群の性別の有害事象発現割合は、女性が22.2%（39/176例）、男性が12.6%（11/87例）と、女性のほうが高かった。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も、女性が7.4%（13/176例）と男性の1.1%（1/87例）に比べて高い傾向が認められた。プラセボ群の性別の有害事象発現割合も、女性が13.3%（22/165例）、男性が8.7%（9/103例）と、女性のほうが高く、因果関係が否定できない有害事象の発現割合も男性と比較して女性の有害事象の発現割合が高かった。

SOCが「神経系障害」の有害事象は、1000 mg b.i.d.群の女性のみでみられ、その詳細は浮動性めまいが1.1%（2/176例）、頭痛が2.3%（4/176例）及び傾眠が1.7%（3/176例）であった。

体重では、体重の軽重と有害事象の傾向に特筆すべき事項はなかった。

腎機能では、「60 mL/min未満」の1000 mg b.i.d.群は3例と少なく、腎機能のカテゴリ間で部分集団間の比較ができなかった。

*：Ccrは、Cockeroft - Gaultの推定式[30)]により算出

2.5.5.7 投与量、投与方法、投与期間と有害事象との関連性

国内第III相試験（1日間投与）は、単一の用法・用量及び投与期間で実施したため、投与量、投与期間と有害事象との関係性は検討しなかった。

2.5.5.8 長期投与時の安全性

該当しない。

2.5.5.9 有害事象の予防、軽減、管理方法

(1) 腎機能障害患者に対する有害事象の予防・軽減

FCVの活性代謝物であるPCVは腎排泄型であり、腎機能が低下した患者では、血漿中濃度が高く維持され、有害事象の発現リスクとなる。そのため、本剤の添付文書では、腎機能障害患者に使用する場合は、腎機能（Ccr）に応じて減量することを推奨している。したがって、申請予定の用量も腎機能に応じて減量することで有害事象の発現が予防・軽減できると

考える。

本剤の日本人及び外国人の薬物動態は類似していることから（2.7.2.3）、Company Core Data Sheet（以下、CCDS）に記載されている再発型性器ヘルペスの早期短期治療に対する腎機能に応じた減量の目安を参考に、「腎機能に応じた減量の目安」を設定し、添付文書等に記載することで、高血中濃度の維持による有害事象の発現が予防・軽減できるものと考える。

表 2.5-19 腎機能に応じた本剤投与量の目安

Ccr	国内再発型単純疱疹 早期短期治療	CCDSでの再発型性器ヘルペス 短期治療
≥ 60 mL/min	1回1000 mgを1日2回	1回1000 mgを12時間ごと
40-59 mL/min	1回500 mgを1日2回	1回500 mgを12時間ごと
20-39 mL/min	1回500 mgを1日1回	500 mgを1回
< 20 mL/min	1回250 mgを1日1回	250 mgを1回

CCDS；Company Core Data Sheet

(2) 早期短期治療の適正使用

再発型単純疱疹の治療では、前駆症状が発現している期間内又は皮膚病変発現後速やかに服用を開始することが重要となる。そのため、再発型単純疱疹患者に対して、前駆症状又は皮膚病変がみられたときに速やかに受診することを周知する必要がある。

また、再発時の前駆症状を認識できる患者に対しては、次回の症状発現に備えて、1回治療分の薬剤をあらかじめ処方することにより、患者自身で、前駆症状発現後速やかに治療を開始することが可能となる。したがって、早期短期治療を行う場合には、医師は再発時の前駆症状を認識できる患者を選定すると共に、適切な服用のタイミングを指示し、用法・用量を遵守するように患者への指導が重要と考える。

そのため、早期短期治療を行う場合には、以下の事項を医師、薬剤師又は患者に周知する必要があると考える。

1) 過去に単純疱疹の診断を受けており、単純疱疹の再発を繰り返している患者を対象とすること。
2) 問診等により、前駆症状を正確に認識できると医師が判断した患者を対象とすること。
3) 一度に処方する薬剤量は、1回治療分（1日分、8錠：1回4錠×2回）に留めること。
4) 適切な服用タイミングの指導、2回分（8錠）の錠剤を1度に服用するなどの誤投与を避けるための資材を医師、薬剤師及び患者に提供すること。
5) その他、医師、薬剤師及び患者に対して適正使用の推進を啓発する資材を提供すること。

添付文書（使用上の注意）による情報提供や医師、薬剤師等の医療従事者及び患者に対して適正使用を推進する資材を提供し、十分な情報提供をすることにより、適正使用の推進が可能であると考える。

