

## ファムビル<sup>®</sup>錠250 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

旭化成ファーマ株式会社

### 略号一覧

なし

## 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
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 .....	4
2.7.1.1.2 生物学的利用能や生物学的同等性の検討 .....	4
2.7.1.1.3 分析方法のバリデーション .....	4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 .....	4
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 .....	4
2.7.1.4 付録 .....	4
2.7.1.5 参考文献 .....	4

## 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 製剤開発の経緯

再発型単純疱疹患者を対象とし国内で実施した臨床試験（M521101-02試験）では、国内の市販製剤であるファミビル錠250 mgを用いた。

外国で実施した臨床試験（FAM810A 2403及びFAM810A 2402）では、外国の市販製剤であるFamciclovir錠125 mgを2錠ずつカプセルに封入した製剤を用いた。

#### 2.7.1.1.2 生物学的利用能や生物学的同等性の検討

本申請にあたり、新たな生物学的利用能や生物学的同等性に関する試験は実施していない。

#### 2.7.1.1.3 分析方法のバリデーション

本申請のデータパッケージに含めた臨床薬理試験で行った分析方法のバリデーション結果は、初回承認申請時に評価済みであることから、新たに本項に記載すべき事項はない。

### 2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当なし

### 2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

### 2.7.1.4 付録

該当なし

### 2.7.1.5 参考文献

該当なし

## ファミビル<sup>®</sup>錠250 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

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
FCV	ファミシクロビル : Famciclovir
ACV	アシクロビル : Aciclovir
AUC <sub>0-∞</sub>	Area under the curve : 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
BRL42359	ペンシクロビルの前駆物質
C <sub>max</sub>	Maximal plasma drug concentration : 最高血漿中濃度
IC <sub>50</sub>	50% inhibition concentration : 50%阻害濃度
MRT	Mean residence time : 平均滞留時間
PCV	ペンシクロビル : Penciclovir
QT	Time in msec from start of the Q wave to end of the T wave : Q波開始からT波終了まで時間
QTc	QT interval corrected for heart rate : 心拍数で補正したQT間隔
t <sub>1/2</sub>	Elimination half-life : 消失半減期
t <sub>max</sub>	Time to reach C <sub>max</sub> : 最高濃度到達時間

## 目次

	頁
2.7.2 臨床薬理試験.....	4
2.7.2.1 背景及び概観.....	4
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験の構成及び概観.....	4
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の構成及び概観.....	4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約.....	5
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	8
2.7.2.4 特別な試験.....	9
2.7.2.4.1 国内臨床分離株の薬剤感受性.....	9
2.7.2.5 付録.....	11
2.7.2.6 参考文献.....	12

## 2.7.2 臨床薬理試験

### 2.7.2.1 背景及び概観

#### 2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験の構成及び概観

本申請は、ファミビル錠250 mgの適応症である単純疱疹の内、再発型単純疱疹に対する新用量医薬品申請である。そのため、新たなヒト生体試料を用いた非臨床試験は実施していない。

#### 2.7.2.1.2 臨床薬理試験の構成及び概観

再発型単純疱疹に対する新用量は1回用量が1000 mgである。適応症を帯状疱疹とした承認申請で評価された臨床薬理試験の最高用量は1000 mgであり、当該承認時の成績に基づき、新用量での薬物動態を推測することは可能と考えた。そこで、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）及び反復投与試験（FAM810A 2101）並びに英国で実施した健康成人を対象とした単回投与試験（FAM810A 2106）を参考資料とした。なお、これら臨床試験の結果は論文として公表されており、2.7.2.2 は公表文献に基づき記載した。

表 2.7.2-1 臨床薬理試験の概要

試験番号 資料区分 実施国・地域	試験デザイン	治験薬 投与方法 投与期間	対象 被験者数	報告書の 添付場所 (文献)
FAM810A 2103 参考 日本	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 用量漸増試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Famciclovir 250 mg錠</li> <li>• Famciclovir 500 mg錠</li> <li>• プラセボ錠</li> </ul> 下記のstepごとに、治験薬を空腹時に単回経口投与した。 1：250 mg又はプラセボを1錠 2：500 mg又はプラセボを1錠 3：500 mg又はプラセボを2錠	健康成人男性：36例  250 mg：8例 500 mg：8例 1000 mg：8例 プラセボ：12例	5.3.3.1-1 5.3.3.1-2 (1)(2)
FAM810A 2101 参考 日本	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Famciclovir 750 mg錠</li> <li>• プラセボ錠</li> </ul> 治験薬を1日目及び7日目は1日1回、2日目～6日目は1日3回、反復経口投与した。 7日間	健康成人男性：12例  750 mg：8例 プラセボ：4例	5.3.3.1-1 5.3.3.1-2 (1)(2)
FAM810A 2106 参考 英国	ランダム化 単盲検 4期クロスオーバー	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Famciclovir 125 mg錠</li> <li>• Famciclovir 250 mg錠</li> <li>• Famciclovir 500 mg錠</li> <li>• Famciclovir 750 mg錠</li> </ul> 治験薬を空腹時に単回経口投与した。	健康成人男性：20例	5.3.3.1-3 (3)

新用量は、1回1000 mg、1日2回投与となるが、これまでに得られている非臨床試験成績及び臨床試験成績から、本薬がQT間隔を延長させる可能性は低いと考え、「非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（平成21年10月23日付薬食審査発1023第1号 厚生労働省医薬食品局審査課長通知）に基づくQT/QTc評価試験は実施しなかった。

以下に、非臨床試験及び臨床試験の結果の概要を示す。

- 麻酔下のイヌにファミシクロビル（以下、FCV）1～300 mg/kgを静脈投与した一般薬理試験では、心電図への影響はみられなかった。
- 国内健康成人男性を対象とした単回投与試験（250、500及び1000 mg）及び反復投与試験（1回750 mg、1日3回）では、本剤に起因する心電図の異常はみられなかった<sup>2)</sup>。
- 国内帯状疱疹患者を対象とした後期第II相臨床試験で、1回750 mgを1日3回、7日間投与した被験者でみられた因果関係が否定できない有害事象は、口唇乾燥（軽度、1例）、胃部不快感（中等度、1例）、尿沈渣（1例）、GOT及びGPT増加（3例）、白血球数増加（1例）であり、心臓障害に関する有害事象はみられなかった。
- 外国で実施した再発型口唇ヘルペス患者を対象とした第IIIb相臨床試験（1500 mgを単回投与又は1回750 mgを2回投与）では、心臓障害に関する有害事象はみられなかった（2.7.6.2）。
- 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相臨床試験（1回1000 mgを2回投与）では、心臓障害に関する有害事象として動悸（palpitation）が163例中2例でみられたが、どちらの被験者も不整脈等の症状はみられなかった（2.7.6.3）。

### 2.7.2.2 個々の試験結果の要約

#### (1) 国内単回投与試験（FAM810A 2103）

健康成人男性（日本人各群8例、合計24例）にFCV 250、500又は1000 mgを空腹時に単回経口投与したときの血漿中薬物濃度推移を図 2.7.2-1に、活性代謝物であるペンシクロビル（以下、PCV）及びその前駆物質BRL42359の薬物動態学的パラメータを表 2.7.2-2及び表 2.7.2-3に示した。

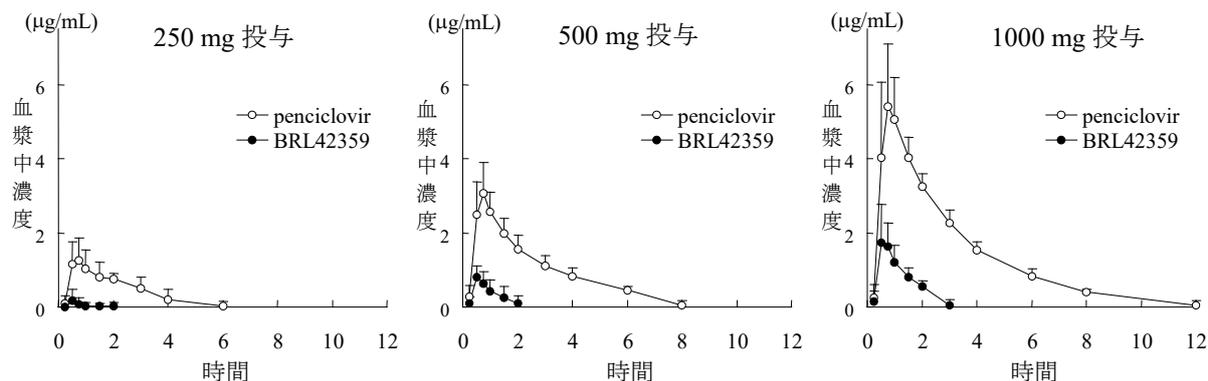
いずれの投与量も血漿中及び尿中にFCVは検出されなかった。

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 $AUC_{0-\infty}$ はFCVの投与量の増加に伴って増加した。 $t_{1/2}$ は1.84時間から2.03時間と投与量間で違いはみられなかった。FCVを250 mg投与したときの血漿中PCV濃度は6時間後に、500 mg投与時は8時間後に、1000 mg投与時は12時間後に定量下限付近まで減少した。BRL42359の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、PCVの値に比較しそれぞれ1/4～1/3及び1/7～1/4であった。

投与後24時間までのPCV及びBRL42359の尿中排泄率は、投与量間で差はみられなかった（表 2.7.2-4）。

医師の診察、自覚症状及び臨床検査の結果から、FCVに起因すると考えられる異常所見はみられず、忍容性は良好であった。

図 2.7.2-1 単回経口投与時の血漿中ペンシクロビル及びBRL42359の濃度推移



平均±標準偏差、n=8

表 2.7.2-2 単回経口投与時の血漿中ペンシクロビルの薬物動態学的パラメータ

薬物動態学的パラメータ	Famciclovir投与量		
	250 mg	500 mg	1000 mg
C <sub>max</sub> (µg/mL)	1.45 (0.36)	3.21 (0.62)	5.76 (1.52)
t <sub>max</sub> (h)	0.91 (0.55)	0.78 (0.31)	1.00 (0.42)
t <sub>1/2</sub> (h)	1.84 (0.57)	1.97 (0.32)	2.03 (0.37)
AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	3.84 (1.32)	8.61 (1.32)	16.50 (2.33)

平均 (標準偏差)、n=8

表 2.7.2-3 単回経口投与時の血漿中BRL42359の薬物動態学的パラメータ

薬物動態学的パラメータ	Famciclovir投与量		
	250 mg	500 mg	1000 mg
C <sub>max</sub> (µg/mL)	0.45 (0.22)*	0.89 (0.21)	1.89 (0.85)
t <sub>max</sub> (h)	0.88 (0.75)*	0.56 (0.18)	0.63 (0.19)
t <sub>1/2</sub> (h)	1.59**	0.84 (0.48)***	1.22 (0.81)
AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	0.87**	1.31 (0.55)***	3.04 (0.72)

平均 (標準偏差)、n=8 (\*:n=4、\*\*:n=1、\*\*\*:n=6) 1.13.1-3、表へ-38より一部改変

表 2.7.2-4 単回経口投与時のペンシクロビル及びBRL42359の尿中排泄率

累積尿中排泄率*	Famciclovir投与量		
	250 mg	500 mg	1000 mg
Penciclovir	53.35 (11.74)	59.59 (10.76)	60.92 (5.91)
BRL42359	5.06 (1.67)	6.36 (2.19)	6.40 (0.96)
合計	58.40 (12.55)	65.95 (11.65)	67.31 (5.90)

\*: 0~24時間累積排泄率、投与量に対する%、平均 (標準偏差)、n=8

1.13.1-3、表へ-39より一部改変

(2) 国内反復投与試験 (FAM810A 2101)

健康成人男性 (日本人6例) にFCVを7日間反復投与した。1日目及び7日目は朝食後750 mgを単回投与、2~6日目は、1回750 mgを1日3回5時間間隔で食後に投与した。血漿中PCV濃度の予測推移を図 2.7.2-2に、血漿中PCVの薬物動態学的パラメータを表 2.7.2-5に示した。血漿中PCV濃度は、各投与日の初回投与直前に定量下限付近又はそれ以下まで低下した。1日目及び7日目の薬物動態学的パラメータに差はみられなかった。PCV及びその前駆体

BRL42359の尿中排泄率にも差はみられなかった(表 2.7.2-6)。FCV単回投与時の血漿中PCV濃度から予測した2日目以降のPCV濃度の推移は実測値とほぼ一致し、反復投与による蓄積性は認められなかった。

FCVとの関連性が否定できない有害事象として、下痢(1例)、口唇炎(1例)及び臨床検査値異常(2例)がみられたが、いずれも臨床上問題となるものではなく、忍容性は良好であった。

図 2.7.2-2 ファムシクロビル 750 mgを1日目と7日目に単回投与、2~6日目に1日3回5時間間隔で5日間反復投与したときの血漿中ペンシクロビルの濃度及び単回投与時からの予測推移

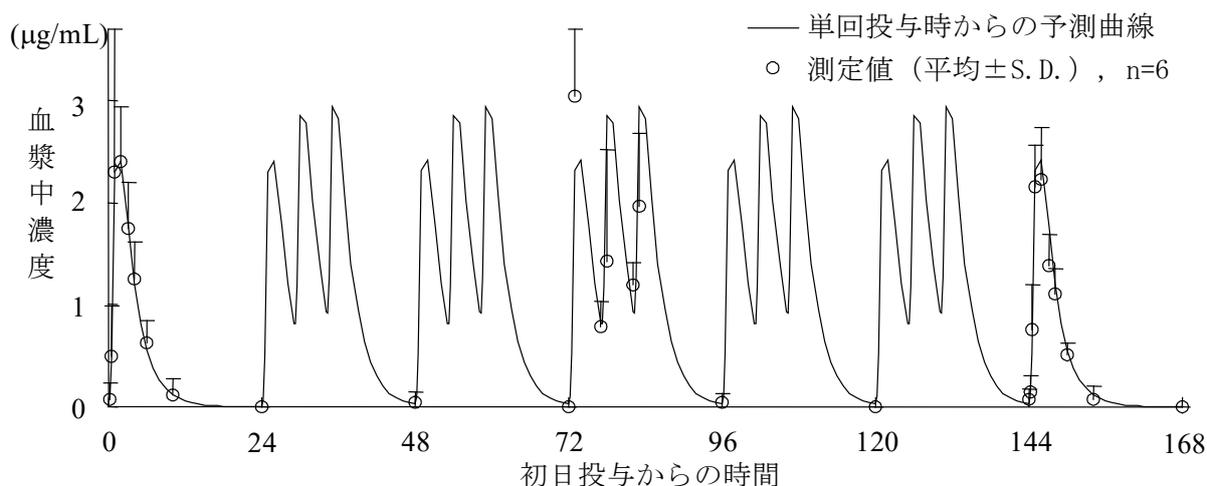


表 2.7.2-5 ファムシクロビル 750 mgを7日間反復投与したときの血漿中ペンシクロビルの薬物動態学的パラメータ

薬物動態学的パラメータ	1日目	7日目
C <sub>max</sub> (µg/mL)	2.92 (0.96)	2.39 (0.37)
t <sub>max</sub> (h)	1.83 (0.75)	1.67 (0.52)
t <sub>1/2</sub> (h)	2.03 (0.36)	2.12 (0.40)
AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	10.64 (2.67)	9.46 (1.82)

平均(標準偏差)、n=6

表 2.7.2-6 ファムシクロビル 750 mgを7日間反復投与したときのペンシクロビル及びBRL42359の尿中排泄率

累積尿中排泄率*	1日目(0~24時間)	7日目(0~24時間)	全投与期間(0~168時間)
Penciclovir	54.88 (5.77)	55.19 (7.58)	54.02 (7.81)
BRL42359	4.99 (1.80)	7.82 (2.01)	9.50 (3.04)
合計	59.86 (7.16)	63.01 (7.35)	63.52 (6.40)

\*: 累積排泄率、投与量に対する%、平均(標準偏差)、n=6

(3) 外国クロスオーバー単回投与試験 (FAM810A 2106)

健康成人男性にFCV 125、250、500及び750 mgを単回投与したときの血漿中PCV濃度の経時的推移を図 2.7.2-3に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2-7に示した。

血漿中PCV濃度は投与後0.5~0.75時間で最高値となり、C<sub>max</sub>及びAUCはFCVの投与量に応

じて増加した。 $t_{1/2}$ 及びMRTは投与量間で違いはみられなかった。FCVを125 mg又は250 mg投与したときの血漿中PCV濃度は5~6時間後に、500 mg又は750 mg投与したときは10時間後に定量下限まで減少した。

PCVの尿中回収率の平均（標準偏差）は、125mg投与が50.9%（9.3%）、250 mg投与が56.5%（10.3%）、500 mg投与が59.9%（9.0%）、750 mg投与が60.4%（8.1%）であった。

図 2.7.2-3 ファムシクロビル単回経口投与時の血漿中ペンシクロビル濃度の推移（外国）

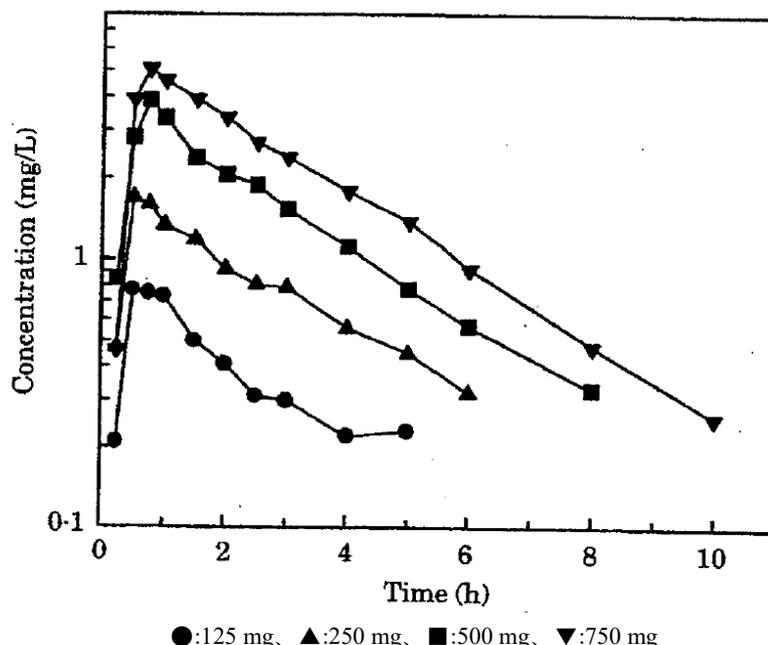


表 2.7.2-7 単回投与時の血漿中ペンシクロビルの薬物動態学的パラメータ（外国）

薬物動態学的パラメータ	Famciclovir投与量			
	125 mg	250 mg	500 mg	750 mg
$C_{max}$ (µg/mL)	0.84 (0.22)	1.59 (0.35)	3.34 (0.58)	5.09 (0.99)
$t_{max}$ (h)	0.51 (0.5 - 1.0)	0.75 (0.5 - 3.1)	0.75 (0.5 - 1.0)	0.75 (0.5 - 1.5)
AUC (µg·h/mL)	2.20 (0.71)	4.26 (1.15)	9.27 (2.18)	14.1 (3.03)
$t_{1/2}$ (h)	2.31 (1.10)	2.17 (0.53)	2.27 (0.37)	2.16 (0.20)
MRT (h)	3.50 (1.42)	3.41 (0.83)	3.45 (0.43)	3.30 (0.36)

平均（標準偏差）、ただし $t_{max}$ は中央値（最小値-最大値）

### 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

#### (1) 日本人の血漿中PCVの薬物動態

日本人を対象とした単回投与試験では、FCVの最大投与量は1000 mgであり、このときのPCVの $C_{max}$ は5.76 µg/mLであった。投与後12時間の血漿中のPCV濃度は定量下限近くまで減少しており、PCVは速やかに消失した。

反復投与試験では、FCVを1回750 mg、1日3回、7日間（1日目及び7日目は1日1回）投与した。1日目及び7日目のPCVの $C_{max}$ は、それぞれ2.92及び2.39 µg/mL、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ10.64及び9.46 µg·h/mLであった。また、FCV単回投与時の血漿中PCV濃度から予測した2日目以降のPCV濃度の推移は、実測値とほぼ一致し、反復投与による蓄積性は認められなかった。

これら2試験の結果から、今回申請する新用量、すなわち、FCVを1回1000 mg、12時間間

隔で2回投与したときの血漿中のPCV濃度は、FCV 1000 mgの単回投与時の値を大きく上回ることはなく、安全性上の問題はないと考える。

(2) 外国人の血漿中PCVの薬物動態との比較

日本人又は外国人を対象にFCVを単回投与したときの血漿中PCVの薬物動態学的パラメータを比較した (表 2.7.2-8)。

日本人及び外国人のいずれもC<sub>max</sub>及びAUCは、投与量に相関して増加し、同一投与量では類似した値を示したことから、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になるものと考ええる。