2.5.5.10 過量投与、依存性、反跳現象及び乱用

2.5.5.10.1 過量投与

国内第III相試験（1日間投与）では、1回あたり1000 mgを超える用量（4錠を超える錠数）を服薬した被験者はいなかった。外国試験（2403試験及び2402試験）でも、規定された量を超える用量を服薬した被験者はいなかった。過量投与の被験者はいなかったことから、過量投与した時の安全性情報はない。

2.5.5.10.2 依存性、反跳現象及び乱用

国内第III相試験（1日間投与）及び外国の試験（2403試験及び2402試験）では、治験薬投与中及び投与後観察期間中に離脱症状及び反跳現象を疑わせる有害事象はみられなかった。

2.5.5.11 市販後使用経験（2.7.4.6）

国内では、2008年4月に「帯状疱疹」を効能として1回500 mg 1日3回の用法・用量で承認され、2013年2月には「単純疱疹」に対して1回250 mg 1日3回の用法・用量で効能追加が承認され、広く使用されているが、1回1000 mgを1日2回の用法・用量での使用経験はない。

外国では、再発型性器ヘルペスに対する短期治療は、1回1000 mg 1日2回の用法・用量が用いられているが、本剤のベネフィット・リスク評価に影響を及ぼすような安全性情報は得られていない。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状（2.5.1.1.1 ）

再発型単純疱疹は、初感染後に神経節に潜伏したHSV-1又はHSV-2が再活性化し、皮膚又は粘膜に病変を形成する疾患である[1)]。

再発型単純疱疹は、そう痒、違和感及びヒリヒリ感等の前駆症状が認められた後、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[3)]。

口唇ヘルペス患者では、局所刺激感や疼痛による肉体的苦痛や皮膚病変による美容面での精神的苦痛を感じていることが確認されている[7)]。また、再発型性器ヘルペス患者は、性活動の制限やパートナーへのHSV感染リスクに対する精神的苦痛を感じている[7)8)]。

2.5.6.1.2 現行の治療（2.5.1.1.3.1 ）

再発型単純疱疹の治療の第一選択は経口抗ヘルペスウイルス薬投与である[4)11)]。

軽症又は中等症の患者には、経口抗ヘルペスウイルス薬を5日間投与する。また、おおむね年6回以上の頻度で再発する免疫機能が正常な性器ヘルペス患者には、VACV500 mgを1日1回毎日服用する再発抑制療法も用いられる。

米国及び欧州では再発型単純疱疹に対して早期短期治療が推奨されているが、国内では未承認である。

国内の再発型単純疱疹の治療実態に関するアンケート調査の結果[7)]、前駆症状を自覚してから24時間以内に受診した患者は半数未満であり、多くの患者は早期に治療を開始できない状況であった。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 主要なベネフィットの要約とその根拠

(1) 再発型単純疱疹に対する有効性

以下の点から、本剤の早期短期治療は、再発型単純疱疹の治療に有効であると考える。

1) 再発型単純疱疹に対する治療効果

国内第III相試験（1日間投与）で、mITTを対象に、「すべての病変部位が治癒するまでの時間」に対して、本剤1000 mg b.i.d.群のプラセボ群に対する優越性が検証された。すべての病変部位が治癒するまでの時間の中央値は、本剤1000 mg b.i.d.群では4.7日、プラセボ群が5.7日であり、本剤を投与することでプラセボ群に比べて治癒までの日数を1日短縮した。この効果は、FDAの再発型口唇ヘルペスの臨床試験ガイドライン[28)]で臨床的意義があるとする0.5日の短縮を上回っており、治療効果があるものと判断した。

治癒に直結する指標である「すべての病変部位の完全痂皮化」までの時間及び単純疱疹の症状として生じることが多い重要な症状である「疼痛」が消失する時間は、プラセボ群と比較して本剤1000 mg b.i.d.群は約1日短縮しており、本剤の治療効果を裏付ける結果であった。また、「ウイルスが消失するまでの時間」は、プラセボ群と比較して本剤1000 mg b.i.d.群は約0.5日短縮した。

なお、外国で実施した再発型口唇ヘルペス患者又は再発型性器ヘルペス患者を対象とした臨床試験の結果、「原発病変部位又はすべて病変部位が治癒するまでの時間」の中央値は、プラセボ群（6.2日又は6.1日）に比べて本剤投与群（4.0～4.4日又は4.3日）で短くなっており、国内第III相試験（1日間投与）の結果は、外国臨床試験の結果を再現するものであった（2.5.4.4.1 ）。

これら主要評価項目及び副次評価項目の結果から、本剤は、再発型単純疱疹が治癒するまでの時間を短縮する作用を有すると考える。

(2) 治療機会の提供

再発型単純疱疹患者の調査[7)]では、前駆症状を自覚できる患者の内、自覚してから24時間以内に受診した患者は半数未満に留まり、多くの患者は早期に治療を開始できていない。

再発型単純疱疹患者の80%以上は、再発時の前駆症状を自覚している[7)]ことから、これらの患者に対してあらかじめ本剤の1日治療分を処方することで、前駆症状の発現後速やかに治療を開始することができる。そのため、発症後すぐに治療が開始できず、治療の機会を逸していた患者に対しても治療機会を提供できると考える。

国内第III相試験（1日間投与）のプラセボ群の内、違和感、ヒリヒリ感等の前駆症状を自覚し、治験薬を服用したが、紅斑及び丘疹等の皮膚症状がみられなかった被験者は、再発型単純疱疹の前駆症状ではなかった患者又はごく軽症で無治療にて治癒した患者、すなわち治療薬の服用が不要な患者であった可能性がある。プラセボ群のAborted lesion症例は、268例中80例であり、このうち紅斑又は丘疹等の皮膚症状がみられなかった患者は33例、12.3%であった。すなわち、約9割の患者は前駆症状を正確に判断し、適切に服薬していた。したがって、早期短期治療は、前駆症状を自覚できる患者に対して治療選択肢の1つになると考える。

(3) 利便性の向上

従来の治療法では1回250 mgを1日3回、5日間（合計15回）の服用が必要である。一方、早期短期治療は、1回1000 mgを2回服用することで、治癒までの期間を短縮することから、1回治療当たりの服薬回数及び服薬日数が軽減され、利便性の向上に貢献できると考える。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 主要なリスクの要約とその根拠

国内第III相試験（1日間投与）の結果から、新用法・用量の追加に伴って、新たに特定された重要なリスクはないと考える。

(1) 本剤を投与した被験者でみられた因果関係が否定できない重篤な有害事象

国内第III相試験（1日間投与）では、死亡及びその他の重篤な有害事象はみられなかった。また、外国臨床試験では、再発型口唇ヘルペス患者でみられた交通事故による死亡を除き、死亡及びその他の重篤な有害事象はみられなかった。事故原因は被験者になく、本剤との因果関係は否定されたことから、本剤のリスクには該当しないと考える。

(2) 治験薬の投与中止に至った有害事象

国内第III相試験（1日間投与）では、治験薬の投与中止に至った有害事象が1000 mg b.i.d.群に1例（動悸）認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。重症度は軽度であり、無治療にて回復した。

外国臨床試験では、再発型口唇ヘルペス患者で、治験薬の投与中止に至った有害事象が、1500 mg q.d.群の1例（蕁麻疹）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。重症度は軽度であり、標準的な治療により回復した。

本剤との因果関係が否定できない、投与中止に至る有害事象は2例発現したものの、いずれも重症度は軽度であり、無治療又は標準的な治療により回復したことから、本剤のリスクには該当しないと考える。

(3) 既承認の添付文書の「重大な副作用」について

現行の添付文書では、精神神経症状、重篤な皮膚障害、急性腎障害、横紋筋融解症及びショック、アナフィラキシーを重大な副作用として注意喚起している。

国内第III相試験（1日間投与）（M521101-02試験）では、精神神経症状を除き、重大な副作用に関連する事象はみられなかった。M521101-02試験でみられた精神神経症状は、傾眠、頭痛及び浮動性めまいであり、国内第III相試験（5日間投与）（M522101-01試験）でもみられた（表 2.5-20）。したがって、新用法・用量の追加に伴って、既承認の添付文書に記載されている重大な副作用の発現頻度が高くなる可能性は低いと考えられるが、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、横紋筋融解症及びショック、アナフィラキシーは、新用法・用量の重要な特定されたリスクと設定し、製造販売後の安全性監視事項とした。

また、現行の添付文書で重大な副作用（類薬）として注意喚起している、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、黄疸及び急性膵炎は、新用法・用量の重要な潜在的リスクと設定し、製造販売後の安全