表 2.7.2-8 国内外で実施した単回投与試験の血漿中ペンシクロビルの薬物動態学的パラメータの比較

薬物動態学的パラメータ		Famciclovir投与量				
		125 mg	250 mg	500 mg	750 mg	1000 mg
C <sub>max</sub> (µg/mL)	国内	-	1.45 (0.36)	3.21 (0.62)	-	5.76 (1.52)
	外国	0.84 (0.22)	1.59 (0.35)	3.34 (0.58)	5.09 (0.99)	-
AUC (µg·h/mL)	国内	-	3.84 (1.32)	8.61 (1.32)	-	16.50 (2.33)
	外国	2.20 (0.71)	4.26 (1.15)	9.27 (2.18)	14.1 (3.03)	-

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 国内臨床分離株の薬剤感受性

国内第III相試験 (M521101-02試験) では、ウイルス分離・培養で陽性となった被験者から分離した単純ヘルペス1型 (以下、HSV-1)16株及び同2型 (以下、HSV-2) 18株のPCV及びアシクロビル (以下、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<sub>50</sub>) に基づき評価した (表 2.7.2-9)。

HSV-1に対するPCVのIC<sub>50</sub>の平均は0.026 µg/mLであり、ACVのIC<sub>50</sub>の平均は0.027 µg/mLであった。HSV-2に対するPCV及びACVのIC<sub>50</sub>の平均は、それぞれ0.28 µg/mL 及び0.11 µg/mLであった。

表 2.7.2-9 国内第III相試験で分離された単純ヘルペスウイルスの薬剤感受性 (IC<sub>50</sub>)

	HSV-1		HSV-2	
	Penciclovir	Aciclovir	Penciclovir	Aciclovir
	0.0091	0.030	0.23	0.14
	0.016	0.010	0.19	0.11
	0.010	0.016	0.32	0.19
	0.011	0.012	0.094	0.030
	0.012	0.0080	0.38	0.16
	0.032	0.039	0.15	0.042
	0.013	0.031	0.17	0.064
	0.013	0.028	0.14	0.099
	0.014	0.011	0.18	0.15
	0.033	0.049	0.32	0.22
	0.023	0.017	0.38	0.090
	0.048	0.055	0.15	0.10
	0.050	0.078	0.46	0.070
	0.014	0.012	0.38	0.092
	0.047	0.022	0.46	0.18
	0.076	0.018	0.50	0.11
	-	-	0.31	0.078
	-	-	0.29	0.078
例数	16	16	18	18
平均	0.02632	0.02725	0.28356	0.11128
標準偏差	0.01963	0.01953	0.12553	0.05208
中央値	0.01500	0.02000	0.30000	0.09950
最小値-最大値	0.0091 - 0.0760	0.0080 - 0.0780	0.0940 - 0.5000	0.0300 - 0.2200

(µg/mL)

5.3.5.1-1表10-6及び表16-2-6-4より改変

2.7.2.5 付録

表 2.7.2-10 薬物動態試験の要約

試験番号 実施国・地域	試験の目的	試験デザイン	治験薬の投与方法 及び投与期間	対象 被験者数：完了時 年齢の平均（標準偏差）	投与量	薬物動態学的パラメータの 平均（標準偏差）				幾何平均比 (90%信頼区間)		報告書の 添付場所 (文献)
						C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	C <sub>max</sub> 比	AUC比	
FAM810A 2103 日本	健康成人男性に単回 投与したときの安全 性及び薬物動態を検 討した。	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 用量漸増試験	絶食下、水 150 mL とともに治験薬を 経口投与した。	健康成人男性：36例 年齢 250 mg：22.3 (2.6)、n=8 500 mg：23.1 (2.5)、n=8 1000 mg：21.6 (2.7)、n=8	250 mg	1.45 (0.36)	0.91 (0.55)	3.84 (1.32)	1.84 (0.57)	-	-	(12)
					500 mg	3.21 (0.62)	0.78 (0.31)	8.61 (1.32)	1.97 (0.32)			
					1000 mg	5.76 (1.52)	1.00 (0.42)	16.50 (2.33)	2.03 (0.37)			
FAM810A 2101 日本	健康成人男性に7日 間反復投与したとき の安全性及び薬物動 態を検討した。	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較試験	食後 30 分に、水 150 mL とともに治 験薬を1日目及び7 日目は1日1回、2日 目～6日目は1日3 回、経口投与した。	健康成人男性：12例 年齢 750 mg：23.0 (3.0)、n=6	750 mg (1日目)	2.92 (0.96)	1.83 (0.75)	10.64 (2.67)	2.03 (0.36)	-	-	(12)
					750 mg (7日目)	2.39 (0.37)	1.67 (0.52)	9.46 (1.82)	2.12 (0.40)			
FAM810A 2106 英国	健康成人男性に単回 投与したときの安全 性及び薬物動態を検 討した。	ランダム化 単盲検 4期クロスオーバ ー試験	絶食下、水 300 mL とともに治験薬を 経口投与した。	健康成人男性：20例 年齢 36 (23-59) *	125 mg	0.84 (0.22)	0.51** (0.5-1.0)	2.20 (0.71)	2.31 (1.10)	1.05 (0.96-1.15)	1.01 (0.92-1.11)	(3)
					250 mg	1.59 (0.35)	0.75** (0.5-3.1)	4.26 (1.15)	2.17 (0.53)	-	-	
					500 mg	3.34 (0.58)	0.75** (0.5-1.0)	9.27 (2.18)	2.27 (0.37)	1.06 (0.96-1.16)	1.09 (0.99-1.19)	
					750 mg	5.09 (0.99)	0.75** (0.5-1.5)	14.1 (3.03)	2.16 (0.20)	1.08 (0.99-1.19)	1.12 (1.02-1.23)	

\*：平均(最小値-最大値)、\*\*：中央値(最小値-最大値)

### 2.7.2.6 参考文献

- 1) 工藤忍, 吉井優子, 泉清美, 坪井貴司, 熊倉博之, 中道昇他. Famciclovir単回及び反復投与時のヒトにおける体内動態. 薬物動態. 1996; 11: 547-555.
- 2) 関野久之, 中道昇, 安田栄一, 鈴木阿希美, 熊倉博之, 西岡佳隆. ファムシクロビルの第I相臨床試験 健常成人を対象とする単回および反復経口投与時の安全性. 薬理と治療. 1996; 24: 1509-1516.
- 3) Pue MA, Pratt SK, Fairless AJ, Fowles S, Laroche J, Georgiou P, et al. Linear pharmacokinetics of penciclovir following administration of single oral doses of famciclovir 125, 250, 500 and 750 mg to healthy volunteers. J Antimicrob Chemother 1994; 33: 119-127.

## ファミビル®錠250 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

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
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
PPS	Per protocol set : 治験実施計画書に適合した対象集団

目次

	頁
2.7.3 臨床的有効性.....	4
2.7.3.1 背景及び概観.....	4
2.7.3.1.1 臨床試験のデザイン.....	5
2.7.3.1.2 対象患者の選択.....	5
2.7.3.1.3 治療方法.....	6
2.7.3.1.4 有効性の評価項目.....	7
2.7.3.1.5 統計解析方法.....	10
2.7.3.2 個々の試験結果の要約.....	12
2.7.3.2.1 国内第III相試験（M521101-02試験）（5.3.5.1-1）.....	12
2.7.3.2.2 外国で実施した再発型口唇ヘルペス患者を対象とした第IIIb相試験（2403試験）（5.3.5.1-2）.....	15
2.7.3.2.3 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）（5.3.5.1-3）.....	18
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	21
2.7.3.3.1 試験対象集団.....	21
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.....	21
2.7.3.3.1.2 市販後に使用が予想される患者集団との差異.....	22
2.7.3.3.1.3 試験から脱落した被験者の内訳.....	23
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討.....	24
2.7.3.3.2.1 主要評価項目.....	24
2.7.3.3.2.2 副次評価項目.....	25
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較.....	26
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....	28
2.7.3.4.1 推奨用法・用量.....	28
2.7.3.4.2 推奨用法・用量の設定根拠.....	28
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性.....	28
2.7.3.6 付録.....	29
2.7.3.7 参考文献.....	31

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

ファミビル錠250 mg（以下、本剤）の早期短期治療の再発型単純疱疹に対する有効性は、国内で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）患者を対象とした第III相試験（以下、M521101-02試験）で評価した。

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第IIIb相試験（FAM810A 2403、以下、2403試験）、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）を本剤の早期短期治療の有効性評価の参考資料とした。

これら、有効性の臨床データパッケージを構成する評価資料（M521101-02試験）及び参考資料（2403試験及び2402試験）の概要を表 2.7.3-1に示した。また、各試験の詳細は、2.7.6に記載した。

表 2.7.3-1 有効性を評価した臨床試験の概要

試験番号 資料区分 実施国・地域	試験デザイン	治験薬 投与方法 投与期間	対象 被験者数*	有効性に関する 主要評価項目	報告書の 添付場所
M521101-02 評価 日本	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	・ファミビル錠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 ランダム化：1134例 （ITT：531例）  1000 mg b.i.d.：568 (263) 例 プラセボ：566 (268)例	単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間（主要な解析ではAborted lesionを除く）	5.3.5.1-1 (2.7.6.1)
FAM810A 2403 参考 米国他	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	・Famciclovir 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	再発型口唇ヘルペス患者 ランダム化：1376例 （ITT：701例）  1500 mg q.d.：454 (227)例 750 mg b.i.d.：466 (220)例 プラセボ：456 (254)例	口唇ヘルペスの原発病変部位（Aborted lesionを除く）が治癒するまでの時間	5.3.5.1-2 (2.7.6.2)
FAM810A 2402 参考 米国他	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	・Famciclovir 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	再発型性器ヘルペス患者 ランダム化：519例 （ITT：329例）  1000 mg b.i.d.：259 (163) 例 プラセボ：260 (166)例	性器ヘルペスのすべての病変部位（Aborted lesionを除く）が治癒するまでの時間	5.3.5.1-3 (2.7.6.3)

q.d.：1日1回投与、b.i.d.：1日2回投与、\*：ランダム化例数（ITT例数）

2.7.3.1.1 臨床試験のデザイン

M521101-02試験は、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、多施設共同試験として実施した。国内では、再発型単純疱疹に対する早期短期治療の効能・効果を有する薬剤はないため、プラセボを対照として有効性を確認した。層別割付は、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。なお、2403試験及び2402試験もプラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験である。

2.7.3.1.2 対象患者の選択

M521101-02試験、2403試験及び2402試験の対象患者に関する主な選択基準を表 2.7.3-2に示した。その他の選択基準及び除外基準は、2.7.6に示した。

M521101-02試験では、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。現在、ファムシクロビル製剤並びに類薬であるアシクロビル製剤及びバラシクロビル製剤は、単純疱疹を効能・効果として、口唇ヘルペス及び性器ヘルペスの病型を問わず同一の用法・用量で承認されており、口唇ヘルペス及び性器ヘルペスの治療に広く使用されている。

M521101-02試験では、対象患者の年齢は、患者への安全性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20歳以上80歳未満と設定した。診断に関する選択基準は、再発型単純疱疹の前駆症状発現時に、自らの判断により適切に治験薬の服薬が可能な患者を選択するために設定した。また、過去に単純疱疹を罹患したことを確認するために、登録時のウイルス抗体検査でHerpes simplex virus（以下、HSV）陽性であることを設定した。

表 2.7.3-2 対象患者に関する主な選択基準

試験番号	M521101-02試験	2403試験	2402試験
病型	再発型口唇ヘルペス 又は再発型性器ヘルペス	再発型口唇ヘルペス	再発型性器ヘルペス
年齢	20歳以上80歳未満	18歳以上	18歳以上
診断に関する 選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>再発型口唇ヘルペス又は再発型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</li> <li>前駆症状を正確に判断できると治験責任医師又は治験分担医師が認めた患者</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>直近12カ月に口唇ヘルペスを3回以上再発した患者</li> <li>再発の50%以上で前駆症状及び水疱・膿疱が認められた患者</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>外性器又は肛門性器部に再発型性器ヘルペスの既往がある患者</li> <li>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回以上再発した患者</li> </ul>
ウイルス抗体検査に関する 選択基準	HSV陽性	—	HSV-2陽性

2.7.3.1.3 治療方法

M521101-02試験、2403試験及び2402試験でのFamciclovir（以下、FCV）の用法・用量及び投与方法を表 2.7.3-3に示した。M521101-02試験の用法・用量、治験薬の投与タイミングの設定根拠を以下に示す。

表 2.7.3-3 用法・用量及び投与方法

試験番号	M521101-02試験	2403試験	2402試験
病型	再発型口唇ヘルペス 又は再発型性器ヘルペス	再発型口唇ヘルペス	再発型性器ヘルペス
用法・用量	FCV 1000 mgを1日2回投与	・ FCV 1500 mgを1日1回投与 ・ FCV 750 mgを1日2回投与	FCV 1000 mgを1日2回投与
投与方法	被験者は、登録時に決定された病型の再発の前駆症状（違和感、ヒリヒリ感等）発現後6時間以内に治験薬（ファミビル錠250 mg又はプラセボ錠）4錠を服薬した。更に、初回服薬の12時間後（許容範囲として6～18時間後）に治験薬4錠を服薬した。服薬時の食事の有無、前後は問わなかった。	再発の前駆症状発現後1時間以内*に治験薬（Famciclovir 125 mg錠を2錠封入したFamciclovir 250 mgカプセル又はプラセボカプセル）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時間以内であっても、口唇ヘルペスの症状がみられる場合は、服用しないこと。	再発の前駆症状発現後6時間以内に治験薬(Famciclovir 125 mg錠を2錠封入したFamciclovir 250 mgカプセル又はプラセボカプセル) 4カプセルを1日2回経口投与した。更に初回投与の12時間後に治験薬4カプセルを経口投与した。

FCV : Famciclovir

(1) 再発型口唇ヘルペス及び性器ヘルペスにおける用法・用量の設定根拠

外国で実施した臨床試験（2403試験及び2402試験）の結果を参考に設定した。

外国では、FCVの再発型単純疱疹に対する早期短期治療は、再発型口唇ヘルペスに対しては1回1500 mg 1日1回投与及び1回750 mg 1日2回投与の、再発型性器ヘルペスに対しては1回1000 mg 1日2回投与の有効性及び安全性が確認されている。また、再発型口唇ヘルペスに対する1回1500 mg 1日1回投与及び1回750 mg 1日2回投与の有効性はほぼ同等であった。

国内では、経口抗ヘルペスウイルス薬の再発型単純疱疹に対する早期短期治療は未承認である。口唇ヘルペス及び性器ヘルペスに対する5日間投与の効能・効果は「単純疱疹」であり、病型を問わず同一の用法・用量である。このような国内での医療実態を踏まえると、本剤の早期短期治療でも再発型口唇ヘルペス及び再発型性器ヘルペスともに、同一の用法・用量が望ましいと考えた。

そこで、両病型に対する外国での用法・用量のうち安全性に問題のない範囲内で高用量とすることが適切であると判断し、国内臨床試験の用法・用量は、本剤1回1000 mg 1日2回投与とした。

なお、日本人に対する1回1000 mg 1日2回投与の実績はないものの、以下の試験結果より安全性に問題はないと考えた。

- 日本人健康成人を対象とした第I相単回投与試験及び反復投与試験の結果<sup>1)2)</sup>から、単回投与量として1000 mg、1日投与量として2250 mg（反復投与として1回750 mgを1日3回）までの忍

容性が示されている。

- FCV1000 mgを単回投与した時の血漿中薬物濃度推移<sup>1)2)</sup>から、FCVの活性代謝物であるペンシクロビルは投与12時間後にはほぼ体内から消失しており、反復投与による蓄積性 ( $C_{max}$ の増大) はないと推測される。
- 日本人と欧米人におけるペンシクロビルの体内動態<sup>1)3)</sup>にはほとんど差がないことから、外国の1回1000 mg 1日2回投与の安全性は日本人にも外挿可能と考えられる。

#### (2) 治験薬を投与するタイミング（前駆症状発現後6時間以内及び投与間隔）の設定根拠

再発型性器ヘルペスに対しては、前駆症状発現後6時間以内に抗ヘルペス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るとの報告<sup>4)</sup>がある。一方、再発型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、前駆症状がみられ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、皮疹の進行抑制や治療の日数短縮が期待される<sup>5)6)</sup>。2403試験及び2402試験の結果、プラセボ群の病変部位が治癒するまでの時間の中央値は6.2日及び6.1日と同程度であり（表 2.7.3-17）、両病型の病態の進行速度に差はないと考えられることから、治験薬服薬のタイミングは、前駆症状発現後6時間以内とすることが適切と判断した。

投与間隔は、外国でFCVの1日治療の有効性が確認された2403試験及び2402試験と同じ12時間を設定した。

#### 2.7.3.1.4 有効性の評価項目

M521101-02試験、2403試験及び2402試験の有効性の主要評価項目を表 2.7.3-4に、副次評価項目を表 2.7.3-5に示した。

単純疱疹の治療目的は病変部位の皮疹を早期に治癒することであり、M521101-02試験の主要評価項目は、「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。

抗ヘルペスウイルス薬はHSV増殖抑制効果により、病変の悪化を抑制し、病変部位の治癒までの期間を短縮すると考えられる<sup>5)6)</sup>。単純疱疹の皮疹は浮腫性の紅斑・丘疹、水疱・膿疱、びらん・潰瘍を経た後、最終的に痂皮に進行し治癒に至る<sup>7)8)</sup>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。

また、M521101-02試験では、以下の副次評価項目を設定した。

##### (1) 単純疱疹の病変部位のウイルスが消失するまでの時間

FCVはウイルスDNAの複製を阻害し、HSVの増殖を抑制することから、病変部位のウイルスが消失するまでの時間を評価することで、FCVのウイルス増殖抑制作用を評価できると考えて設定した。

##### (2) 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

皮膚に出現した単純疱疹の皮疹は、浮腫性の紅斑・丘疹、水疱・膿疱、びらん・潰瘍を経た後、最終的に痂皮に進行し治癒に至る。皮膚病変の完全痂皮化は、病変部位の治癒に直結する指標であり、単純疱疹に対する有効性を客観的に評価できる項目と考え設定した。

##### (3) 単純疱疹に伴う疼痛が消失するまでの時間

疼痛は、単純疱疹の前駆症状、随伴症状として生じることが多い重要な症状であることか

ら設定した。

(4) 単純疱疹の前駆症状が消失するまでの時間

HSVの増殖を速やかに抑制することで、前駆症状の早期の消失が期待できることから設定した。

(5) Aborted lesion症例の割合

Aborted lesionは紅斑・丘疹より進行しなかった皮疹（前駆症状のみで、皮疹が発現しなかった場合も含む）であり、病状の進行の抑制効果が評価できると考えて設定した。

表 2.7.3-4 主要評価項目の定義

	M521101-02試験	2403試験	2402試験
主要評価項目	単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間	口唇ヘルペスの原発病変部位が治癒するまでの時間	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
解析対象集団	mITT (ランダム化され、治験薬を服薬した症例のうち、Aborted lesion症例、治験薬服薬後の有効性に関するデータが全く得られていない症例、治験薬服薬後に単純疱疹ではないことが確認された症例を除いた集団)	mITT (ランダム化され、治験薬を服薬した症例のうち、Aborted lesion症例を除外し、口唇ヘルペスの再発において、小水疱性病変を呈した集団)	mITT (ランダム化され、治験薬を服薬した症例のうち、Aborted lesion症例を除外し、性器ヘルペスの再発において、治癒のために再上皮形成が必要な集団)
治癒の定義	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）	病変部位から痂皮が消失した状態（紅斑が残存している場合もある）	病変部位から痂皮が消失又は再上皮化した状態（紅斑が残存している場合もある）
Aborted lesion症例の定義	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皮疹（前駆症状のみで、皮疹が発現しなかった場合も含む）であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した被験者	治験期間を通してすべての病変部位が丘疹より進行しなかった病変部位であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した被験者	治験期間を通してすべての病変部位が丘疹より進行しなかった病変部位であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した被験者

表 2.7.3-5 副次評価項目一覧

有効性評価項目	M521101-02試験	2403試験	2402試験
副次評価項目 (ウイルス学的 検査について)	単純疱疹の病変部位のウイルスが消失するまでの時間	—	—
副次評価項目 (皮膚症状につ いて)	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 (Aborted lesionを除く)	<ul style="list-style-type: none"> <li>口唇ヘルペスの原発病変部位 (Aborted lesionを含む) が治癒するまでの時間</li> <li>口唇ヘルペスのすべての病変部位 (原発巣、二次巣、Aborted lesion) が治癒するまでの時間</li> <li>口唇ヘルペスのすべての病変部位が正常皮膚に回復する (紅斑も消失) までの時間</li> </ul>	性器ヘルペスのすべての病変部位 (Aborted lesionを含む) が治癒するまでの時間
副次評価項目 (皮膚症状以外 の症状)	<ul style="list-style-type: none"> <li>単純疱疹に伴う疼痛が消失するまでの時間</li> <li>単純疱疹の前駆症状が消失するまでの時間</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>圧痛又は疼痛が認められた被験者の割合</li> <li>圧痛又は疼痛が消失するまでの時間</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>性器ヘルペスに伴うすべての症状が消失するまでの時間</li> <li>性器ヘルペスに伴う各症状 (疼痛、圧痛、そう痒、灼熱感及び刺痛感) が消失するまでの時間</li> <li>性器ヘルペスに伴う症状 (疼痛、圧痛、そう痒、灼熱感及び刺痛感) が認められた被験者の割合</li> </ul>
副次評価項目 ( Aborted lesion 症例について)	Aborted lesion症例の割合	Aborted lesion症例の割合	Aborted lesion症例の割合

### 2.7.3.1.5 統計解析方法

#### (1) 国内第III相試験 (M521101-02試験)

##### 1) 解析対象集団

- a) ITT : ランダム化され、治験薬を服薬した症例
- b) mITT : ITTのうち、以下のいずれかに該当する症例を除く集団
  - i) 単純疱疹の再発時に、紅斑・丘疹以外の皮疹がない又は前駆症状のみで皮疹がないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した症例 (Aborted lesion症例)
  - ii) 治験薬服薬後の有効性に関するデータが全く得られていない症例
  - iii) 治験薬服薬後に単純疱疹ではないことが確認された症例
- c) PPS : mITTのうち、以下のいずれかに該当する症例を除く集団
  - i) 初回の治験薬服薬が、前駆症状発現後6時間超の症例
  - ii) 2回目の治験薬服薬が、初回服薬から6時間未満又は18時間超の症例
  - iii) 初回服薬の前日から単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの間に、治験薬以外の抗ウイルス薬 (抗インフルエンザ薬を除く)、ステロイド薬及び免疫抑制薬を使用した症例 (ただし、有効性の評価対象となった病型の病変部以外の外用は可とした)
  - iv) 初回服薬の前日から単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの間に、有効性の評価対象となった病型の病変部位に対する局所投与医薬品を使用した症例 (ただし、保湿剤、保護薬及び表面麻酔剤の使用は可とした)
  - v) その他、重大な治験実施計画書に対する違反があった症例

##### 2) 解析方法

単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間は、初回治験薬服薬から単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間と定義した。

主要評価項目に対する主要な解析は、mITTを対象に、Kaplan-Meier推定法によりデータを要約し、Cox比例ハザード回帰分析により群間比較を行った (2.7.6.1.1)。

Kaplan-Meier推定法によるデータの要約では、投与群ごとに単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間の四分位点及び中央値の95%信頼区間を算出した。中央値の差の両側95%信頼区間は、近似的な中央値の95%信頼区間から算出した。

単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間の群間比較は、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を用いた。

#### (2) 外国で実施した臨床試験 (2403試験及び2402試験)

##### 1) 解析対象集団

- a) ITT : ランダム化され、治験薬を服薬した症例
- b) mITT : ITTのうち、Aborted lesion症例を除外した以下の集団
  - ・ 2403試験 : 口唇ヘルペスの再発において、小水疱性病変を呈した症例
  - ・ 2402試験 : 性器ヘルペスの再発において、治癒のために再上皮形成が必要な症例
- c) PPS : mITTのうち、以下の重要な逸脱が認められた症例を除外した集団
  - ・ 2403試験 :
    - － 初回の治験薬服薬が、前駆症状発現後1時間超の症例
    - － 初回服薬の前日から口唇ヘルペスの原発病変部位が治癒するまでの間に、治験薬

以外の抗ウイルス薬を使用した症例

・ 2402試験：

- － 初回の治験薬服薬が、前駆症状又は病変発現後6時間超の症例
- － 初回服薬の前日から性器ヘルペスの病変部位が治癒するまでの間に、治験薬以外の抗ウイルス薬を使用した症例

2) 解析方法

有効性の主要評価項目は、Kaplan-Meier推定法によりデータを要約し、投与群ごとに中央値及びその95%信頼区間を算出した。中央値の差の両側95%信頼区間は、近似的な中央値の95%信頼区間から算出した。2403試験では投与群及び実施医療機関を、2402試験では投与群、性別及び実施医療機関を説明変数としたCox比例ハザード回帰分析を用いて群間比較を行った。2403試験では、主要評価項目の多重性は、Hochbergの修正Bonferroni法を用いて調整した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

国内で実施した第III相試験 (M521101-02試験)、外国で実施した再発型口唇ヘルペス患者を対象とした第IIIb相試験 (2403試験)、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) の概要を表 2.7.3-1及び表 2.7.3-20に示した。本項では、これら3試験の結果の要約を記述した。

2.7.3.2.1 国内第III相試験 (M521101-02試験) (5.3.5.1-1)

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と安全性を確認するため、ランダム化 (層別割付)、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験を実施した。被験者は、再発の前駆症状 (違和感、ヒリヒリ感等) 発現後6時間以内に治験薬4錠を服薬した。更に、初回服薬の12時間後 (許容範囲として6~18時間後) に治験薬4錠を服薬した。

1134例 (1000 mg b.i.d.群: 568例、プラセボ群: 566例) の被験者がランダム化され、531例 (1000 mg b.i.d.群: 263例、プラセボ群: 268例) が割り付けられた治験薬を服用した。その内、524例 (1000 mg b.i.d.群: 259例、プラセボ群: 265例) の被験者が治験を完了した。治験薬を服用した531例のうち、158例 (1000 mg b.i.d.群: 78例、プラセボ群: 80例) がAborted lesion症例であったため、mITTは373例 (1000 mg b.i.d.群: 185例、プラセボ群: 188例) であった。

(1) 主要評価項目

主要評価項目である単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間 (mITT) の中央値は、1000 mg b.i.d.群では4.7日、プラセボ群では5.7日であり、群間の中央値の差 (95%信頼区間) は-1.05日 (-1.70~-0.40日) であった。1000 mg b.i.d.群のプラセボ群に対するハザード比 (95%信頼区間) は1.33 (1.08~1.64) 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 2.7.3-6)

PPSでは1000 mg b.i.d.群のプラセボ群に対するハザード比 (95%信頼区間) は1.34 (1.08~1.65) であり、同様の結果が認められたことから、主要な解析結果の頑健性が示された ( $P = 0.006$ )。

表 2.7.3-6 単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間の要約と群間比較 (mITT) (M521101-02試験)

評価項目	統計量	Famciclovir	
		1000 mg b.i.d.	Placebo
	mITT	185例	188例
	治癒例数	181例	184例
単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間 (日)	中央値 (95%信頼区間*)	4.7 (4.2~5.0)	5.7 (5.2~6.0)
	中央値の差 (95%信頼区間**)	-1.05 (-1.70~-0.40)	—
	ハザード比 (95%信頼区間)	1.33 (1.08~1.64)	—
	$P$ 値***	0.008	—

\* : Brookmeyer and Crowley methodに基づく中央値の信頼区間 (SAS proc lifetest)

\*\* : 近似的な中央値の信頼区間から算出

\*\*\* : 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 2.7.6.1-15から引用、一部改変

## (2) 副次評価項目 (表 2.7.3-7)

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を対象とした) の中央値は、1000 mg b.i.d.群ではプラセボ群と比較して0.46日短く、プラセボ群に対する1000 mg b.i.d.群のハザード比は1.36であり、ウイルス消失までの時間を有意に短縮した ( $P = 0.042$ )。

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) の中央値は、1000 mg b.i.d.群ではプラセボ群と比較して0.86日短く、プラセボ群に対する1000 mg b.i.d.群のハザード比は1.35であり、完全痂皮化までの時間を有意に短縮した ( $P = 0.004$ )。

単純疱疹に伴う疼痛が消失するまでの時間 (ITT) の中央値は、1000 mg b.i.d.群ではプラセボ群と比較して1.02日短かったが、プラセボ群に対する1000 mg b.i.d.群のハザード比は1.20であり、投与群間で有意な差はみられなかった ( $P = 0.088$ )。

単純疱疹の前駆症状が消失するまでの時間 (Aborted lesion症例)、Aborted lesion症例の割合 (ITT) は、投与群間差がみられなかった。

表 2.7.3-7 副次評価項目の結果 (M521101-02試験)

評価項目	解析対象 統計量	Famciclovir 1000 mg b.i.d.	Placebo
単純疱疹の病変部位のウイルスが消失するまでの時間 (日)	mITTのうちウイルス学的検査陽性例	85例	105例
	ウイルス消失例数	85例	103例
	中央値 (95%信頼区間*)	3.3 (2.7~4.0)	3.8 (3.1~4.1)
	中央値の差 (95%信頼区間**)	-0.46 (-1.26~0.35)	—
	ハザード比 (95%信頼区間) P値***	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 (日)	mITT	185例	188例
	完全痂皮化した例数	182例	186例
	中央値 (95%信頼区間*)	4.0 (3.6~4.4)	4.8 (4.3~5.1)
	中央値の差 (95%信頼区間**)	-0.86 (-1.39~-0.33)	—
	ハザード比 (95%信頼区間) P値***	1.35 (1.10~1.66) 0.004	—
単純疱疹に伴う疼痛が消失するまでの時間 (日)	ITT	263例	268例
	疼痛が消失した例数	177例	172例
	中央値 (95%信頼区間*)	2.2 (1.8~2.7)	3.2 (2.6~3.5)
	中央値の差 (95%信頼区間**)	-1.02 (-1.64~-0.40)	—
	ハザード比 (95%信頼区間) P値***	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 (日) (時間の原点は前駆症状の発現日時)	Aborted lesion症例	78例	80例
	前駆症状が消失した例数	65例	64例
	中央値 (95%信頼区間*)	2.4 (1.8~2.9)	2.1 (1.4~2.7)
	中央値の差 (95%信頼区間**)	0.33 (-0.71~1.36)	—
	ハザード比 (95%信頼区間) P値***	0.86 (0.61~1.22) 0.390	—
Aborted lesion症例の割合 (%)	ITT	263例	268例
	被験者の例数 (割合)	78例 (29.7%)	80例 (29.9%)
	割合の95%信頼区間	24.2%~35.6%	24.4%~35.7%
	M-H調整リスク比の推定値 (95%信頼区間) P値****	0.99 (0.76~1.29) 0.959	—

\* : Brookmeyer and Crowley methodに基づく中央値の信頼区間 (SAS proc lifetest)

\*\* : 近似的な中央値の信頼区間から算出、\*\*\* : 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

\*\*\*\* : 病型を層化因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

表 2.7.6.1-16~表 2.7.6.1-20から引用、一部改変

2.7.3.2.2 外国で実施した再発型口唇ヘルペス患者を対象とした第IIIb相試験 (2403試験) (5.3.5.1-2)

再発型口唇ヘルペス患者を対象に、FCVの早期短期治療の有効性と安全性を確認するため、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験を実施した。被験者は、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。

1376例 (1500 mg q.d.群 : 454例、750 mg b.i.d.群 : 466例、プラセボ群 : 456例) の被験者がランダム化され、701例 (1500 mg q.d.群 : 227例、750 mg b.i.d.群 : 220例、プラセボ群 : 254例) が割り付けられた治験薬を服用した。その内、620例 (1500 mg q.d.群 : 201例、750 mg b.i.d.群 : 196例、プラセボ群 : 223例) が治験を完了した。mITTは、477例 (1500 mg q.d.群 : 152例、750 mg b.i.d.群 : 157例、プラセボ群 : 168例) であった。

(1) 主要評価項目

主要評価項目 (表 2.7.3-8) である口唇ヘルペスの原発病変部位が治癒するまでの時間 (mITT) の中央値は1500 mg q.d.群では4.4日、750 mg b.i.d.群では4.0日、プラセボ群では6.2日であり、プラセボ群と比較して1500 mg q.d.群では1.8日、750 mg b.i.d.群では2.2日短かった。プラセボ群に対するハザード比 (95%信頼区間) は、1500 mg q.d.群では1.64 (1.26~2.14)、750 mg b.i.d.群では2.05 (1.58~2.66) であり、どちらの投与方法でもプラセボ群に対する優越性が検証された (どちらも $P < 0.001$ )。PPSでも、同様の結果であった。

表 2.7.3-8 口唇ヘルペスの原発病変部位が治癒するまでの時間 (mITT) (2403試験)

評価項目	統計量	Famciclovir	Famciclovir	Placebo
		1500 mg q.d. (152例)	750 mg b.i.d. (157例)	
	中央値 (95%信頼区間*)	4.4 (3.9~5.0)	4.0 (3.8~4.8)	6.2 (5.7~7.0)
口唇ヘルペスの原発病変部位が治癒するまでの時間 (日)	中央値の差 (95%信頼区間**)	-1.8 (-2.7~-0.9)	-2.2 (-3.1~-1.3)	—
	ハザード比 (95%信頼区間)	1.64 (1.26~2.14)	2.05 (1.58~2.66)	—
	$P$ 値***	< 0.001	< 0.001	—

多重性は、Hochbergの修正Bonferroni法を用いて調整した。

\* : SAS lifetest procedureで出力される中央値の95%信頼区間 (Brookmeyer and Crowley method)

\*\* : 近似的な中央値の信頼区間から算出

\*\*\* : 投与群及び実施医療機関を説明変数としたCox比例ハザード回帰分析

表 2.7.6.2-2から引用

(2) 副次評価項目 (表 2.7.3-9)

口唇ヘルペスの原発病変部位が治癒するまでの時間 (ITT) の中央値は、プラセボ群と比較して、1500 mg q.d.群では1.2日、750 mg b.i.d.群では1.1日短く、治癒するまでの日数を有意に短縮した。

口唇ヘルペスのすべての病変部位が治癒するまでの時間 (ITT) の中央値は、プラセボ群と比較して、1500 mg q.d.群では1.4日、750 mg b.i.d.群では1.2日短く、治癒するまでの日数を有意に短縮した。

なお、口唇ヘルペスの原発病変部位が治癒するまでの時間（ITT）及び口唇ヘルペスのすべての病変部位が治癒するまでの時間（ITT）はAborted lesion症例の時間は0日として取り扱った。

口唇ヘルペスのすべての病変部位が正常皮膚に回復する（紅斑も消失）までの時間（ITT）の中央値は、プラセボ群と比較して、1500 mg q.d.群では2.5日短く、回復するまでの日数を有意に短縮したが、750 mg b.i.d.群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。なお、紅斑が発現しなかった症例の正常皮膚に回復するまでの時間は0日として取り扱った。

圧痛又は疼痛が消失するまでの時間（ITT）の中央値は、プラセボ群と比較して、1500 mg q.d.群では1.2日短く、消失するまでの日数を有意に短縮したが、750 mg b.i.d.群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

Aborted lesion症例の割合（ITT）及び圧痛又は疼痛が認められた被験者の割合（ITT）は、いずれの群間にも統計学的に有意な差は認められなかった。

有効性のいずれの評価項目でも、1500 mg q.d.群と750 mg b.i.d.群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.3-9 副次評価項目の結果（ITT）（2403試験）

評価項目	統計量	Famciclovir	Famciclovir	Placebo
		1500 mg q.d. (227例)	750 mg b.i.d. (220例)	
口唇ヘルペスの原発病変部位が治癒するまでの時間（日）	中央値（95%信頼区間*）	2.8 (2.4~3.4)	2.9 (2.4~3.5)	4.0 (3.0~4.9)
	中央値の差（95%信頼区間**）	-1.2 (-2.2~-0.2)	-1.1 (-2.2~0.1)	—
	ハザード比（95%信頼区間）	1.31 (1.07~1.60)	1.39 (1.13~1.70)	—
	P値***	0.009	0.001	—
口唇ヘルペスのすべての病変部位が治癒するまでの時間（日）	中央値（95%信頼区間*）	2.9 (2.4~3.5)	3.0 (2.4~3.5)	4.2 (3.0~5.4)
	中央値の差（95%信頼区間**）	-1.4 (-2.4~0.3)	-1.2 (-2.3~0.1)	—
	ハザード比（95%信頼区間）	1.34 (1.09~1.64)	1.39 (1.14~1.70)	—
	P値***	0.005	0.001	—
口唇ヘルペスのすべての病変部位が正常皮膚に回復する（紅斑も消失）までの時間（日）	中央値（95%信頼区間*）	4.5 (4.0~6.3)	5.7 (4.8~6.7)	7.0 (6.0~8.4)
	中央値の差（95%信頼区間**）	-2.5 (-4.5~0.5)	-1.3 (-2.9~0.4)	—
	ハザード比（95%信頼区間）	1.50 (1.18~1.90)	1.26 (0.98~1.62)	—
	P値***	< 0.001	0.067	—
圧痛又は疼痛が認められた被験者の割合（%）	例数（割合）	213 (93.8%)	202 (91.8%)	235 (92.5%)
	P値****	0.524	0.680	—
圧痛又は疼痛が消失するまでの時間（日）	中央値（95%信頼区間*）	1.7 (1.5~2.0)	2.1 (1.7~2.6)	2.9 (2.4~3.6)
	中央値の差（95%信頼区間**）	-1.2 (-1.8~0.6)	-0.9 (-1.5~0.2)	—
	ハザード比（95%信頼区間）	1.56 (1.25~1.94)	1.25 (1.00~1.56)	—

	<i>P</i> 値***	< 0.001	0.054	—
Aborted lesion症例の割合 (%)	例数 (割合)	75 (33.0%)	63 (28.6%)	86 (33.9%)
	<i>P</i> 値****	0.745	0.254	—

\* : SAS lifetest procedureで出力される中央値の95%信頼区間 (Brookmeyer and Crowley method)

\*\* : 近似的な中央値の信頼区間から算出

\*\*\* : 投与群及び実施医療機関を説明変数としたCox比例ハザード回帰分析

\*\*\*\* : 実施医療機関を層化因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

5.3.5.1-2 Post-text table 9.2-1、Post-text table 9.2-3、Post-text table 9.2-5、Post-text table 9.2-7、Post-text table 9.2-8及びPost-text table 9.2-10から引用、一部改変

2.7.3.2.3 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）（5.3.5.1-3）

再発型性器ヘルペス患者を対象に、FCVの早期短期治療の有効性と安全性を確認するため、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験を実施した。被験者は、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又は臨床症状発現後6時間以内に行った。

519例（1000 mg b.i.d.群：259例、プラセボ群：260例）の被験者がランダム化され、329例（1000 mg b.i.d.群：163例、プラセボ群：166例）が割り付けられた治験薬を服用した。その内、280例（1000 mg b.i.d.群：139例、プラセボ群：141例）が治験を完了した。mITTは、270例（1000 mg b.i.d.群：125例、プラセボ群：145例）であった。

(1) 主要評価項目

主要評価項目（表 2.7.3-10）であるmITTでの「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」の中央値は1000 mg b.i.d.群では4.3日、プラセボ群では6.1日であり、1000 mg b.i.d.群ではプラセボ群と比較して1.8日短かった。1000 mg b.i.d.群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は1.64（1.23～2.19）であり、プラセボ群に対する優越性が検証された（ $P < 0.001$ ）。PPSでも、同様の結果が認められた。

表 2.7.3-10 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（mITT）（2402試験）

評価項目	統計量	Famciclovir	Placebo
		1000 mg b.i.d. (125例)	(145例)
	中央値（95%信頼区間*）	4.3（3.9～5.0）	6.1（5.0～7.0）
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（日）	中央値の差（95%信頼区間**）	-1.8（-2.8～-0.8）	—
	ハザード比（95%信頼区間）	1.64（1.23～2.19）	—
	P値***	< 0.001	—

\*：SAS lifetest procedureで出力される中央値の95%信頼区間（Brookmeyer and Crowley method）

\*\*：近似的な中央値の信頼区間から算出

\*\*\*：投与群、性別及び実施医療機関を説明変数としたCox比例ハザード回帰分析

表 2.7.6.3-2から引用

(2) 副次評価項目（表 2.7.3-11）

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（ITT）の中央値は、1000 mg b.i.d.群ではプラセボ群と比較して1.5日短く、治癒するまでの日数を有意に短縮した。なお、Aborted lesion症例の時間は0日として取り扱った。

性器ヘルペスに伴うすべての症状が消失するまでの時間（ITT）の中央値は、1000 mg b.i.d.群ではプラセボ群と比較して2.1日短く、消失するまでの日数を有意に短縮した。

性器ヘルペスに伴う各症状（疼痛、圧痛、そう痒、灼熱感及び刺痛感）が消失するまでの時間（ITT）の中央値は、1000 mg b.i.d.群ではプラセボ群と比較して疼痛で0.6日、圧痛で1.5日、そう痒で1.2日、灼熱感で0.3日及び刺痛感で0.4日短く、いずれの症状でも消失するまでの日数を有意に短縮した。