性監視事項とした。

表 2.5-20 重大な副作用に関連する事象の発現状況

	自発報告（国内/外国）	M521101-02試験（FCV投与：263例）	M521101-01試験（FCV投与：281例）
精神神経症状	錯乱、幻覚、意識消失、痙攣、せん妄、脳症など（頻度不明）錯乱は主に高齢者	傾眠、頭痛、浮動性めまいが7例	傾眠、頭痛、浮動性めまいが12例
重篤な皮膚障害	中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等の重篤な皮膚障害（頻度不明）	報告なし	多形紅斑が1例
急性腎障害	急性腎障害（頻度不明）	報告なし	報告なし
横紋筋融解症	筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症（頻度不明）	報告なし	報告なし
ショック、アナフィラキシー	ショック、アナフィラキシー（頻度不明）	報告なし	報告なし

FCV：ファムシクロビル

(4) 有害事象の発現頻度

有害事象の発現頻度は既存治療（5日間投与）（M521101-01試験）の22.1%に対して、国内第III相試験（1日間投与）（M521101-02試験）の本剤群では19.0%であり、高用量の投与によって有害事象の発現頻度が高くなることなかった（表 2.5-21）。したがって、本剤の早期短期治療は、既存の5日間治療と同様、安全に使用できるものと考える。

表 2.5-21 国内臨床試験における有害事象

	M521101-02試験		M521101-01試験
	FCV 1000 mg b.i.d	プラセボ	FCV 250 mg t.i.d
安全性解析対象集団	263	268	281
有害事象	50 (19.0%)	31 (11.6%)	62 (22.1%)
高度	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.4%)
中等度	0 (0%)	0 (0%)	23 (8.2%)
軽度	50 (19.0%)	31 (11.6%)	45 (16.0%)
重篤な有害事象	0 (0%)	0 (0%)	0
投与中止に至った有害事象	1 (0.4%)	0 (0%)	1 (0.4%)

FCV：ファムシクロビル、b.i.d.：1日2回投与、t.i.d：1日3回投与

(5) 新用法・用量でみられた有害事象

国内第III相試験（1日間投与）で本剤群での発現割合が1%以上の有害事象は、鼻咽頭炎、毛包炎、頭痛、外陰部膣カンジダ症、傾眠、湿疹であった。この内、毛包炎、外陰部カンジダ症、湿疹は、単純疱疹（既存治療）の第III相臨床試験（5日間投与）（M521101-01試験）又

は再発型口唇ヘルペス又は再発型性器ヘルペスを対象とした外国臨床試験で発現割合が1%未満の有害事象であったが、いずれも治験薬との因果関係が否定できる有害事象であった。したがって、本剤の早期短期治療によって、新たな副作用が発現する可能性は低いものと考える。

(6) 腎機能障害患者への影響

国内第III相試験（1日間投与）では、腎機能障害の患者を除外するため、「腎機能障害の可能性を有する患者又は腎機能障害を有する患者」に加え、「Horioらの算出式[29]により算出したCcrが60 mL/min未満の患者」を除外基準として設定した。一方で、Cockeroft - Gault推定式[30]によるCcr（60 mL/min以上と60 mL/min未満）に基づき、腎機能障害患者に対する有害事象発現状況を検討した。しかし、Ccr60 mL/min未満が4例と非常に少なかったため、腎機能障害患者に対する安全性は検討できなかった。

FCVは腎排泄型のため、腎機能障害を有する患者では高い血中濃度が持続することが想定されるが、2.5.5.9 に示すように腎機能障害の程度に応じて用法・用量を調節することで、高い血中濃度の維持による有害事象の発現増加を防止できると考え、重要な不足情報には該当しないと考える。

(7) 早期短期治療に起因するリスク

早期短期治療は、あらかじめ処方された薬剤を前駆症状の発現後速やかに服用することから、「再発型単純疱疹の前駆症状ではない症状で服用する可能性」及び「2回分を一度に服用する可能性（2倍用量による影響）」がリスクとして想定される。

国内第III相試験（1日間投与）では、前駆症状を適切に判断できる患者を選定すると共に、適切な服用のタイミング及び用法・用量の遵守を患者に指導することを治験責任医師及び治験分担医師に周知し、継続的にモニタリングしたことで、誤った服用はなかったものと考えられる。承認後は、2.5.5.9 に示す予防策を講じることで、適正使用が推進されるものと考えるが、適正使用に係る情報を重要な不足情報と設定し、使用実態下での本剤の適正使用に係る患者の理解度及び本剤の適正使用について確認する。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