性器ヘルペスに伴う疼痛が認められた被験者の割合（ITT）は、1000 mg b.i.d.群がプラセ

ボ群に比べて低く、統計学的に有意な差が認められた。その他の症状（圧痛、そう痒、灼熱感及び刺痛感）が認められた被験者の割合は、1000 mg b.i.d.群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差が認められなかった。

Aborted lesion症例の割合（ITT）は、1000 mg b.i.d.群ではプラセボ群と比較して高く、統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.3-11 副次評価項目の結果（ITT）（2402試験）

評価項目	統計量	Famciclovir 1000 mg b.i.d. (163例)	Placebo (166例)
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（日）	中央値（95%信頼区間*）	3.5 (3.1~4.0)	5.0 (4.6~6.3)
	中央値の差（95%信頼区間**）	-1.5 (-2.6~-0.5)	—
	ハザード比（95%信頼区間）	1.79 (1.39~2.31)	—
	<i>P</i> 値***	< 0.001	—
性器ヘルペスに伴うすべての症状が消失するまでの時間（日）	中央値（95%信頼区間*）	3.3 (2.8~4.1)	5.4 (4.5~6.5)
	中央値の差（95%信頼区間**）	-2.1 (-3.8~-0.4)	—
	ハザード比（95%信頼区間）	1.66 (1.23~2.24)	—
	<i>P</i> 値***	< 0.001	—
性器ヘルペスに伴う疼痛が消失するまでの時間（日）	中央値（95%信頼区間*）	0.9 (0.6~1.1)	1.5 (1.0~1.7)
	中央値の差（95%信頼区間**）	-0.6 (-0.9~-0.2)	—
	ハザード比（95%信頼区間）	1.29 (1.01~1.64)	—
	<i>P</i> 値***	0.038	—
性器ヘルペスに伴う圧痛が消失するまでの時間（日）	中央値（95%信頼区間*）	2.0 (1.7~2.5)	3.4 (3.0~4.3)
	中央値の差（95%信頼区間**）	-1.5 (-2.3~-0.7)	—
	ハザード比（95%信頼区間）	1.55 (1.18~2.03)	—
	<i>P</i> 値***	0.002	—
性器ヘルペスに伴うそう痒が消失するまでの時間（日）	中央値（95%信頼区間*）	1.6 (1.4~2.0)	2.7 (2.4~3.1)
	中央値の差（95%信頼区間**）	-1.2 (-1.7~-0.7)	—
	ハザード比（95%信頼区間）	1.53 (1.18~1.99)	—
	<i>P</i> 値***	0.001	—
性器ヘルペスに伴う灼熱感が消失するまでの時間（日）	中央値（95%信頼区間*）	0.7 (0.5~1.0)	1.0 (0.8~1.5)
	中央値の差（95%信頼区間**）	-0.3 (-0.8~0.2)	—
	ハザード比（95%信頼区間）	1.34 (1.06~1.70)	—
	<i>P</i> 値***	0.016	—
性器ヘルペスに伴う刺痛感が消失するまでの時間（日）	中央値（95%信頼区間*）	1.0 (0.9~1.2)	1.4 (1.0~1.9)
	中央値の差（95%信頼区間**）	-0.4 (-0.8~0.0)	—
	ハザード比（95%信頼区間）	1.29 (1.01~1.65)	—
	<i>P</i> 値***	0.040	—
性器ヘルペスに伴う疼痛が認められた被験者の割合（%）	被験者の例数（割合）	121 (74.2%)	138 (83.1%)
	<i>P</i> 値****	0.041	—
性器ヘルペスに伴う圧痛が認められた被験者の割合（%）	被験者の例数（割合）	149 (91.4%)	152 (91.6%)
	<i>P</i> 値****	0.637	—
性器ヘルペスに伴うそう痒が	被験者の例数（割合）	137 (84.0%)	150 (90.4%)

認められた被験者の割合 (%)	<i>P</i> 値****	0.084	—
性器ヘルペスに伴う灼熱感が認められた被験者の割合 (%)	被験者の例数 (割合)	113 (69.3%)	133 (80.1%)
認められた被験者の割合 (%)	<i>P</i> 値****	0.075	—
性器ヘルペスに伴う刺痛感が認められた被験者の割合 (%)	被験者の例数 (割合)	127 (77.9%)	137 (82.5%)
認められた被験者の割合 (%)	<i>P</i> 値****	0.298	—
Aborted lesion症例の割合 (%)	被験者の例数 (割合)	38 (23.3%)	21 (12.7%)
	<i>P</i> 値****	0.003	—

\* : SAS lifetest procedureで出力される中央値の95%信頼区間 (Brookmeyer and Crowley method)

\*\* : 近似的な中央値の信頼区間から算出、\*\*\* : 投与群、性別及び実施医療機関を説明変数としたCox比例ハザード回帰分析、\*\*\*\* : 性別及び実施医療機関を層化因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

5.3.5.1-3 Post-text table 9.2-1、Post-text table 9.2-7、Post-text table 9.2-8、Post-text table 9.2-10、Post-text table 9.2-11、Post-text table 9.2-12、Post-text table 9.2-13、Post-text table 9.2-14及びPost-text table 9.2-15から引用、一部改変

### 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

##### 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

M521101-02試験の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3-12に、外国で実施した臨床試験（2403試験及び2402試験）の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3-13に示した。M521101-02試験の主な人口統計学的及び他の基準値の特性は、外国で実施した臨床試験（2403試験及び2402試験）の結果と大きな違いはみられなかった。

#### (1) 国内第III相試験（M521101-02試験）（表 2.7.6.1-13及び表 2.7.6.1-14）

病型別被験者の割合は、1000 mg b.i.d.群では再発型口唇ヘルペスが69.6%（183/263例）、再発型性器ヘルペスが30.4%（80/263例）であり、プラセボ群ではそれぞれ70.9%（190/268例）及び29.1%（78/268例）であった。

年齢の平均は、いずれの投与群も40.5歳であった。また、病型別の年齢の平均は、再発型口唇ヘルペスでは1000 mg b.i.d.群が39.7歳、プラセボ群が41.4歳、再発型性器ヘルペスでは1000 mg b.i.d.群が42.2歳、プラセボ群が38.4歳であり、群間及び病型間で特筆すべき差異はみられなかった。

女性の割合は、1000 mg b.i.d.群では66.9%、プラセボ群では61.6%であり、女性が多かった。また、病型別の女性の割合は、再発型口唇ヘルペスでは1000 mg b.i.d.群で74.3%、プラセボ群で68.4%、再発型性器ヘルペスでは1000 mg b.i.d.群で50.0%、プラセボ群で44.9%であり、群間では特筆すべき差異はみられなかったが、病型間では男女比に差異がみられた。

登録前1年間の単純疱疹再発回数の平均は、1000 mg b.i.d.群で4.6回、プラセボ群で4.3回であった。また、病型別の登録前1年間の再発回数の平均は、再発型口唇ヘルペスでは1000 mg b.i.d.群で4.3回、プラセボ群で4.2回、再発型性器ヘルペスでは1000 mg b.i.d.群が5.2回、プラセボ群で4.5回であり、群間及び病型間で特筆すべき差異はみられなかった。

以上、いずれの背景因子も、投与群間での偏りはなかった。

#### (2) 外国で実施した臨床試験（2403試験及び2402試験）

年齢の平均は、2403試験では39.3～39.8歳、2402試験では41.3～42.2歳であり、いずれの試験でも投与群間で違いはみられなかった。

性別は、2403試験及び2402試験のいずれも女性が多く、投与群間で違いはみられなかった（女性の割合は60.9%～73.5%であった）。

過去1年間の再発型単純疱疹の再発回数の平均は、2403試験（再発型口唇ヘルペス）では6.0～6.5回であり、2402試験（再発型性器ヘルペス）では8.0回であり、いずれの試験でも、投与群間に違いはみられなかった。

表 2.7.3-12 人口統計学的及び他の基準値の特性 (ITT) (M521101-02試験)

項目		再発型口唇ヘルペス		再発型性器ヘルペス		Total	
		Famciclovir 1000 mg b.i.d. (183例)	Placebo (190例)	Famciclovir 1000 mg b.i.d. (80例)	Placebo (78例)	Famciclovir 1000 mg b.i.d. (263例)	Placebo (268例)
年齢 (歳)	平均 (SD)	39.7 (11.8)	41.4 (12.6)	42.2 (13.6)	38.4 (12.2)	40.5 (12.4)	40.5 (12.6)
	中央値	38.0	40.0	40.5	37.0	39.0	39.0
	[最小-最大]	[20-74]	[20-78]	[21-78]	[21-74]	[20-78]	[20-78]
性別	男性*	47 (25.7%)	60 (31.6%)	40 (50.0%)	43 (55.1%)	87 (33.1%)	103 (38.4%)
	女性*	136 (74.3%)	130 (68.4%)	40 (50.0%)	35 (44.9%)	176 (66.9%)	165 (61.6%)
過去 1年間の 再発回数	平均 (SD)	4.3 (1.8)	4.2 (2.1)	5.2 (3.7)	4.5 (1.5)	4.6 (2.5)	4.3 (1.9)
	中央値	4.0	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	[最小-最大]	[3-12]	[3-15]	[3-30]	[3-12]	[3-30]	[3-15]
	6回以下*	164 (89.6%)	174 (91.6%)	68 (85.0%)	73 (93.6%)	232 (88.2%)	247 (92.2%)
	7回以上*	19 (10.4%)	16 (8.4%)	12 (15.0%)	5 (6.4%)	31 (11.8%)	21 (7.8%)

\*: 例数 (%)

表 2.7.6.1-13及び表 2.7.6.1-14から引用、一部改変

表 2.7.3-13 人口統計学的及び他の基準値の特性 (ITT) (2403試験及び2402試験)

項目		2403試験 (再発型口唇ヘルペス)			2402試験 (再発型性器ヘルペス)	
		Famciclovir 1500 mg q.d. (227例)	Famciclovir 750 mg b.i.d. (220例)	Placebo (254例)	Famciclovir 1000 mg b.i.d. (163例)	Placebo (166例)
年齢 (歳)	平均 (SD)	39.4 (13.28)	39.3 (13.68)	39.8 (13.97)	42.2 (12.92)	41.3 (12.01)
	中央値	39.0	38.5	39.0	41.0	42.0
	[最小-最大]	[18-80]	[19-81]	[18-82]	[19-82]	[18-77]
性別	男性*	67 (29.5%)	86 (39.1%)	78 (30.7%)	52 (31.9%)	44 (26.5%)
	女性*	160 (70.5%)	134 (60.9%)	176 (69.3%)	111 (68.1%)	122 (73.5%)
過去 1年間の 再発回数	平均 (SD)	6.0 (3.23)	6.4 (4.62)	6.5 (5.08)	8.0 (4.31)	8.0 (4.41)
	中央値	5.0	5.0	5.0	6.0	6.0
	[最小-最大]	[3-25]	[3-50]	[3-60]	[4-33]	[4-30]
	6回以下*	168 (74.0%)	166 (75.5%)	184 (72.4%)	86 (52.8%)	85 (51.2%)
	7回以上*	59 (26.0%)	54 (24.5%)	70 (27.6%)	77 (47.2%)	81 (48.8%)

\*: 例数 (%)

5.3.5.1-2 Table 7-4、Table 7-5、5.3.5.1-3 Table 7-4及びTable 7-5から引用、一部改変

### 2.7.3.3.1.2 市販後に使用が予想される患者集団との差異

再発型単純疱疹患者を対象としたアンケート<sup>9)</sup>では、年齢の平均 (SD) は再発型口唇・顔面ヘルペス患者で38.7 (13.9) 歳、再発型性器ヘルペス患者で43.1 (12.1) 歳であり、女性の割合はそれぞれ、72.9% (159/218名) 及び40.3% (27/67名) であった。2016年度の性感染症報告数の定点報告<sup>10)</sup>では、性器ヘルペス患者の年齢カテゴリの中で最も多かったのは25~29歳であり、女性の割合は60.6% (5555/9174名) であった。再発型口唇ヘルペスでは過去1年間に3回以上の再発が約50%の患者に認められ<sup>9)</sup>、再発型性器ヘルペスでは過去1年間に1~2回再発する患者が多いが、3回以上の再発を認める患者は約25%~65%であると報告されている<sup>9)11)12)</sup>。

M521101-02試験の1000 mg b.i.d.群の平均年齢は、40.5歳（再発型口唇ヘルペス：39.7歳、再発型性器ヘルペス：42.2歳）であり、女性の割合は66.9%（それぞれ74.3%、50.0%）であった。過去1年間の単純疱疹再発回数は、3回以上発現した患者を対象とした（表 2.7.3-2）

以上より、臨床試験で評価した患者集団は、臨床現場で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。

2.7.3.3.1.3 試験から脱落した被験者の内訳

M521101-02試験、2403試験及び2402試験の被験者の内訳を表 2.7.3-14に示した。

M521101-02試験の治験薬投与後の中止例の割合は、本剤1000 mg b.i.d.群及びプラセボ群とも1%程度であり、投与群間で違いはみられなかった。海外で実施した2試験（2403試験及び2402試験）の治験薬投与後の中止例の割合は、10.9%～15.1%であり、国内試験と同様、投与群間で違いは認められなかった。また、治験薬投与後の中止の理由も投与群間で違いはみられなかった（表 2.7.3-15及び表 2.7.3-16）。

表 2.7.3-14 被験者の内訳

	M521101-02試験		2403試験			2402試験	
	Famciclovir 1000 mg b.i.d.	Placebo	Famciclovir 1500 mg q.d.	Famciclovir 750 mg b.i.d.	Placebo	Famciclovir 1000 mg b.i.d.	Placebo
ランダム化例	568	566	454	466	456	259	260
未服薬例	305	298	227	246	202	96	94
治験薬服薬例	263	268	227	220	254	163	166
治験薬服薬後の中止例	4 (1.5%)	3 (1.1%)	26 (11.5%)	24 (10.9%)	31 (12.2%)	24 (14.7%)	25 (15.1%)
完了例	259 (98.5%)	265 (98.9%)	201 (88.5%)	196 (89.1%)	223 (87.8%)	139 (85.3%)	141 (84.9%)

図 2.7.6.1-1、5.3.5.1-2 Table 7-1及び5.3.5.1-3 Table 7-1から引用、一部改変

表 2.7.3-15 治験薬投与後の中止の理由（ITT）（M521101-02試験）

	再発型口唇ヘルペス		再発型性器ヘルペス	
	Famciclovir 1000 mg b.i.d.	Placebo	Famciclovir 1000 mg b.i.d.	Placebo
対象例数	183	190	80	78
完了例	183	189	76	76
中止	0	1	4	2
治験の継続が困難と思われる有害事象が発生した	0	0	2	0
登録時に決定された病型の悪化により、治験責任医師又は治験分担医師が治験を中止すべきと判断した	0	0	1	2
被験者から治験中止の申し出があった	0	0	1	0
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験を中止すべきであると判断した	0	1	0	0

表 2.7.6.1-5から引用、一部改変

表 2.7.3-16 治験薬投与後の中止の理由 (ITT) (2403試験及び2402試験)

	2403試験			2402試験	
	Famciclovir 1500 mg q.d.	Famciclovir 750 mg b.i.d.	Placebo	Famciclovir 1000 mg b.i.d.	Placebo
対象例数	227	220	254	163	166
完了例	201	196	223	139	141
中止	26	24	31	24	25
有害事象	1	0	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	11	12	14	13	9
同意撤回	2	3	5	1	5
追跡不能	7	4	4	0	3
治験責任医師又は治験分担医師による中止	5	5	8	10	8

5.3.5.1-2 Table 7-1及び5.3.5.1-3 Table 7-1から引用、一部改変

### 2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

再発型単純疱疹に関する有効性は、M521101-02試験、2403試験及び2402試験の結果を比較した。

#### 2.7.3.3.2.1 主要評価項目

M521101-02試験、2403試験及び2402試験の主要評価項目の定義を表 2.7.3-4に、結果を表 2.7.3-17に示した。

主要評価項目は、M521101-02試験では「単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間」に対して、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「生殖器ヘルペスのすべての病変部位が治癒するまでの時間」と評価部位の規定が異なるものの、いずれの試験も治癒するまでの時間の中央値は、プラセボ群に比べて短く、プラセボ群に対するハザード比に基づく群間比較では、有意な差がみられ、FCV群の優越性が検証された（いずれの試験も $P < 0.01$ ）ことから、国内外の試験結果には一貫性が認められるものとする。

表 2.7.3-17 主要評価項目（病変部位が治癒するまでの時間）（mITT）

評価項目	M521101-02試験		2403試験			2402試験	
	単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間（日）		口唇ヘルペスの原発病変部位が治癒するまでの時間（日）			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（日）	
統計量	Famciclovir 1000 mg b.i.d. (185例)	Placebo (188例)	Famciclovir 1500 mg q.d. (152例)	Famciclovir 750 mg b.i.d. (157例)	Placebo (168例)	Famciclovir 1000 mg b.i.d. (125例)	Placebo (145例)
中央値 (95%信頼区間*)	4.7 (4.2~5.0)	5.7 (5.2~6.0)	4.4 (3.9~5.0)	4.0 (3.8~4.8)	6.2 (5.7~7.0)	4.3 (3.9~5.0)	6.1 (5.0~7.0)
中央値の差 (95%信頼区間**)	-1.05 (-1.70~-0.40)	—	-1.8 (-2.7~-0.9)	-2.2 (-3.1~-1.3)	—	-1.8 (-2.8~-0.8)	—
ハザード比 (95%信頼区間)	1.33 (1.08~1.64)	—	1.64 (1.26~2.14)	2.05 (1.58~2.66)	—	1.64 (1.23~2.19)	—
P値***	0.008	—	<0.001	<0.001	—	<0.001	—

\*：Brookmeyer and Crowley methodに基づく中央値の信頼区間（SAS proc lifetest）

\*\*：近似的な中央値の信頼区間から算出

\*\*\*（M521101-02試験）：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

\*\*\*（2403試験）：投与群及び実施医療機関を説明変数としたCox比例ハザード回帰分析

\*\*\*（2402試験）：投与群、性別及び実施医療機関を説明変数としたCox比例ハザード回帰分析

表 2.7.3-6、表 2.7.3-8及び表 2.7.3-10から引用、一部改変

### 2.7.3.3.2 副次評価項目

副次評価項目では、全試験共通の評価項目であるAborted lesion症例の割合を比較した。また、M521101-02試験及び2402試験で共通の評価項目である疼痛が消失するまでの時間を比較した。

#### (1) Aborted lesion症例の割合

ITTでのAborted lesion症例の割合を表 2.7.3-18に示した。M521101-02試験では、1000 mg b.i.d.群で29.7%（78/263例）、プラセボ群で29.9%（80/268例）であり、群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

2403試験では、1500 mg q.d.群で33.0%（75/227例）、750 mg b.i.d.群で28.6%（63/220例）、プラセボ群で33.9%（86/254例）であり、M521101-02試験と同様、群間で統計学的に有意な差は認められなかったが、2402試験では、1000 mg b.i.d.群で23.3%（38/163例）、プラセボ群で12.7%（21/166例）であり、群間で統計学的に有意な差が認められた（ $P = 0.003$ ）。

#### (2) 疼痛が消失するまでの時間

疼痛が消失するまでの時間を表 2.7.3-19に示した。M521101-02試験では、ITTでの「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.群ではプラセボ群と比較して1.02日短かった（ $P = 0.088$ ）。

また、2402試験では、ITTでの「性器ヘルペス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.群ではプラセボ群と比較して0.6日短く、消失するまでの日数を有意に短縮した（ $P = 0.038$ ）。

表 2.7.3-18 Aborted lesion症例の割合 (ITT)

	M521101-02試験		2403試験			2402試験	
	Famciclovir 1000 mg b.i.d. (263例)	Placebo (268例)	Famciclovir 1500 mg q.d. (227例)	Famciclovir 750 mg b.i.d. (220例)	Placebo (254例)	Famciclovir 1000 mg b.i.d. (163例)	Placebo (166例)
被験者の例数 (割合)	78 (29.7%)	80 (29.9%)	75 (33.0%)	63 (28.6%)	86 (33.9%)	38 (23.3%)	21 (12.7%)
P値*	0.959	—	0.745	0.254	—	0.003	—

\* (M521101-02試験) : 病型を層化因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

\* (2403試験) : 実施医療機関を層化因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

\* (2402試験) : 性別及び実施医療機関を層化因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

表 2.7.3-7、表 2.7.3-9及び表 2.7.3-11から引用、一部改変

表 2.7.3-19 疼痛が消失するまでの時間 (ITT) (M521101-02試験及び2402試験)

	M521101-02試験		2402試験	
	Famciclovir 1000 mg b.i.d. (263例)	Placebo (268例)	Famciclovir 1000 mg b.i.d. (163例)	Placebo (166例)
中央値 (95%信頼区間*)	2.2 (1.8~2.7)	3.2 (2.6~3.5)	0.9 (0.6~1.1)	1.5 (1.0~1.7)
中央値の差 (95%信頼区間 **)	-1.02 (-1.64~- 0.40)	—	-0.6 (-0.9~-0.2)	—
ハザード比 (95%信頼区間)	1.20 (0.97~1.49)	—	1.29 (1.01~1.64)	—
P値***	0.088	—	0.038	—

\* : Brookmeyer and Crowley methodに基づく中央値の信頼区間 (SAS proc lifetest)

\*\* : 近似的な中央値の信頼区間から算出

\*\*\* (M521101-02試験) : 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

\*\*\* (2402試験) : 投与群、性別及び実施医療機関を説明変数としたCox比例ハザード回帰分析

表 2.7.3-7及び表 2.7.3-11から引用、一部改変

### 2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

(1) 主要評価項目 : 単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間

M521101-02試験では、主要評価項目 (単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間) に対して、病型 (再発型口唇ヘルペス/再発型性器ヘルペス)、性別 (男性/女性)、年齢 (40歳以下/41歳以上)、再発回数 (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 (1時間以内/1時間超)、ウイルス学的検査 (陽性/陰性) の背景因子別に解析した (表 2.7.3-21)。

#### 1) 病型

病型別の投与群間の中央値の差 (95%信頼区間) は、再発型口唇ヘルペスが-0.71日 (-1.41~-0.02日)、再発型性器ヘルペスが-2.07日 (-2.84~-1.30日) であった。単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間は、いずれの病型でも短縮され、中央値の差は再発型性器ヘルペスが大きかった。

## 2) 性別

男女別の投与群間の中央値の差（95%信頼区間）は、男性が-0.94日（-2.07～0.19日）、女性が-1.22日（-1.94～-0.51日）であり、男女とも単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間は短縮された。

## 3) 年齢

年齢区分別の投与群間の中央値の差（95%信頼区間）は、40歳以下が-1.08日（-1.98～-0.17日）、41歳以上が-0.93日（-1.86～-0.01日）であり、いずれの年齢区分も単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間は短縮された。

## 4) 再発回数

再発回数区分別の投与群間の中央値の差（95%信頼区間）は、4回以下が-0.94日（-1.84～-0.05日）、5回以上が-0.98日（-1.90～-0.07日）であり、いずれの再発回数区分も単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間は短縮された。

## 5) 前駆症状発現から治験薬服用までの時間

前駆症状発現から治験薬服用までの時間区分別の投与群間の中央値の差（95%信頼区間）は、1時間以内が-0.40日（-1.47～0.67日）、1時間超が-1.18日（-1.93～-0.42日）であった。単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間は、前駆症状発現から治験薬服用までの時間の区分にかかわらず短縮され、中央値の差は1時間超でより大きかった。

## 6) ウイルス学的検査

ウイルス学的検査結果別の投与群間の中央値の差（95%信頼区間）は、陽性が-1.20日（-2.13～-0.27日）、陰性が-0.58日（-1.17～-0.01日）であった。単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間は、ウイルス学的検査の結果にかかわらず短縮され、中央値の差は陽性でより大きかった。

## (2) 副次評価項目：Aborted lesion症例の割合

M521101-02試験では、Aborted lesion症例の割合を病型別に解析した（表 2.7.6.1-21）。再発型口唇ヘルペスでのAborted lesion症例の割合（95%信頼区間）は、1000 mg b.i.d.群が29.0%（22.5%～36.1%）、プラセボ群が30.0%（23.6%～37.1%）であり、再発型性器ヘルペスではそれぞれ31.3%（21.3%～42.6%）及び29.5%（19.7%～40.9%）であった。

#### 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

本剤の再発型単純疱疹（口唇ヘルペス及び性器ヘルペス）の1日治療の場合の推奨用法・用量は、「通常、成人にはファミシクロビルとして1回1000 mgを2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

M521101-02試験の結果から、再発型単純疱疹患者に対して推奨用法・用量で有効性が確認され、病型別（再発型口唇ヘルペス及び再発型性器ヘルペス）でも同様に有効性が確認された。また、M521101-02試験で発現した有害事象はすべて軽度であり、本剤の安全性に臨床上大きな問題は無いと考えた。

したがって、本剤の推奨用法・用量を「通常、成人にはファミシクロビルとして1回1000 mgを2回経口投与する。」と設定することは妥当であると考ええる。

##### 2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

本剤の投与期間は1日間であることから、効果の持続、耐薬性に関する検討は実施していない。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3-20 臨床的有効性試験の要約

試験番号	試験施設数 場所	試験開始日 登録状況 日付 総ランダム化例 数／目標ランダム 化例数	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	ITT対象 mITT対象 完了時の 群別被験者数	試験期間	ITTの 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
M521101-02	日本：96施設	2016年3月	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	被験薬：1000 mg 経口、1日2回	有効性及び安全 性をプラセボと 比較評価する。	ITT：263例 mITT：185例 完了：259例	1日間	87例／176例 39.0（20～78）歳	再発型単純疱疹 （再発型口唇へ ルペス、再発型 性器ヘルペス） 患者	単純疱疹のすべ ての病変部位が 治癒するまでの 時間
		2017年7月完了 1134例／ 1068例（治癒と して312例）		プラセボ：－ 経口、1日2回		ITT：268例 mITT：188例 完了：265例		103例／165例 39.0（20～78）歳		
FAM810A 2403	米国、カナダ、 オーストラリ ア：計41施設	2003年10月	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	被験薬：1500 mg 経口、1日1回	有効性及び安全 性をプラセボと 比較評価する。	ITT：227例 mITT：152例 完了：201例	1日間	67例／160例 39.0（18～80）歳	再発型口唇ヘル ペス患者	口唇ヘルペスの 原発病変部位が 治癒するまでの 時間
		2005年1月完了 1376例／ 1400例（治癒と して400例）		被験薬：750 mg 経口、1日2回		ITT：220例 mITT：157例 完了：196例		86例／134例 38.5（19～81）歳		
				プラセボ：－ 経口、1日2回		ITT：254例 mITT：168例 完了：223例		78例／176例 39.0（18～82）歳		
FAM810A 2402	米国、カナダ、ド イツ：計32施設	20██年██月	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	被験薬：1000 mg 経口、1日2回	有効性及び安全 性をプラセボと 比較評価する。	ITT：163例 mITT：125例 完了：139例	1日間	52例／111例 41.0（19～82）歳	再発型性器ヘル ペス患者	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
		20██年██月完了 519例／ 510例（治癒とし て220例）		プラセボ：－ 経口、1日2回		ITT：166例 mITT：145例 完了：141例		44例／122例 42.0（18～77）歳		

表 2.7.3-21 部分集団別の主要評価項目（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)

		病型		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		ウイルス学的検査	
		再発型 口唇 ヘルペス	再発型 性器 ヘルペス	男性	女性	40歳 以下	41歳 以上	4回 以下	5回 以上	1時間 以内	1時間 超	陽性	陰性
Famciclovir 1000 mg b.i.d	評価例数	130	55	62	123	107	78	123	62	40	145	85	100
	治癒例数	129	52	62	119	105	76	119	62	38	143	84	97
	単純疱疹のすべての病変部位 が治癒するまでの時間（日） [95%信頼区間] *	5.1 [4.7, 5.5]	3.6 [3.3, 4.3]	4.6 [4.0, 5.4]	4.7 [4.2, 5.2]	4.9 [4.2, 5.5]	4.5 [4.0, 5.0]	4.5 [4.0, 5.0]	5.0 [4.3, 5.5]	5.2 [4.1, 5.6]	4.5 [4.2, 5.0]	5.0 [4.5, 5.6]	4.3 [3.8, 5.0]
Placebo	評価例数	133	55	73	115	103	85	129	59	34	154	105	83
	治癒例数	131	53	71	113	99	85	125	59	32	152	101	83
	単純疱疹のすべての病変部位 が治癒するまでの時間（日） [95%信頼区間] *	5.8 [5.1, 6.1]	5.7 [4.8, 6.2]	5.6 [4.8, 6.5]	5.9 [5.2, 6.1]	6.0 [5.3, 6.7]	5.5 [4.9, 6.0]	5.5 [4.9, 6.1]	6.0 [5.3, 6.7]	5.6 [3.8, 6.9]	5.7 [5.1, 6.1]	6.2 [5.9, 7.0]	4.9 [4.2, 5.3]
中央値の差 [95%信頼区間] **	-0.71 [-1.41, -0.02]	-2.07 [-2.84, -1.30]	-0.94 [-2.07, 0.19]	-1.22 [-1.94, -0.51]	-1.08 [-1.98, -0.17]	-0.93 [-1.86, -0.01]	-0.94 [-1.84, -0.05]	-0.98 [-1.90, -0.07]	-0.40 [-1.47, 0.67]	-1.18 [-1.93, -0.42]	-1.20 [-2.13, -0.27]	-0.58 [-1.17, 0.01]	
ハザード比 [95%信頼区間]	1.14 [0.89, 1.45]	1.93 [1.30, 2.86]	1.70 [1.18, 2.45]	1.16 [0.90, 1.51]	1.22 [0.92, 1.62]	1.48 [1.08, 2.02]	1.31 [1.01, 1.69]	1.37 [0.95, 1.98]	0.96 [0.59, 1.55]	1.47 [1.16, 1.86]	1.51 [1.11, 2.06]	1.15 [0.85, 1.54]	
P値***	0.308	0.001	0.004	0.258	0.161	0.016	0.038	0.095	0.866	0.001	0.009	0.364	

\* : Brookmeyer and Crowley methodに基づく中央値の信頼区間 (SAS proc lifetest)

\*\* : 近似的な中央値の信頼区間から算出

\*\*\* : 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

5.3.5.1-1 表 14-2-4-7-1～表 14-2-4-7-6から引用、一部改変

## 2.7.3.7 参考文献

- 1) 工藤忍, 吉井優子, 泉清美, 坪井貴司, 熊倉博之, 中道昇他. Famciclovir単回及び反復投与時のヒトにおける体内動態. 薬物動態. 1996; 11: 547-555.
- 2) 関野久之, 中道昇, 安田栄一, 鈴木阿希美, 熊倉博之, 西岡佳隆. ファムシクロビルの第I相臨床試験 健常成人を対象とする単回および反復経口投与時の安全性. 薬理と治療. 1996; 24: 1509-1516.
- 3) Pue MA, Pratt SK, Fairless AJ, Fowles S, Laroche J, Georgiou P, et al. Linear pharmacokinetics of penciclovir following administration of single oral doses of famciclovir 125, 250, 500 and 750 mg to healthy volunteers. J Antimicrob Chemother. 1994; 33: 119-127.
- 4) Strand A, Patel R, Wulf HC, Coates KM; International Valaciclovir HSV Study Group. Aborted genital herpes simplex virus lesions: findings from a randomised controlled trial with valaciclovir. Sex Transm Infect. 2002; 78: 435-439.
- 5) 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(1Suppl): 64-68.
- 6) 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.
- 7) 新村真人, 本田まりこ, 峰咲幸哲, 松尾光馬. ヘルペスカラアトラス 単純ヘルペス. 東京: 臨床医薬研究協会; 2002: 5-13.
- 8) 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.
- 9) 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..
- 10) 厚生労働省. 性感染症報告数. <http://www.mhlw.go.jp/topics/2005/04/tp0411-1.html>. Accessed June 23, 2017.
- 11) 永井宏, 小野公義, 喜多野征夫, 佐々木宗一郎, 市橋正光. 皮膚科における外陰ヘルペスの現況と多因子的解析. 日性感染症会誌. 1998; 9: 78-81.
- 12) 鈴木和重, 鈴木祐子, 柴田宏江, 佐藤由紀, 近藤雅彦, 新村真人. 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.

## ファミビル<sup>®</sup>錠250 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

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
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome : 後天性免疫不全症候群
ALP	Alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index : ボディマス指数
Ccr	Creatinine clearance : クレアチニン・クリアランス
CDS	Core Data Sheet : 中核データシート
CK	Creatine kinase : クレアチンキナーゼ
CRE	Creatinine : クレアチニン
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase : γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HIV	Human immunodeficiency virus : ヒト免疫不全ウイルス
ITT	Intention to treat
LDH	Lactate dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese edition : ICH国際医薬用語集日本語版
PT	Preferred Terms : 基本語
SOC	System Organ Class : 器官別大分類

## 目次

	頁
2.7.4 臨床的安全性.....	5
2.7.4.1 医薬品への曝露.....	5
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.....	5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況.....	8
2.7.4.1.2.1 国内第III相試験（1日間投与）（M521101-02試験）.....	8
2.7.4.1.2.2 国内第III相試験（5日間投与）（M521101-01試験）.....	9
2.7.4.1.2.3 外国試験（2403試験及び2402試験）.....	9
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.....	9
2.7.4.1.3.1 国内第III相試験（1日間投与）（M521101-02試験）.....	9
2.7.4.1.3.2 国内第III相試験（5日間投与）（M521101-01試験）.....	10
2.7.4.1.3.3 外国試験（2403試験及び2402試験）.....	10
2.7.4.2 有害事象.....	12
2.7.4.2.1 有害事象の解析.....	12
2.7.4.2.1.1 比較的良好にみられる有害事象.....	12
2.7.4.2.1.1.1 国内第III相試験（1日間投与）（M521101-02試験）.....	12
2.7.4.2.1.1.2 国内第III相試験（5日間投与）（M521101-01試験）.....	12
2.7.4.2.1.1.3 外国試験（2403試験及び2402試験）.....	12
2.7.4.2.1.1.4 重症度別の有害事象.....	21
2.7.4.2.1.2 死亡.....	21
2.7.4.2.1.2.1 国内第III相試験（1日間投与）（M521101-02試験）.....	21
2.7.4.2.1.2.2 国内第III相試験（5日間投与）（M521101-01試験）.....	21
2.7.4.2.1.2.3 外国試験（2403試験及び2402試験）.....	21
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象.....	22
2.7.4.2.1.3.1 国内第III相試験（1日間投与）（M521101-02試験）.....	22
2.7.4.2.1.3.2 国内第III相試験（5日間投与）（M521101-01試験）.....	22
2.7.4.2.1.3.3 外国試験（2403試験及び2402試験）.....	22
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象.....	22
2.7.4.2.1.4.1 国内第III相試験（1日間投与）（M521101-02試験）.....	22
2.7.4.2.1.4.2 国内第III相試験（5日間投与）（M521101-01試験）.....	22
2.7.4.2.1.4.3 外国試験（2403試験及び2402試験）.....	23
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析.....	24
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明.....	25
2.7.4.3 臨床検査値の評価.....	25
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.....	25
2.7.4.4.1 バイタルサイン.....	25
2.7.4.4.2 心電図.....	25
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性.....	26
2.7.4.5.1 内因性要因.....	26
2.7.4.5.2 外因性要因.....	27

2.7.4.5.3 薬物相互作用 .....	27
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 .....	27
2.7.4.5.4.1 国内第III相試験（1日間投与）（M521101-02試験） .....	27
2.7.4.5.4.2 外国試験（2403試験及び2402試験） .....	27
2.7.4.5.5 過量投与 .....	27
2.7.4.5.5.1 国内での投与事例 .....	27
2.7.4.5.5.2 外国での投与事例 .....	27
2.7.4.5.6 薬物乱用 .....	27
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 .....	28
2.7.4.5.8 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 .....	28
2.7.4.6 市販後データ .....	29
2.7.4.6.1 国内の市販後安全性情報 .....	29
2.7.4.6.1.1 単純疱疹患者 .....	29
2.7.4.6.1.2 帯状疱疹患者 .....	30
2.7.4.6.2 外国の市販後安全性情報 .....	32
2.7.4.7 付録 .....	33
2.7.4.8 参考文献 .....	34

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総合的安全性評価計画及び安全性試験の記述

(1) 安全性評価の対象とした臨床試験

ファミビル®錠250 mg（以下、本剤）は、国内では2008年に带状疱疹に対してファミシクロビルとして1回500 mgを1日3回、2013年に単純疱疹に対して1回250 mgを1日3回の用法・用量で承認され、原則として带状疱疹では7日間、単純疱疹では5日間使用されている。外国でも英国及び米国を含む多数の国と地域で带状疱疹及び単純疱疹の治療薬として使用されている。

本申請は、本剤の再発型単純疱疹に対する新用量の追加を目的とした申請であり、国内で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）を対象とした第III相試験（M521101-02試験）を評価資料とした。外国での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）を参考資料とした（表 2.7.4-1）。

新用量（1回1000 mgを1日2回1日間）での安全性を国内既承認の単純疱疹での用法・用量時の安全性と比較する目的で、国内で実施した単純疱疹を対象とした第III相試験（M521101-01試験）\*を参考に用いることとし、本概要中にデータを示した。評価資料1試験及び外国で実施した2試験の詳細を2.7.6に記載した。本剤の国内外の市販後の安全性情報も用いた。\*当該試験は、単純疱疹の効能追加申請時の評価済み資料である。

表 2.7.4-1 安全性を評価した臨床試験の概要

試験番号 資料区分 実施国・地域	試験デザイン	治験薬 投与方法 投与期間	対象 被験者数	安全性に 関する 評価項目	報告書の 添付場所
M521101-02 評価 日本	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	・ファミビル錠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 ランダム化：1134例 (安全性解析対象：531例)  1000 mg b.i.d.：568 (263)例 プラセボ：566 (268)例	有害事象、 臨床検査値	5.3.5.1-1 (2.7.6.1)
FAM810A 2403 参考 米国他	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	・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	再発型口唇ヘルペス患者 ランダム化：1376例 (ITT：701例)  1500 mg q.d.：454 (227)例 750 mg b.i.d.：466 (220)例 プラセボ：456 (254)例	有害事象	5.3.5.1-2 (2.7.6.2)

表 2.7.4-1 安全性を評価した臨床試験の概要 (続き)

試験番号 資料区分 実施国・地域	試験デザイン	治験薬 投与方法 投与期間	対象 被験者数	安全性に 関する 評価項目	報告書の 添付場所
FAM810A 2402 参考 米国他	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	・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	再発型性器ヘルペス患者 ランダム化：519例 (ITT：329例)  1000 mg b.i.d.：259 (163)例 プラセボ：260 (166)例	有害事象	5.3.5.1-3 (2.7.6.3)
M521101-01 該当なし 日本	実薬対照 ランダム化 二重盲検 並行群間比較 多施設共同試験	・ファミビル錠250 mg 1回1錠、1日3回5日間 ・VACV 500 mg錠 1回1錠、1日2回5日間	口唇・顔面ヘルペス、カポジ水 痘様発疹症、性器ヘルペス患者 ランダム化：562例 (安全性解析対象：561例)  250 mg t.i.d. 5 days：281 (281)例 VACV b.i.d. 5 days：281 (280)例	有害事象、 臨床検査値	該当なし

FCV：Famciclovir、VACV：バラシクロビル塩酸塩、q.d.：1日1回投与、b.i.d.：1日2回投与

(2) 安全性評価の方法

安全性評価試験の概要及び各試験の安全性に関する評価項目を表 2.7.4-1 に示した。また、各臨床試験の除外基準を表 2.7.4-20 に示した。

1) 有害事象

a) 国内第III相試験 (1日間投与) (M521101-02試験)

同意取得後以降を対象に有害事象を収集し、治験薬服薬後から投与22-24日目、中止来院日又は治癒終了来院日までに発現した有害事象を評価した。有害事象の重症度は、「軽度」、「中等度」及び「高度」の3段階で評価した (表 2.7.4-2)。有害事象の治験薬との因果関係は、「否定できる」、「否定できない」の2分類で評価した (表 2.7.4-3)。

表 2.7.4-2 有害事象の重症度判定基準 (M521101-02試験)

重症度	定義
軽度	日常生活に支障をきたさない程度のもの
中等度	日常生活に支障をきたすもの
高度	日常生活を送れなくなったもの

表 2.7.4-3 有害事象の因果関係分類 (M521101-02試験)

分類	定義
否定できる	有害事象と治験薬服薬との時間的關係から、因果関係がありそうにないと考えられる。又は、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。
否定できない	有害事象と治験薬服薬との時間的關係から、因果関係が推定され、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。

b) 国内第III相試験（5日間投与）（M521101-01試験）

試験開始時から試験終了時、中止した場合は中止時、治癒終了した場合は治癒終了時までには発現した有害事象を評価した。有害事象の重症度は、「軽度」、「中等度」及び「高度」の3段階で評価した（表 2.7.4-4）。有害事象の試験薬との因果関係は、「明らかに関連があると考えられる」、「おそらく関連があると考えられる」、「関連があるかもしれない」、「関連がないと考えられる」の4分類で判定し、「関連がないと考えられる」以外を因果関係が否定できない有害事象とした。（表 2.7.4-5）。