2.5.6.4.1 ベネフィット・リスク評価の根拠及び臨床的判断

単純疱疹の治療目的は、病変部位の皮疹を早期に治癒させることであるため、臨床試験では、単純疱疹のすべての病変が治癒するまでの時間を主要評価項目とし、本剤の早期短期治療による単純疱疹に対する有効性を評価した。その結果、本剤1000 mg b.i.d.のすべての病変部位が治癒するまでの時間の中央値は4.7日であり、プラセボ（5.7日）に比べて、1日間短縮され、臨床的に意義のあるものと判断した。

また、副次評価項目である「単純疱疹のすべての病変部位が完全痂皮化するまでの時間」の中央値は、本剤1000 mg b.i.dが4.0日、プラセボが4.8日であった。皮膚病変の完全痂皮化は治癒に直結する指標であり、本剤を投与することで病変部位の治癒を早めることが支持された。「単純疱疹に伴う疼痛が消失するまでの時間」の中央値は、プラセボ（3.2日）に比べて本剤1000 mg b.i.d.（2.2日）で短く、本剤の投与により疼痛が早く消失したことが確認された。これらの結果は本剤の治療効果を裏付けるものであった。

再発型単純疱疹患者を対象とした国内第III相試験（1日間投与）及び外国で実施した臨床試験（2403試験及び2402試験）では本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象はみられず、また、有害事象の発現頻度、種類及び重症度についても、既存の用法・用量を超えることはなかった。これら臨床試験の結果から、申請予定の用法・用量による新たなリスクはないと考える。しかしながら、使用実態下ではより幅広い患者層に使用されることから、製造販売後の安全性監視活動（製造販売後調査等）を通じてその安全性を確認する。

2.5.6.4.2 ベネフィット・リスク評価に関する申請者の結論

再発型単純疱疹患者を対象とした国内第III相試験（1日間投与）では、再発時の前駆症状を認識できる患者を選定し、あらかじめ処方した薬剤を患者自身の判断で服用した。その結果、本剤1000 mg b.i.d.は、プラセボ群に比べて皮膚又は粘膜の病変が治癒するまでの時間を短縮させることが明らかとなった。一方、本剤1000 mg b.i.d.で認められた有害事象の頻度は、プラセボ群に比べてわずかに高かったが、従来の250 mg t.i.d、5日間投与と同程度であった。また、本剤1000 mg b.i.d.で認められた有害事象の種類及び重症度は、250 mg t.i.d、5日間投与で認められた有害事象の範囲内であることから、申請予定の用法・用量のベネフィットは、リスクを上回ると考えられる。国内第III相試験（1日間投与）では、過去1年間の再発回数を3回以上の患者を対象としており、同様の再発頻度の再発型単純疱疹患者にとって新たな治療の選択肢になり得ると考える。

再発型単純疱疹患者の多くは、「少しでも早く症状をなくしたい」と考えており、再発時の前駆症状を認識できる患者も80%以上と多い。その一方で、前駆症状発現後24時間以内に受診している患者は40%程度に留まり、半数の患者は早期治療ができていない現状であり、このような患者に対しては、早期短期治療が第一選択になるものと考える。

2.5.6.4.3 ベネフィット・リスク評価結果に重要となる添付文書及びリスク管理活動

医薬品リスク管理計画書に定める医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画にしたがってリスク管理活動を行う。