表 2.7.4-4有害事象の重症度判定基準（M521101-01試験）

重症度	定義
軽度	症状はあるが、投与継続が可能な程度
中等度	何らかの治療を必要とするが、投与継続が可能な程度
高度	強い症状のため、試験責任医師又は試験分担医師の判断で投与を中止すべき程度

表 2.7.4-5 有害事象の因果関係分類（M521101-01試験）

分類	定義
明らかに関連があると考えられる	試験薬投与と時間的な相関関係（投与中止の経過を含む）があり、原疾患、合併症、併用薬、併用処置等、当該試験薬以外の他の要因が除外され、過去の臨床情報や非臨床試験成績から関連性が高いと考えられる場合
おそらく関連があると考えられる	試験薬投与と時間的な相関関係（投与中止の経過を含む）があり、原疾患、合併症、併用薬、併用処置等、当該試験薬以外の他の要因がほぼ除外される場合
関連があるかもしれない	試験薬投与と時間的な相関関係があり、原疾患、合併症、併用薬、併用処置等、当該試験薬以外の他の要因も推定されるが、評価材料が不足しており試験薬による可能性も否定できない場合
関連がないと考えられる	試験薬投与と時間的な相関関係（投与中止の経過を含む）がない場合。又は、原疾患、合併症、併用薬、併用処置等、当該試験薬以外の他の要因であると考えられる場合

c) 2403試験及び2402試験

スクリーニング時（ランダム化）以降に発現した有害事象を収集した。

有害事象の重症度は、「mild：軽度」、「moderate：中等度」及び「severe：高度」の3段階で評価した。有害事象の試験薬との因果関係は、「suspected」、「not suspected」の2分類で評価した。

(3) 安全性評価の解析

1) 解析対象集団

国内第III相試験（1日間投与）（M521101-02試験）では、ランダム化され、試験薬を服用した被験者の集団を安全性解析対象集団とした。本定義はITT populationと同じ定義であるが、安全性解析対象集団では実際に使用した薬剤群として解析した。

国内第III相試験（5日間投与）（M521101-01試験）では、薬剤が割り当てられた被験者のうち、試験薬を一度も服用していない被験者及び試験薬投与後の安全性データが全く

得られなかった被験者を除く集団を安全性解析対象集団とした。

2403試験及び2402試験では、ランダム化され、治験薬を服用した被験者の集団を安全性評価集団とした。

2) 解析方針

既承認の用法・用量での安全性との比較を目的として、国内第III相試験（5日間投与）（M521101-01試験）の有害事象をMedical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese edition（MedDRA/J：ICH国際医薬用語集日本語版）Ver.19.0を用いて読み替えた。更に、再発型の口唇・顔面ヘルペス患者、再発型の性器ヘルペス患者を抽出し、有害事象の発現割合を算出した。

2403試験及び2402試験の有害事象もMedDRA/JVer.19.0を用いて読み替え、System Organ Class（SOC：器官別大分類）及びPreferred Term（PT：基本語）別に集計した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 国内第III相試験（1日間投与）（M521101-02試験）

割り当てられた薬剤と異なる薬剤を服用した被験者はみられなかったことから、安全性解析対象集団は、ITT populationと同じ集団であった。

安全性解析対象集団531例の治験薬の服薬回数及び投与間隔を表 2.7.4-6に示した。

安全性解析対象集団のうち、1000 mg b.i.d.群の1例（再発型性器ヘルペス）を除く530例は、規定回数の2回、治験薬を服薬した。

すべての被験者が、前駆症状発現から6時間以内に初回治験薬を服用した。また、初回治験薬投与から2回目の治験薬投与までの時間が許容範囲（6時間以上18時間以内）から外れた被験者は、プラセボ群の1例（再発型口唇ヘルペス、18時間超）のみであった。

表 2.7.4-6 治験薬服薬回数及び治験薬の投与間隔（M521101-02試験）

	再発型口唇ヘルペス				再発型性器ヘルペス				全体			
	Famciclovir 1000 mg b.i.d		Placebo		Famciclovir 1000 mg b.i.d		Placebo		Famciclovir 1000 mg b.i.d		Placebo	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
ITT	183	-	190	-	80	-	78	-	263	-	268	-
治験薬服薬回数												
1回	0	0	0	0	1	1.3	0	0	1	0.4	0	0
2回	183	100	190	100	79	98.8	78	100	262	99.6	268	100
前駆症状発現から初回治験薬投与までの時間												
6時間以内	183	100	190	100	80	100	78	100	263	100	268	100
6時間超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
初回治験薬投与から2回目の治験薬投与までの時間												
6時間未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6時間以上18時間以下	183	100	189	99.5	79	98.8	78	100	262	99.6	267	99.6
18時間超	0	0	1	0.5	0	0	0	0	0	0	1	0.4

b.i.d.：1日2回投与

5.3.5.1-1 表 14-2-3-1及び表 14-2-3-3から引用、一部改変

## 2.7.4.1.2.2 国内第III相試験（5日間投与）（M521101-01試験）

安全性解析対象集団のうち、治験実施計画書で規定した服用量（5日分）をすべて服用した被験者の割合は、250 mg t.i.d. 5 days群で94.3%（265/281例）、VACV b.i.d. 5 days群で97.5%（273/280例）であった。

## 2.7.4.1.2.3 外国試験（2403試験及び2402試験）

2403試験及び2402試験では、治験薬を2回服用した被験者がいずれの投与群でも94.7%以上であった。

表 2.7.4-7 治験薬服薬回数及び治験薬投与期間（2403試験及び2402試験）

	2403試験				2402試験		
	Famciclovir 1500 mg q.d	Famciclovir 750 mg b.i.d	Placebo	Total	Famciclovir 1000 mg b.i.d	Placebo	Total
ITT	227	220	254	701	163	166	329
治験薬服薬回数							
1回	12 (5.3)	5 (2.3)	10 (3.9)	27 (3.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
2回	215 (94.7)	214 (97.3)	244 (96.1)	673 (96.0)	162 (99.4)	164 (98.8)	326 (99.1)
不明	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
前駆症状発現から初回治験薬投与までの時間							
1時間超	9 (4.0)	7 (3.2)	10 (3.9)	26 (3.7)	—	—	—
6時間超	—	—	—	—	10 (6.1)	6 (3.6)	16 (4.9)
初回治験薬投与から2回目の治験薬投与までの時間							
6時間未満	2 (0.9)	0	0	2 (0.3)	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.9)
18時間超	9 (4.0)	5 (2.3)	6 (2.4)	20 (2.9)	5 (3.1)	1 (0.6)	6 (1.8)

例数（%）、q.d.：1日1回投与、b.i.d.：1日2回投与

5.3.5.1-2 table 7-2、table 8-1、5.3.5.1-3 table 7-2及びtable 8-1から引用、一部改変

## 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 国内第III相試験（1日間投与）（M521101-02試験）

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表2.7.6.1-13及び表2.7.6.1-14に示した。

人口統計学的特性及び再発型単純疱疹の特性ともに、いずれの背景因子でも、投与群間で偏りは認められなかった。病型別でも同様に投与群間で偏りは認められなかった。

## (1) 人口統計学的特性

女性の割合は、1000 mg b.i.d.群では66.9%（176/263例）、プラセボ群では61.6%（165/268例）であった。病型別では性比が異なり、女性の割合が、再発型口唇ヘルペスでは1000 mg b.i.d.群で74.3%（136/183例）、プラセボ群で68.4%（130/190例）、再発型性器ヘルペスでは1000 mg b.i.d.群で50.0%（40/80例）、プラセボ群で44.9%（35/78例）であり、再発型口唇ヘルペスでは女性が多く、再発型性器ヘルペスでは男女比はおよそ1:1であった。

年齢の平均は、いずれの投与群でも40.5歳であった。65歳以上の被験者の割合は、1000 mg b.i.d.群で5.7%（15/263例）、プラセボ群で5.6%（15/268例）であった。

## (2) 再発型単純疱疹に関する特性

病型の内訳は、1000 mg b.i.d.群では再発型口唇ヘルペスが69.6%（183/263例）、再発型性

器ヘルペスが30.4% (80/263例)、プラセボ群では再発型口唇ヘルペスが70.9% (190/268例)、再発型性器ヘルペスが29.1% (78/268例) であった。

登録前1年間の単純疱疹の再発回数の平均は、1000 mg b.i.d.群で4.6回、プラセボ群で4.3回であった。

前駆症状発現から治験薬服用までの時間の平均は、1000 mg b.i.d.群及びプラセボ群共に2.81時間であった。

### 2.7.4.1.3.2 国内第III相試験（5日間投与）（M521101-01試験）

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.4-8に示した。

250 mg t.i.d. 5 days群の女性の割合は、全体では67.6% (190/281例)、再発型口唇・顔面ヘルペスでは80.9% (148/183例)、再発型性器ヘルペスでは35.5% (11/31例) であり、再発型口唇・顔面ヘルペスでは女性が多く、再発型性器ヘルペスでは男性が多かった。年齢の平均は250 mg t.i.d. 5 days群で38.4歳、VACV b.i.d. 5 days群で39.3歳であり、16歳から79歳までの患者が組み入れられた。

表 2.7.4-8 ベースラインの人口統計学的特性（M521101-01試験）

	全体		再発型口唇・顔面ヘルペス		再発型性器ヘルペス	
	250 mg t.i.d. 5 days	VACV b.i.d. 5 days	250 mg t.i.d. 5 days	VACV b.i.d. 5 days	250 mg t.i.d. 5 days	VACV b.i.d. 5 days
n	281	280	183	175	31	31
年齢 (歳)						
平均 (SD)	38.4 (13.9)	39.3 (14.2)	40.3 (14.2)	40.0 (14.1)	37.1 (14.5)	44.6 (17.9)
範囲	17 - 77	16 - 79	17 - 77	16 - 76	20 - 68	22 - 79
性別						
男性	91 (32.4)	99 (35.4)	35 (19.1)	48 (27.4)	20 (64.5)	19 (61.3)
女性	190 (67.6)	181 (64.6)	148 (80.9)	127 (72.6)	11 (35.5)	12 (38.7)

t.i.d. : 1日3回投与、b.i.d. : 1日2回投与

5.3.5.3-1 表 CTD.1.1.1及び表 CTD.1.1.2から引用、一部改変

### 2.7.4.1.3.3 外国試験（2403試験及び2402試験）

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4-9に示した。

#### (1) 人口統計学的特性

2403試験の人口統計学的特性は投与群間で偏りは認められなかった。女性の割合は、1500 mg q.d.群では70.5% (160/227例)、750 mg b.i.d.群では60.9% (134/220例)、プラセボ群では69.3% (176/254例) であった。年齢の平均は、1500 mg q.d.群で39.4歳、750 mg b.i.d.群で39.3歳、プラセボ群で39.8歳であった。人種は、いずれの投与群でも白人が90%以上を占めた。

2402試験の人口統計学的特性は投与群間で偏りは認められなかった。女性の割合は、1000 mg b.i.d.群では68.1% (111/163例)、プラセボ群では73.5% (122/166例) であった。年齢の平均は、1000 mg b.i.d.群で42.2歳、プラセボ群で41.3歳であった。人種は、いずれの投与群でも白人が80%以上を占めた。

#### (2) 再発型単純疱疹に関する特性

2403試験の再発型口唇ヘルペス患者では、登録前1年間の再発回数の平均は、1500 mg q.d.

群で6.0回、750 mg b.i.d.群で6.4回、プラセボ群で6.5回であり、3回から60回までの患者が組み入れられた。

2402試験の再発型性器ヘルペス患者では、登録前1年間の再発回数の平均は、1000 mg b.i.d.群及びプラセボ群と共に8.0回であり、4回から33回までの患者が組み入れられた。

表 2.7.4-9 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性（2403試験及び2402試験）

	2403試験（再発型口唇ヘルペス）			2402試験（再発型性器ヘルペス）	
	Famciclovir 1500 mg q.d.	Famciclovir 750 mg b.i.d.	Placebo	Famciclovir 1000 mg b.i.d.	Placebo
n	227	220	254	163	166
年齢（歳）					
平均（SD）	39.4 (13.28)	39.3 (13.68)	39.8 (13.97)	42.2 (12.92)	41.3 (12.01)
範囲	18 - 80	19 - 81	18 - 82	19 - 82	18 - 77
性別					
男性	67 (29.5)	86 (39.1)	78 (30.7)	52 (31.9)	44 (26.5)
女性	160 (70.5)	134 (60.9)	176 (69.3)	111 (68.1)	122 (73.5)
人種					
白人種	213 (93.8)	202 (91.8)	231 (90.9)	140 (85.9)	141 (84.9)
黒人種	6 (2.6)	6 (2.7)	5 (2.0)	16 (9.8)	18 (10.8)
その他	8 (3.5)	12 (5.5)	18 (7.1)	7 (4.3)	7 (4.2)
過去1年の再発回数					
平均（SD）	6.0 (3.23)	6.4 (4.62)	6.5 (5.08)	8.0 (4.31)	8.0 (4.41)
範囲	3 - 25	3 - 50	3 - 60	4 - 33	4 - 30
6回以下	168 (74.0)	166 (75.5)	184 (72.4)	86 (52.8)	85 (51.2)
6回超	59 (26.0)	54 (24.5)	70 (27.6)	77 (47.2)	81 (48.8)

q.d. : 1日1回投与、b.i.d. : 1日2回投与

5.3.5.1-2 PTT 7.4-1、PTT 7.4-2、5.3.5.1-3 table 7-4及びPTT 7.4-2から引用、一部改変

## 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る有害事象

いずれかの投与群で発現割合が1%以上の有害事象を比較的良好にみられる有害事象と定義した。

国内第III相試験（1日間投与）、国内第III相試験（5日間投与）、2403試験及び2402試験の比較的良好にみられる有害事象を表 2.7.4-10に示した。

##### 2.7.4.2.1.1.1 国内第III相試験（1日間投与）（M521101-02試験）

M521101-02試験で比較的良好にみられた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、頭痛がそれぞれ1.5%（4/263例）、外陰部腫カンジダ症、傾眠、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、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。

比較的良好にみられた因果関係が否定できない有害事象として、1000 mg b.i.d.群で傾眠が1.1%（3/263例）で認められたが、プラセボ群では認められなかった。

##### 2.7.4.2.1.1.2 国内第III相試験（5日間投与）（M521101-01試験）

M521101-01試験で比較的良好にみられた有害事象は、250 mg t.i.d. 5 days群では鼻咽頭炎が3.9%（11/281例）、傾眠が2.1%（6/281例）、下痢、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、頭痛がそれぞれ1.4%（4/281例）、腹部不快感、口渇、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、白血球数増加、口腔咽頭痛がそれぞれ1.1%（3/281例）、VACV b.i.d. 5 days群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加が2.1%（6/280例）、鼻咽頭炎及び頭痛が1.8%（5/280例）、腹部不快感が1.1%（3/280例）であった。

比較的良好にみられた因果関係が否定できない有害事象は、250 mg t.i.d. 5 days群では傾眠が2.1%（6/281例）、口渇が1.1%（3/281例）であった。VACV b.i.d. 5 days群では比較的良好にみられた因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

##### 2.7.4.2.1.1.3 外国試験（2403試験及び2402試験）

2403試験で比較的良好にみられた有害事象は、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。比較的良好にみられた因果関係が否定できない有害事象は、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。

2402試験で比較的良好にみられた有害事象は、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。比較的良好にみられた因果関係が否定できない有害事象は、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。

表 2.7.4-10 比較のよくみられる有害事象

[SOC] PT	因果関係を問わない																	
	M521101-02		M521101-01				2403			2402								
	1000 mg b.i.d. 1 day	Placebo	250 mg t.i.d. 5 days	VACV b.i.d. 5 days	1500 mg q.d. 1 day	750 mg b.i.d. 1 day	Placebo	1000 mg b.i.d. 1 day	Placebo	n	%							
安全性解析対象集団	263	-	268	-	281	-	280	-	227	-	220	-	254	-	163	-	166	-
有害事象発現例	50	19.0	31	11.6	62	22.1	42	15.0	63	27.8	54	24.5	53	20.9	43	26.4	40	24.1
[心臓障害]																		
動悸	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.2	0	0
[胃腸障害]																		
腹部不快感	0	0	0	0	3	1.1	3	1.1	1	0.4	2	0.9	3	1.2	2	1.2	1	0.6
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4	0	0	2	1.2
上腹部痛	0	0	2	0.7	1	0.4	2	0.7	2	0.9	1	0.5	0	0	1	0.6	4	2.4
下痢	2	0.8	0	0	4	1.4	2	0.7	4	1.8	4	1.8	3	1.2	8	4.9	3	1.8
口内乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.2	0	0
悪心	0	0	0	0	2	0.7	1	0.4	5	2.2	5	2.3	10	3.9	4	2.5	6	3.6
嘔吐	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	3	1.4	0	0	2	1.2	1	0.6
[一般・全身障害および投与部位の状態]																		
疲労	0	0	0	0	0	0	0	3	1.3	4	1.8	1	0.4	1	0.6	0	0	0
口渇	1	0.4	0	0	3	1.1	2	0.7	0	0	1	0.5	0	0	0	0	0	0
[感染症および寄生虫]																		
毛包炎	4	1.5	0	0	2	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	0
真菌感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.2	0
鼻咽頭炎	8	3.0	3	1.1	11	3.9	5	1.8	6	2.6	3	1.4	2	0.8	0	0	2	1.2
外陰部腔カンジダ症	3	1.1	2	0.7	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	0	0	0	0
[臨床検査]																		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	3	1.1	2	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	0.8	3	1.1	4	1.4	6	2.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	1	0.4	4	1.5	1	0.4	2	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	2	0.8	2	0.7	3	1.1	2	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
[筋骨格系および結合組織障害]																		
背部痛	0	0	1	0.4	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	2	1.2	1	0.6
[神経系障害]																		
浮動性めまい	2	0.8	0	0	2	0.7	0	0	2	0.9	1	0.5	5	2.0	0	0	4	2.4
頭痛	4	1.5	0	0	4	1.4	5	1.8	22	9.7	16	7.3	17	6.7	22	13.5	9	5.4
傾眠	3	1.1	0	0	6	2.1	2	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
[精神障害]																		
不安	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	2	1.2	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	2	0.9	1	0.5	1	0.4	3	1.8	2	1.2	0
[生殖系および乳房障害]																		
月経困難症	0	0	0	0	1	0.4	0	0	2	0.9	0	0	0	3	1.8	1	0.6	0
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]																		
口腔咽頭痛	1	0.4	0	0	3	1.1	0	0	1	0.4	3	1.4	0	0	3	1.8	1	0.6
[皮膚および皮下組織障害]																		
湿疹	3	1.1	1	0.4	0	0	0	2	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0

対象病型；M521101-02（再発型口唇ヘルペス、再発型性器ヘルペス）、M521101-01（口唇・顔面ヘルペス、カポジ水痘様発疹症、性器ヘルペス）、2402（再発型性器ヘルペス）、2403（再発型口唇ヘルペス）、M521101-01には治験薬投与後に帯状疱疹と判断された4例を含む、VACV：valaciclovir hydrochloride 500 mg、n：有害事象発現例数、MedDRA/J Ver.19.0、b.i.d.：1日2回投与、t.i.d.：1日3回投与、q.d.：1日1回投与

5.3.5.3-1 表 CTD.1.2.1から引用、一部改変

表 2.7.4-11 比較のよくみられる因果関係が否定できない有害事象

[SOC] PT	因果関係が否定できない																	
	M521101-02		M521101-01		2403			2402										
	1000 mg b.i.d.		250 mg t.i.d.	VACV b.i.d.	1500 mg q.d.		750 mg b.i.d.		1000 mg b.i.d.									
	1 day	Placebo	5 days	5 days	1 day	1 day	Placebo	1 day	Placebo									
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%									
安全性解析対象集団	263	-	268	-	281	-	280	-	227	-	220	-	254	-	163	-	166	-
有害事象発現例	14	5.3	4	1.5	25	8.9	21	7.5	22	9.7	22	10.0	25	9.8	21	12.9	15	9.0
[胃腸障害]																		
腹部不快感	0	0	1	0.4	2	0.7	1	0.4	2	0.9	2	0.8	2	1.2	0			
上腹部痛	0	0	1	0.4	1	0.4	0	0	0	0	0	0	1	0.6	4	2.4		
下痢	2	0.8	0	0	1	0.4	1	0.4	3	1.3	3	1.4	1	0.4	4	2.5	3	1.8
悪心	0	0	1	0.4	0	0	0	0	3	1.3	3	1.4	8	3.1	3	1.8	5	3.0
[一般・全身障害および投与部位の状態]																		
口渇	1	0.4	0	0	3	1.1	1	0.4	0	0	0	0	1	0.5	0	0	0	0
[神経系障害]																		
浮動性めまい	2	0.8	0	0	1	0.4	0	0	2	0.9	0	0	4	1.6	0	0	3	1.8
頭痛	2	0.8	0	0	2	0.7	0	0	8	3.5	10	4.5	11	4.3	13	8.0	3	1.8
傾眠	3	1.1	0	0	6	2.1	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
[精神障害]																		
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.2	2	1.2