2.5.6.5 補遺

なし

2.5.7 参考文献

1) 本田まりこ. αヘルペスウイルス-単純ヘルペスウイルス(HSV)と水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV) αヘルペスウイルス感染症の治療と予防 αヘルペスウイルス感染症(皮膚科領域)に対する治療. 日臨 2006; 64: 306-310.
2) 本田まりこ. ヘルペスウイルス感染症 各科領域でのヘルペスウイルス感染症 皮膚科領域. 日臨 2006; 64: 95-98.
3) Spruance SL, Overall JC Jr, Kern ER, Krueger GG, Pliam V, Miller W. The natural history of recurrent herpes simplex labialis: implications for antiviral therapy. N Engl J Med 1977; 297: 69-75.
4) 性器ヘルペス. 清田浩, 石地尚興, 岸本寿男, 佐藤武幸, 立川夏夫, 中川尚他. 性感染症診断・治療ガイドライン2016. 日性感染症会誌 2016; 27: 64-68.
5) 新村眞人, 本田まりこ, 峰咲幸哲, 松尾光馬. ヘルペスカラーアトラス 単純ヘルペス. 東京: 臨床医薬研究協会; 2002: 5-13.
6) Spruance SL, Wenerstrom G. Pathogenesis of recurrent herpes simplex labialis. IV. Maturation of lesions within 8 hours after onset and implications for antiviral treatment. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1984; 58: 667-671.
7) 川島眞. 再発型単純疱疹患者の患者背景およびQOLに関するアンケート調査. 臨医薬 2013; 29: 137-149.
8) 鈴木和重, 鈴木祐子, 柴田宏江, 佐藤由紀, 近藤雅彦, 新村眞人. 性器ヘルペス患者の実態および考え方と行動について インターネットを通じた患者調査結果. 臨医薬 2006; 22: 457-469.
9) Spruance SL. The natural history of recurrent oral-facial herpes simplex virus infection. Semin Dermatol 1992; 11: 200-206
10) 木村宏, 森島恒雄. ヘルペスウイルス感染症 診断・治療・予防 ヘルペスウイルス感染症の診断. 日臨 2006; 64: 55-58.
11) 渡辺大輔. 単純疱疹. 渡辺晋一, 古川福美, 編集. 皮膚疾患最新の治療 2017-2018. 東京: 南江堂; 2017: 175-176.
12) CQ101 性器ヘルペスの診断と治療は？ 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン-婦人科外来編2014. 東京: 日本産科婦人科学会事務局; 2014: 1-3.
13) 渡辺大輔. 単純疱疹. 福井次矢, 高木誠, 小室一成, 総編集. 今日の治療指針2017年版. 東京: 医学書院; 2017: 1207-1208.
14) ファムビル®錠250 mg 添付文書. 第9版.旭化成ファーマ株式会社. 2016
15) バルトレックス®錠500 添付文書. 第13版. グラクソ・スミスクライン株式会社. 2014
16) ゾビラックス®錠200 添付文書. 第14版. グラクソ・スミスクライン株式会社. 2015
17) 白木公康, 大黒徹. 性器ヘルペス再発抑制療法(suppressive therapy). Derma 2008; 147: 23-29.
18) Corey L. Herpes Simplex Virus Infection. Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo, ed. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. Vol 2. United States of America: McGraw-Hill Education; 2015: 1175-1183.
19) World Health Organization. WHO guidelines for the treatment of genital herpes simplex virus. World Health Organization; 2016.
20) Genital HSV Infections. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 2015; 64: 27-32.
21) Patel R, Alderson S, Geretti A, Nilsen A, Foley E, Lautenschlager S, et al; IUSTI/WHO Europe. European guideline for the management of genital herpes, 2010. Int J STD AIDS 2011; 22: 1-10.
22) 川島眞. 本邦の再発型単純疱疹の治療実態に関するアンケート調査. 臨医薬 2013; 29: 151-

160.
23) 倉本賢. 在宅医療 兵庫県における皮膚病サーベイランス24年間の動向. 日臨皮医誌 2012; 29: 52-57.
24) 厚生労働省. 性感染症報告数. http://www.mhlw.go.jp/topics/2005/04/tp0411-1.html. Accessed December 12, 2017.
25) Hodge RA, Perkins RM. Mode of action of 9-(4-hydroxy-3-hydroxymethylbut-1-yl)guanine (BRL 39123) against herpes simplex virus in MRC-5 cells. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 223-229.
26) Earnshaw DL, Bacon TH, Darlison SJ, Edmonds K, Perkins RM, Vere Hodge RA. Mode of antiviral action of penciclovir in MRC-5 cells infected with herpes simplex virus type 1 (HSV-1), HSV-2, and varicella-zoster virus. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 2747-2757.
27) T. H. Bacon, J. Gilbart, B. A. Howard, R. Standring-Cox. Inhibition of varicella-zoster virus by penciclovir in cell culture and mechanism of action. Antiviral Chemistry & Chemotherapy 1996; 7: 71-78
28) Center for Drug Evaluation and Research. Recurrent Herpes Labialis: Developing Drugs for Treatment and Prevention Guidance for Industry. Center for Drug Evaluation and Research, US Dept of Health and Human Services; 2017.
29) Horio M, Orita Y, Manabe S, Sakata M, Fukunaga M. Formula and Nomogram for Predicting Creatinine Clearance from Serum Creatinine Concentration. Clin Exper Nephrol 1997; 1: 110-114.
30) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31-41.