対象病型 ; M521101-02 (再発型口唇ヘルペス、再発型性器ヘルペス)、M521101-01 (口唇・顔面ヘルペス、カポジ水痘様発疹症、性器ヘルペス)、2402 (再発型性器ヘルペス)、2403 (再発型口唇ヘルペス)

M521101-01には治験薬投与後に帯状疱疹と判断された4例を含む、VACV : valaciclovir hydrochloride 500 mg、

n : 有害事象発現例数、MedDRA/J Ver.19.0、b.i.d. : 1日2回投与、t.i.d. : 1日3回投与、q.d. : 1日1回投与

5.3.5.3-1 表 CTD.1.2.1から引用、一部改変

表 2.7.4-12 再発型口唇ヘルペス患者で比較的良好にみられる有害事象（M521101-02試験、M521101-01試験、2403試験）

[SOC] PT	因果関係を問わない													
	M521101-02				M521101-01				2403					
	1000 mg b.i.d.		Placebo		250 mg t.i.d.		VACV b.i.d.		1500 mg q.d.		750 mg b.i.d.			
	1 day	1 day	1 day	1 day	5 days	5 days	5 days	1 day	1 day	1 day	1 day	Placebo		
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
安全性解析対象集団	183	-	190	-	183	-	175	-	227	-	220	-	254	-
有害事象発現例	30	16.4	19	10.0	38	20.8	27	15.4	63	27.8	54	24.5	53	20.9
[胃腸障害]														
腹部不快感	0		0		3	1.6	2	1.1	1	0.4	2	0.9	3	1.2
口唇炎	2	1.1	1	0.5	0		0		0		1	0.5	0	
下痢	2	1.1	0		2	1.1	2	1.1	4	1.8	4	1.8	3	1.2
悪心	0		0		1	0.5	1	0.6	5	2.2	5	2.3	10	3.9
口内炎	1	0.5	1	0.5	1	0.5	2	1.1	0		0		0	
嘔吐	0		0		1	0.5	0		0		3	1.4	0	
[一般・全身障害および投与部位の状態]														
疲労	0		0		0		0		3	1.3	4	1.8	1	0.4
口渇	0		0		3	1.6	2	1.1	0		1	0.5	0	
[感染症および寄生虫症]														
毛包炎	3	1.6	0		1	0.5	0		0		0		0	
鼻咽頭炎	3	1.6	2	1.1	7	3.8	3	1.7	6	2.6	3	1.4	2	0.8
鼻ヘルペス	2	1.1	0		0		0		0		0		0	
[臨床検査]														
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		3	1.6	2	1.1	0		0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.5	3	1.6	3	1.6	5	2.9	0		0		0	
血中尿素増加	0		0		0		2	1.1	0		0		0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	0.5	2	1.1	0		0		0		0	
尿中血陽性	0		4	2.1	0		2	1.1	0		0		0	
白血球数増加	2	1.1	2	1.1	1	0.5	2	1.1	0		0		0	
[神経系障害]														
浮動性めまい	1	0.5	0		2	1.1	0		2	0.9	1	0.5	5	2.0
頭痛	3	1.6	0		4	2.2	4	2.3	22	9.7	16	7.3	17	6.7
傾眠	2	1.1	0		4	2.2	2	1.1	0		0		0	
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]														
口腔咽頭痛	0		0		3	1.6	0		1	0.4	3	1.4	0	
[皮膚および皮下組織障害]														
湿疹	2	1.1	1	0.5	0		2	1.1	0		0		0	
丘疹性皮膚炎	0		0		2	1.1	0		0		0		0	

対象病型；M521101-02（再発型口唇ヘルペス）、M521101-01（再発型口唇・顔面ヘルペス）、2403（再発型口唇ヘルペス）

VACV：valaciclovir hydrochloride 500 mg、n：有害事象発現例数、MedDRA/J Ver.19.0、b.i.d.：1日2回投与、t.i.d.：1日3回投与、q.d.：1日1回投与

5.3.5.3-1 表 CTD.1.2.2から引用、一部改変

表 2.7.4-13 再発型口唇ヘルペス患者で比較的良好とみられる因果関係が否定できない有害事象 (M521101-02試験、M521101-01試験、2403試験)

[SOC] PT	因果関係が否定できない													
	M521101-02		M521101-01				2403							
	1000 mg		250 mg		VACV		1500 mg		750 mg					
	b.i.d. 1 day	Placebo	t.i.d. 5 days	b.i.d. 5 days	q.d. 1 day	b.i.d. 1 day	Placebo	n	%					
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%					
安全性解析対象集団	183	-	190	-	183	-	175	-	227	-	220	-	254	-
有害事象発現例	9	4.9	3	1.6	20	10.9	14	8.0	22	9.7	22	10.0	25	9.8
[胃腸障害]														
下痢	2	1.1	0		1	0.5	1	0.6	3	1.3	3	1.4	1	0.4
悪心	0		0		1	0.5	0		3	1.3	3	1.4	8	3.1
[一般・全身障害および投与部位の状態]														
口渇	0		0		3	1.6	1	0.6	0		1	0.5	0	
[臨床検査]														
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		2	1.1	2	1.1	0		0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		2	1.1	1	0.6	0		0		0	
血中尿素増加	0		0		0		2	1.1	0		0		0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		2	1.1	0		0		0		0	
尿中血陽性	0		1	0.5	0		2	1.1	0		0		0	
[神経系障害]														
浮動性めまい	1	0.5	0		1	0.5	0		2	0.9	0		4	1.6
頭痛	1	0.5	0		2	1.1	0		8	3.5	10	4.5	11	4.3
傾眠	2	1.1	0		4	2.2	1	0.6	0		0		0	

対象病型；M521101-02（再発型口唇ヘルペス）、M521101-01（再発型口唇・顔面ヘルペス）、2403（再発型口唇ヘルペス）

VACV：valaciclovir hydrochloride 500 mg、n：有害事象発現例数、MedDRA/J Ver.19.0、b.i.d.：1日2回投与、t.i.d.：1日3回投与、q.d.：1日1回投与

5.3.5.3-1 表 CTD.1.2.2から引用、一部改変

表 2.7.4-14 再発型性器ヘルペス患者で比較的良好にみられる有害事象（M521101-02試験、M521101-01試験、2402試験）

[SOC] PT	因果関係を問わない											
	M521101-02		M521101-01				2402					
	1000 mg b.i.d. 1 day		Placebo		250 mg t.i.d. 5 days		VACV b.i.d. 5 days		1000 mg b.i.d. 1 day		Placebo	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
安全性解析対象集団	80	-	78	-	31	-	31	-	163	-	166	-
有害事象発現例	20	25.0	12	15.4	13	41.9	4	12.9	43	26.4	40	24.1
[心臓障害]												
動悸	1	1.3	0		0		0		2	1.2	0	
[胃腸障害]												
腹部不快感	0		0		0		1	3.2	2	1.2	1	0.6
腹痛	0		0		0		0		0		2	1.2
上腹部痛	0		2	2.6	0		1	3.2	1	0.6	4	2.4
口唇炎	0		1	1.3	0		0		0		0	
便秘	0		1	1.3	0		0		0		1	0.6
齲歯	0		0		1	3.2	0		0		0	
下痢	0		0		1	3.2	0		8	4.9	3	1.8
口内乾燥	0		0		0		0		2	1.2	0	
悪心	0		0		1	3.2	0		4	2.5	6	3.6
口内炎	1	1.3	0		1	3.2	0		0		0	
嘔吐	0		0		0		0		2	1.2	1	0.6
[一般・全身障害および投与部位の状態]												
異常感	0		0		0		1	3.2	0		0	
倦怠感	0		0		1	3.2	1	3.2	0		0	
口渇	1	1.3	0		0		0		0		0	
[感染症および寄生虫症]												
口角口唇炎	1	1.3	0		0		0		0		0	
膀胱炎	1	1.3	0		1	3.2	0		0		0	
毛包炎	1	1.3	0		1	3.2	0		0		1	0.6
真菌感染	0		0		0		0		0		2	1.2
鼻咽頭炎	5	6.3	1	1.3	3	9.7	1	3.2	0		2	1.2
爪囲炎	1	1.3	0		0		0		0		0	
尿道炎	0		0		1	3.2	0		0		0	
淋菌性尿道炎	0		0		1	3.2	0		0		0	
外陰部腔カンジダ症	3	3.8	2	2.6	0		0		0		0	
カボジ水痘様発疹	0		1	1.3	0		0		0		0	
口腔ヘルペス	1	1.3	0		0		0		0		0	
感染性亀頭包皮灸	0		0		0		1	3.2	0		0	
陰部単純ヘルペス	0		1	1.3	0		0		0		0	
[傷害、中毒および処置合併症]												
裂傷	0		1	1.3	0		0		0		0	
外陰裂傷	2	2.5	0		0		0		0		0	
[臨床検査]												
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1.3	0		1	3.2	0		0		0	
血中クレアチニン増加	1	1.3	0		0		0		0		0	
腎クレアチニン・クリアランス減少	2	2.5	0		0		0		0		0	
尿中血陽性	1	1.3	0		1	3.2	0		0		0	
[筋骨格系および結合組織障害]												
背部痛	0		1	1.3	0		0		2	1.2	1	0.6

対象病型；M521101-02（再発型性器ヘルペス）、M521101-01（再発型性器ヘルペス）、2402（再発型性器ヘルペス）

VACV：valaciclovir hydrochloride 500 mg、n：有害事象発現例数、MedDRA/J Ver.19.0、b.i.d.：1日2回投与、

t.i.d.：1日3回投与

5.3.5.3-1 表 CTD.1.2.3から引用、一部改変

表 2.7.4-14 再発型性器ヘルペス患者で比較的良好にみられる有害事象（M521101-02試験 M521101-01試験、2402試験）（続き）

[SOC] PT	因果関係を問わない											
	M521101-02				M521101-01				2402			
	1000 mg b.i.d. 1 day		Placebo		250 mg t.i.d. 5 days		VACV b.i.d. 5 days		1000 mg b.i.d. 1 day		Placebo	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
安全性解析対象集団	80	-	78	-	31	-	31	-	163	-	166	-
有害事象発現例	20	25.0	12	15.4	13	41.9	4	12.9	43	26.4	40	24.1
[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）]												
肛門性器疣贅	0		0		2	6.5	0		0		0	
[神経系障害]												
浮動性めまい	1	1.3	0		0		0		0		4	2.4
頭痛	1	1.3	0		0		0		22	13.5	9	5.4
傾眠	1	1.3	0		1	3.2	0		0		0	
[精神障害]												
不安	0		0		0		0		2	1.2	0	
不眠症	0		0		0		0		3	1.8	2	1.2
[腎および尿路障害]												
腎結石症	1	1.3	0		0		0		0		0	
[生殖系および乳房障害]												
亀頭包皮炎	0		0		1	3.2	0		0		0	
月経困難症	0		0		0		0		3	1.8	1	0.6
陰部そう痒症	0		1	1.3	0		0		0		0	
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]												
口腔咽頭痛	1	1.3	0		0		0		3	1.8	1	0.6
[皮膚および皮下組織障害]												
接触性皮膚炎	0		0		1	3.2	0		0		0	
皮膚乾燥	1	1.3	1	1.3	0		0		0		0	
湿疹	1	1.3	0		0		0		0		0	
皮脂欠乏性湿疹	0		1	1.3	0		0		0		0	
多形紅斑	0		0		1	3.2	0		0		0	

対象病型；M521101-02（再発型性器ヘルペス）、M521101-01（再発型性器ヘルペス）、2402（再発型性器ヘルペス）

VACV：valaciclovir hydrochloride 500 mg、n：有害事象発現例数、MedDRA/J Ver.19.0、b.i.d.：1日2回投与、t.i.d.：1日3回投与

5.3.5.3-1 表 CTD.1.2.3から引用、一部改変

表 2.7.4-15 再発型性器ヘルペス患者で比較的良好にみられる因果関係が否定できない有害事象 (M521101-02試験、M521101-01試験、2402試験)

[SOC] PT	因果関係が否定できない											
	M521101-02				M521101-01				2402			
	1000 mg b.i.d. 1 day		Placebo		250 mg t.i.d. 5 days		VACV b.i.d. 5 days		1000 mg b.i.d. 1 day		Placebo	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
安全性解析対象集団	80	-	78	-	31	-	31	-	163	-	166	-
有害事象発現例	5	6.3	1	1.3	3	9.7	2	6.5	21	12.9	15	9.0
[心臓障害]												
動悸	1	1.3	0		0		0		1	0.6	0	
[胃腸障害]												
腹部不快感	0		0		0		1	3.2	2	1.2	0	
上腹部痛	0		0		0		1	3.2	1	0.6	4	2.4
便秘	0		1	1.3	0		0		0		0	
下痢	0		0		0		0		4	2.5	3	1.8
悪心	0		0		0		0		3	1.8	5	3.0
口内炎	0		0		1	3.2	0		0		0	
[一般・全身障害および投与部位の状態]												
倦怠感	0		0		1	3.2	0		0		0	
口渇	1	1.3	0		0		0		0		0	
[臨床検査]												
血中クレアチニン増加	1	1.3	0		0		0		0		0	
腎クレアチニン・クリアランス減少	2	2.5	0		0		0		0		0	
尿中血陽性	0		0		1	3.2	0		0		0	
[神経系障害]												
浮動性めまい	1	1.3	0		0		0		0		3	1.8
頭痛	1	1.3	0		0		0		13	8.0	3	1.8
傾眠	1	1.3	0		1	3.2	0		0		0	
[精神障害]												
不眠症	0		0		0		0		2	1.2	2	1.2
[皮膚および皮下組織障害]												
多形紅斑	0		0		1	3.2	0		0		0	

対象病型；M521101-02（再発型性器ヘルペス）、M521101-01（再発型性器ヘルペス）、2402（再発型性器ヘルペス）  
 VACV：valaciclovir hydrochloride 500 mg、n：有害事象発現例数、MedDRA/J Ver.19.0、b.i.d.：1日2回投与、t.i.d.：1日3回投与

5.3.5.3-1 表 CTD.1.2.3から引用、一部改変

#### 2.7.4.2.1.1.4 重症度別の有害事象

##### (1) 国内第III相試験（1日間投与）（M521101-02試験）

有害事象の重症度は、すべて軽度であった。（5.3.5.1-1 表14-3-2-3-2）

##### (2) 国内第III相試験（5日間投与）（M521101-01試験）

250 mg t.i.d. 5 days群の高度の有害事象は、悪心及び嘔吐が0.4%（1/281例、同一の被験者）に認められ、いずれも因果関係は否定できなかった。

250 mg t.i.d. 5 days群の中等度の有害事象は、鼻咽頭炎が2.1%（6/281例）、肛門性器疣贅及び接触性皮膚炎がそれぞれ0.7%（2/281例）、腹部不快感、上腹部痛、下痢、口内炎、膀胱炎、毛包炎、咽頭炎、扁桃炎、尿道炎、淋菌性尿道炎、膿痂疹性湿疹、食欲減退、頭痛、上気道の炎症、口腔咽頭痛、手皮膚炎、多形紅斑、蕁麻疹及び高血圧がそれぞれ0.4%（1/281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、腹部不快感、上腹部痛、口内炎、食欲減退、多形紅斑がそれぞれ0.4%（1/281例）であった。

その他の250 mg t.i.d. 5 days群の有害事象は、いずれも軽度であった。

##### (3) 外国試験（2403試験及び2402試験）

2403試験では、高度の有害事象は1500 mg q.d.群では上気道感染が0.4%（1/227例）、750 mg b.i.d.群では頭痛が0.9%（2/220例）、食中毒及び腹部不快感がそれぞれ0.5%（1/220例）、プラセボ群では季節性アレルギーが0.4%（1/254例）に認められた。因果関係が否定できない高度の有害事象は、750 mg b.i.d.群の腹部不快感が0.5%（1/220例）のみであった。その他の有害事象は、いずれも中等度又は軽度であった。

2402試験では、高度の有害事象は1000 mg b.i.d.群では頭痛が1.2%（2/163例）、下痢、過敏症、単純ヘルペス及び口腔咽頭痛がそれぞれ0.6%（1/163例）、プラセボ群では頭痛が1.2%（2/166例）、腹痛、上腹部痛、疼痛、家庭内事故、尾骨骨折及び片頭痛がそれぞれ0.6%（1/166例）に認められた。因果関係が否定できない高度の有害事象は、1000 mg b.i.d.群の頭痛が0.6%（1/163例）及びプラセボ群の上腹部痛が0.6%（1/166例）のみであった。その他の有害事象は、いずれも中等度又は軽度であった。

#### 2.7.4.2.1.2 死亡

##### 2.7.4.2.1.2.1 国内第III相試験（1日間投与）（M521101-02試験）

死亡例はみられなかった。

##### 2.7.4.2.1.2.2 国内第III相試験（5日間投与）（M521101-01試験）

死亡例はみられなかった。

##### 2.7.4.2.1.2.3 外国試験（2403試験及び2402試験）

2403試験では、治験期間中の死亡例は認められなかったが、1500 mg q.d.群の1例（被験者番号：■■■■■、■■歳、白人女性）が治験終了3日後、自動車運転中にcar accident（医師記載名）に遭遇し、同日に死亡した。本被験者の既往歴は再発型口唇ヘルペス、不安、不整脈、膿痂疹、扁桃摘出/アデノイド切除、胆嚢切除及び卵管結紮であり、併用薬はエスタロプラムシュウ酸塩及びゴーゴージュース（エフェドラ含有）であった。交通事故の原因は被験者になく、car accidentの

治験薬との因果関係は否定された。

2402試験では、死亡例は認められなかった。

### 2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

#### 2.7.4.2.1.3.1 国内第III相試験（1日間投与）（M521101-02試験）

治験薬服薬後にその他の重篤な有害事象は認められなかった。

#### 2.7.4.2.1.3.2 国内第III相試験（5日間投与）（M521101-01試験）

その他の重篤な有害事象はみられなかった。

#### 2.7.4.2.1.3.3 外国試験（2403試験及び2402試験）

その他の重篤な有害事象は認められなかった。

### 2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

#### 2.7.4.2.1.4.1 国内第III相試験（1日間投与）（M521101-02試験）

M521101-02試験の治験実施計画書では、以下の有害事象を注目すべき有害事象と定義して収集した。

- 初回治験薬を服用後に発現し、2回目の治験薬を服薬すべきではないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した有害事象（治験薬の投与中止に至った有害事象）
- 治験薬服薬後に発現した横紋筋融解症

治験実施計画書で定義した注目すべき有害事象をその他の重要な有害事象として評価した（表 2.7.4-16）。1000 mg b.i.d.群で1例に発現した動悸は、初回治験薬を服薬後に発現し、2回目の治験薬を服薬すべきでないと治験責任（分担）医師に判断された。

治験薬服薬後に、横紋筋融解症は認められなかった。

表 2.7.4-16 その他の重要な有害事象（安全性解析対象集団）

投与群	被験者識別コード	病型	性別	年齢(歳)	有害事象 <sup>a</sup>	発現日 <sup>b</sup>	持続期間 <sup>c</sup>	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	治療	転帰
Famciclovir 1000 mg b.i.d.	■-■-■	再発型性器ヘルペス	女性	■	動悸	1	1	否定できない	軽度	非重篤	投与中止	なし	回復

a : MedDRA/J Ver 19.0 (PT)

b : 治験薬投与開始日を1日目として算出（日目）

c : 発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日目）

b.i.d. : 1日2回投与

5.3.5.1-1 表 12-5から引用

#### 2.7.4.2.1.4.2 国内第III相試験（5日間投与）（M521101-01試験）

M521101-01試験では、治験薬の減量・中止が必要となった有害事象をその他の重要な有害事象とした（表 2.7.4-17）。

投与中止に至った有害事象が、250 mg t.i.d 5 days群で高度の悪心及び高度の嘔吐が同じ1例に認められた。悪心及び嘔吐の治験薬との因果関係は明らかに関連があると判断されたが、症状に対する処置なく回復した。

表 2.7.4-17 その他の重要な有害事象 (M521101-01試験)

投与群	被験者識別 コード	性別	年齢 (歳)	有害事象 <sup>a</sup>	発現日 <sup>b</sup>	持続 期間 <sup>c</sup>	因果関係	重症度	重篤/ 非重篤	処置	転帰
250 mg t.i.d 5 days群	■■■■	女性	■	悪心	1	2	明らかに関連がある と考えられる	高度	非重篤	中止	回復
				嘔吐	2	1	明らかに関連がある と考えられる	高度	非重篤	中止	回復

a : MedDRA/J Ver.19.0 (PT)

b : 発現日は、投与開始日を1日目として起算 (日目)

c : 持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出 (日)

t.i.d. : 1日3回投与

#### 2.7.4.2.1.4.3 外国試験 (2403試験及び2402試験)

2403試験及び2402試験では投与中止に至った有害事象及び治療が必要となった有害事象をその他の重要な有害事象とした (表 2.7.4-18)。

2403試験では、投与中止に至った有害事象は、1500 mg q.d.群の1例で認められた軽度の蕁麻疹であった。蕁麻疹は、治験薬の初回服用10分後に発現し、セチリジン及びヒドロコルチゾンにより回復した。治験薬との因果関係は否定できないと判断された。治療が必要となった有害事象の発現割合は、1500 mg q.d.群で11.9% (27/227例)、750 mg b.i.d.群で11.4% (25/220例)、プラセボ群で9.4% (24/254例)であった。この内、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2.6% (6/227例)、750 mg b.i.d.群で2.7% (6/220例)、プラセボ群で2.8% (7/254例)であった。

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。治療が必要となった有害事象の発現割合は、1000 mg b.i.d.群で15.3% (25/163例)、プラセボ群で9.6% (16/166例)であった。この内、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3.1% (5/163例)、プラセボ群で1.2% (2/166例)であった。

表 2.7.4-18 投与中止に至った有害事象 (2403試験)

投与群	被験者識別 コード (人種)	性別	年齢 (歳)	有害事象 <sup>a</sup>	発現日 <sup>b</sup>	持続 期間 <sup>c</sup>	因果関係	重症度	重篤/ 非重篤	処置	転帰
1500 mg q.d.群	■■■■ (Caucasian)	男性	■	蕁麻疹	1	1	否定 できない	軽度	非重篤	中止	回復

a : MedDRA/J Ver.19.0 (PT)

b : 発現日は、投与開始日を1日目として起算 (日目)

c : 持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出 (日)

q.d. : 1日1回投与

5.3.5.1-2 Post-text listing 10.2-3より引用、一部改変

### 2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

国内第III相試験（1日間投与）（M521101-02試験）で1000 mg b.i.d.群に多く認められたSOC別の有害事象は、「感染症および寄生虫症」、「臨床検査」、「胃腸障害」の順であった（表2.7.6.1-24）。そこで、頻度の高い「感染症および寄生虫症」、「臨床検査」、「胃腸障害」及び本剤の添付文書で「重大な副作用」と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」及び「ショック、アナフィラキシー」について検討した。また、本剤の主要な排泄経路は腎のため、「腎および尿路障害」を検討した。

(1) 「感染症および寄生虫症」

「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合は、1000 mg b.i.d.群では8.7% (23/263例)、プラセボ群では3.7% (10/268例) であった。

(2) 「臨床検査」

「臨床検査」の有害事象の発現割合は、1000 mg b.i.d.群では3.8% (10/263例)、プラセボ群では3.7% (10/268例) であった。

(3) 「胃腸障害」

「胃腸障害」の有害事象の発現割合は、1000 mg b.i.d.群では3.0% (8/263例)、プラセボ群では2.2% (6/268例) であった。

(4) 精神神経症状

SOC「精神障害」の有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

SOC「神経系障害」の有害事象の発現割合は、1000 mg b.i.d.群では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)。なお、1000 mg b.i.d.群の7例でみられた有害事象は、浮動性めまい、頭痛及び傾眠であり、いずれも重症度は軽度であった。

(5) 重篤な皮膚障害

SOC「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合は、1000 mg b.i.d.群では1.9% (5/263例)、プラセボ群では1.5% (4/268例) であった。なお、1000 mg b.i.d.群の5例でみられた有害事象は、ざ瘡、皮膚乾燥、湿疹及び皮脂欠乏症であり、重症度はいずれも軽度であった。

(6) 急性腎障害

急性腎不全 (Acute renal failure) のStandardised MedDRA Queries (以下、SMQ) に含まれる狭義のPTを用いて抽出した結果、該当するPTを発現した被験者はいなかった。

SOC「腎および尿路障害」の有害事象の発現割合は、1000 mg b.i.d.群では0.4% (1/263例) であったが、プラセボ群では認められなかった (0/268例)。なお、1000 mg b.i.d.群でみられた有害事象は、腎結石症であり、重症度は軽度であった。

(7) 横紋筋融解症

横紋筋融解症／ミオパチー (Rhabdomyolysis/Myopathy) のSMQに含まれる狭義のPTを用いて抽出した結果、該当するPTを発現した被験者はいなかった。

(8) ショック、アナフィラキシー

ショック (Shock) のレベル2のSMQであるアナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態 (Anaphylactic/anaphylactoid shock conditions) に含まれる狭義のPT及びアナフィラキシー反応 (Anaphylactic reaction) のSMQに含まれる狭義のPTを用いて抽出した結果、該当するPTを発現した被験者はいなかった。

### 2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡及びその他の重篤な有害事象は、2.7.4.2.1.2 及び2.7.4.2.1.3 で記載し、個々の被験者の叙述は2.7.6に試験ごとに記載した。

### 2.7.4.3 臨床検査値の評価

国内第III相試験（1日間投与）（M521101-02試験）の臨床検査の検査項目を以下に示した。

検査	項目
血液学的検査	赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）
血液生化学的検査	アルブミン、AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -GTP、LDH、総ビリルビン、総蛋白、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、Ccr、CK、Na、K、Cl
尿検査	糖、蛋白、ウロビリノーゲン、尿潜血

投与群別、検査項目別に投与開始時と投与終了後（直後）の値を散布図（5.3.7項）に示した。SOCが「臨床検査」である因果関係が否定できない有害事象は、1000 mg b.i.d.群で腎クレアチニン・クリアランス減少が2例、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、白血球数増加、尿中蛋白陽性がそれぞれ1例に、プラセボ群で尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、好中球数増加、白血球数増加がそれぞれ1例に認められたが、いずれも重症度は軽度であり、無処置で回復した。その他、治験薬投与前と比較して治験薬投与後に大きく変動した項目は認められず、個々の被験者でも、多数の被験者で同一方向に大きく変動した項目は認められなかったため、治験薬による臨床検査値への影響はないと考えた。

国内第III相試験（5日間投与）（M521101-01試験）では、各臨床検査項目の投与前後の推移から本剤の臨床検査値に対する影響は認められなかった。臨床検査値の異常変動の発現割合は、本剤群とVACV群とで大きな違いはなく、臨床上問題となるような変動は認められなかった。

2403試験及び2402試験では、臨床検査を実施しなかった。

### 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

国内第III相試験（1日間投与）（M521101-02試験）及び国内第III相試験（5日間投与）（M521101-01試験）では、バイタルサインを測定しなかった。

外国試験の2403試験では、バイタルサインを測定しなかった。2402試験では、血圧及び脈拍を測定したが、臨床的に有意と考えられる変化はみられなかった。

#### 2.7.4.4.2 心電図

国内外のすべての臨床試験で、心電図は記録しなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

特別な患者集団ごとの安全性は、国内第III相試験（1日間投与）（M521101-02試験）を対象に評価した。

2.7.4.5.1 内因性要因

内因性要因は、病型、年齢、性別、体重及び腎機能の背景因子別の有害事象発現状況を検討した（表 2.7.4-19）。

「再発型口唇ヘルペス」及び「再発型性器ヘルペス」の治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現割合は、1000 mg b.i.d.群ではそれぞれ16.4%（30/183例）及び25.0%（20/80例）、プラセボ群ではそれぞれ10.0%（19/190例）及び15.4%（12/78例）と、再発型性器ヘルペスで発現割合が高かった。一方、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、1000 mg b.i.d.群ではそれぞれ4.9%（9/183例）及び6.3%（5/80例）、プラセボ群ではそれぞれ1.6%（3/190例）及び1.3%（1/78例）と、病型間で差はみられなかった。

年齢については「65歳以上」の例数が少なく、水準間の比較はできなかった。

「男性」及び「女性」の治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現割合は、1000 mg b.i.d.群ではそれぞれ12.6%（11/87例）及び22.2%（39/176例）、プラセボ群ではそれぞれ8.7%（9/103例）及び13.3%（22/165例）であった。この内、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、1000 mg b.i.d.群ではそれぞれ1.1%（1/87例）及び7.4%（13/176例）、プラセボ群ではそれぞれ1.0%（1/103例）及び1.8%（3/165例）と、男性と比較して女性の有害事象の発現割合が高かった。

体重については、体重の軽重によって発現割合が一定の傾向を示すことはなかった。

腎機能についてはCcrが「60 mL/min未満」の例数が少なく、水準間の比較はできなかった。

表 2.7.4-19 内因性要因のカテゴリごとの有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

カテゴリ	因果関係を問わない		因果関係が否定できない		
	Famciclovir 1000 mg b.i.d	Placebo	Famciclovir 1000 mg b.i.d	Placebo	
病型	再発型口唇ヘルペス	16.4% (30/183例)	10.0% (19/190例)	4.9% (9/183例)	1.6% (3/190例)
	再発型性器ヘルペス	25.0% (20/80例)	15.4% (12/78例)	6.3% (5/80例)	1.3% (1/78例)
年齢	65歳未満	19.4% (48/248例)	11.9% (30/253例)	5.2% (13/248例)	1.6% (4/253例)
	65歳以上	13.3% (2/15例)	6.7% (1/15例)	6.7% (1/15例)	0% (0/15例)
性別	男性	12.6% (11/87例)	8.7% (9/103例)	1.1% (1/87例)	1.0% (1/103例)
	女性	22.2% (39/176例)	13.3% (22/165例)	7.4% (13/176例)	1.8% (3/165例)
体重	50kg未満	20.0% (12/60例)	14.6% (7/48例)	6.7% (4/60例)	0% (0/48例)
	50kg以上60kg未満	22.0% (20/91例)	12.1% (12/99例)	7.7% (7/91例)	3.0% (3/99例)
	60kg以上70kg未満	12.3% (8/65例)	10.8% (7/65例)	1.5% (1/65例)	1.5% (1/65例)
	70kg以上	21.3% (10/47例)	8.9% (5/56例)	4.3% (2/47例)	0% (0/56例)
腎機能 (Ccr)	60mL/min未満	0% (0/3例)	0% (0/1例)	0% (0/3例)	0% (0/1例)
	60mL/min以上	19.2% (50/260例)	11.6% (31/267例)	5.4% (14/260例)	1.5% (4/267例)

b.i.d. : 1日2回投与

5.3.5.1-1 表 14-3-2-4-1～表 14-3-2-4-5から引用、一部改変

#### 2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因については、検討しなかった。

#### 2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用に関する新たな非臨床及び臨床試験は実施しなかった。

#### 2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤の添付文書では、「妊娠又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」と注意喚起されている。

国内第Ⅲ相試験（1日間投与）（M521101-02試験）では、除外基準に「妊婦又は妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性、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」を設定し（表 2.7.4-20）、治験期間中は「妊娠を確実に避けるため、コンドームやペッサリー、経口避妊薬等を使用する」よう被験者に指導した。

##### 2.7.4.5.4.1 国内第Ⅲ相試験（1日間投与）（M521101-02試験）

治験期間中に8例の被験者で妊娠が確認されたが、いずれも治験薬服用前であり、全例で治験中止された（被験者識別コード：■■■■■■■■、■■■■■■■■、■■■■■■■■、■■■■■■■■、■■■■■■■■、■■■■■■■■、■■■■■■■■、■■■■■■■■）。

##### 2.7.4.5.4.2 外国試験（2403試験及び2402試験）

2403試験及び2402試験では、治験薬を投与した被験者に治験期間中の妊娠は認められなかった。

#### 2.7.4.5.5 過量投与

##### 2.7.4.5.5.1 国内での投与事例

国内第Ⅲ相試験（1日間投与）（M521101-02試験）では、申請用量の1回1000 mgを超えて過量投与された被験者はみられなかった。

##### 2.7.4.5.5.2 外国での投与事例

2403試験、2402試験では過量投与された事例は認められなかった。

Core Data Sheet（以下、CDS）（version ■■■■）（1.6）によると、過量投与に関する情報は限られていた。Periodic Safety Update Report（以下、PSUR）（調査期間：20■■年1月1日～20■■年12月31日）（5.3.6-1）によると、ノバルティスファーマ社の安全性データベースを用いて、過量投与に関連するPT（MedDRA version 19.1）を検索した結果、4件の関連する事象が確認された。いずれも医療専門家の自発報告で、1件が重篤、3件が非重篤な事象であった。1件の重篤な過量投与は、慢性腎臓病患者（減量投与は行われていない）で発現し、「Acute kidney injury（急性腎障害）」及び「Dizziness（浮動性めまい）」を併発していた。その他の非重篤な過量投与の3件では、「Gait disturbance（歩行障害）」が1件、「Dizziness（浮動性めまい）」が1件で併発し、残りの1件では有害事象の併発はなかった。

#### 2.7.4.5.6 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なかった。

#### 2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

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なかった。

#### 2.7.4.5.8 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なかった。

国内第Ⅲ相試験（1日間投与）（M521101-02試験）では、精神神経系の有害事象である傾眠、浮動性めまい及び頭痛が認められたが、その発現頻度はいずれも1.5%以下と低かった。

なお、国内市販後で「意識消失」等の副作用報告の集積に伴い、本剤の添付文書の「重大な副作用」の項に「意識消失」を追記し（2012年7月自主改訂）、その後、「重要な基本的注意」の項に「意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。」を追記した（2013年11月26日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による改訂）。市販後では、添付文書及び患者向医薬品ガイド等により、医療従事者及び患者等に自動車運転等に関する注意事項について情報提供を行っている。

#### 2.7.4.6 市販後データ

本剤は、1993年12月、英国で初めて带状疱疹の適応で承認され、国内では、2008年4月に「带状疱疹」を効能として1回500 mg 1日3回の用法・用量で承認され、8年間の再審査期間を終了した(5.3.6-3)。

単純疱疹は、1995年4月に英国で承認され、国内では2013年2月に「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、4年間の再審査期間を終了した(5.3.6-4)。

本剤は、2017年6月時点で約50の国と地域で承認されている。適応症には、「带状疱疹」、「口唇ヘルペス」、「性器ヘルペス」がある。

##### 2.7.4.6.1 国内の市販後安全性情報

带状疱疹患者を対象とした以下の調査を実施した。製造販売後臨床試験は実施していない。

- 使用成績調査(2008年11月～2010年10月)(5.3.6-5)
- 腎機能障害を有する患者に対する特定使用成績調査(2009年12月～2011年10月)(5.3.6-6)
- 带状疱疹後神経痛に対する特定使用成績調査(2010年9月～2012年11月)(5.3.6-7)

単純疱疹患者を対象とした以下の調査を実施した。製造販売後臨床試験及び使用成績調査は実施していない。

- 性器ヘルペスに関する特定使用成績調査(2013年8月～2015年2月)(5.3.6-8)
- カポジ水痘様発疹症に関する特定使用成績調査(2013年8月～2015年2月)(5.3.6-8)

2017年9月までに带状疱疹に関して合計14回の、単純疱疹に関して合計8回の安全性定期報告書を提出した。本項は主に最新の安全性定期報告である「新医療用医薬品に関する安全性定期報告書(単純疱疹:第8回)」(調査単位期間;2017年1月1日～2017年2月20日)(5.3.6-4)及び「新医療用医薬品に関する安全性定期報告書(带状疱疹:第14回、単純疱疹:第7回)」(調査単位期間;2016年1月1日～2016年4月15日)(5.3.6-3)中の評価、データに基づき記載した。当該安全性定期報告では、新規製造販売後調査の実施等、新たに講じるべき安全対策はないと判断した。

##### 2.7.4.6.1.1 単純疱疹患者

###### (1) 性器ヘルペスに関する特定使用成績調査

本調査では、性器ヘルペス患者に対する日常診療下での本剤の安全性・有効性を確認し、適正使用のための情報を早期に提供することを目的に、2013年8月から2015年2月までに352例の情報を収集した。この内、調査票収集後に登録違反が判明した9例及び有害事象の情報が「不明」の47例を除外した296例を安全性解析の対象とした。

本調査での副作用の発現割合は、1.35%(4/296例)であった。内訳は、外陰部腫カンジダ症、動悸、上腹部痛、湿疹が各1例であった。副作用のうち、外陰部腫カンジダ症は未知の事象であったが、いずれの事象も非重篤であった。

以上の安全性の検討から、新たに講じるべき安全対策はないと考えた。

###### (2) カポジ水痘様発疹症に関する特定使用成績調査

本調査では、カポジ水痘様発疹症患者に対する日常診療下での本剤の安全性・有効性を確認し、適正使用のための情報を早期に提供することを目的に、2013年8月から2015年2月

までに146例の情報を収集した。この内、有害事象の情報が「不明」の15例を除外した131例を安全性解析の対象とした。

本調査での副作用の発現割合は0.76% (1/131例) であり、腹痛及び軟便が1例で認められた。腹痛及び軟便はともに既知・非重篤の事象であった。

以上の安全性の検討から、新たに講じるべき安全対策はないと考えた。

### (3) 医薬品医療機器総合機構に報告した副作用・感染症症例報告

安全性定期報告（帯状疱疹：第14回、単純疱疹：第7回）の対象期間に症例報告した国内で発現した未知・重篤な副作用は4例4件であった。その内訳は、精神神経系の副作用が中毒性脳症（1例1件）、精神神経系以外の副作用が血小板減少症、汎血球減少症、急性心不全（各1例1件）であった。中毒性脳症は、本剤との因果関係は否定できないと考えられた。また、その他の未知・重篤な副作用は、いずれも本剤との因果関係が必ずしも明確ではないと考えられた。

なお、安全性定期報告（帯状疱疹：第14回、単純疱疹：第7回）の別紙様式2の2に使用成績調査・特定使用成績調査での重篤な有害事象の発現状況を、別紙様式3に市販後から安全性定期報告（帯状疱疹：第14回、単純疱疹：第7回）までの症例報告を示した。

#### 2.7.4.6.1.2 帯状疱疹患者

##### (1) 帯状疱疹患者を対象とした使用成績調査

2008年11月から2010年8月までに連続調査方式で3441例収集し、3248例を安全性解析対象症例とした。本調査では、精神神経症状の副作用を重点調査項目とした。また、小児、高齢者、妊産婦、肝機能障害を有する患者に対する特定使用成績調査は未実施のため、使用成績調査で該当症例を抽出して安全性を検討した。

##### 1) 副作用の発現割合

帯状疱疹患者を対象とした使用成績調査での副作用の発現割合は1.05% (34/3248例、51件) であり、承認時までの12.35% (74/599例) と比較して低かった。重篤な副作用は認められなかった。主な副作用は、悪心が0.12% (4/3248例)、下痢、浮腫が各0.09% (3/3248例) であった。未知の副作用は11例18件に認められ、その内訳は食欲減退、感覚鈍麻、耳痛、腹部膨満、便秘、口腔内不快感、肝機能異常、異常感、熱感、倦怠感、血中コリンエステラーゼ減少、血中クレアチニン減少、血中カリウム減少、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、体重増加、血中アルカリホスファターゼ増加、リンパ球形態異常であった。

##### 2) 精神神経症状の副作用

帯状疱疹患者を対象とした使用成績調査では、精神症状の発現は認められなかった。神経系障害は0.15% (5/3248例) に認められ、その内訳は、浮動性めまいが0.06% (2/3248例)、頭痛、感覚鈍麻、傾眠が各0.03% (1/3248例) であったが、いずれも非重篤で転帰は「軽快」又は「回復」であった。なお、浮動性めまいの2例、傾眠の1例は65歳以上の高齢者で認められた。

##### 3) 特殊な患者集団ごとの副作用の発現状況

##### a) 高齢者

帯状疱疹患者を対象とした使用成績調査の安全性解析対象症例のうち、65歳以上の

高齢者は1395例であった。高齢者での副作用の発現割合は1.29% (18/1395例) であり、15歳以上65歳未満での副作用の発現割合0.89% (16/1795例) と比較して統計学的に有意な違いは認められなかった ( $P = 0.300$ 、 $\chi^2$ 検定)。また、高齢者で認められた副作用のうち、発現割合が特に高い事象はなかった。

b) 腎機能障害

腎機能障害を合併していると診断された患者38例では、副作用は認められなかった。また、クレアチニン・クリアランスが算出できた432例のうち、クレアチニン・クリアランスが60 mL/min未満の症例は144例であった。クレアチニン・クリアランスが60 mL/min未満の患者での副作用の発現割合は3.47% (5/144例) であり、60 mL/min以上の患者での副作用の発現割合1.39% (4/288例) と比較して統計学的に有意な違いは認められなかった ( $P = 0.167$ 、Fisher's exact test)。

その他、使用成績調査の安全性解析対象症例のうち、15歳未満の小児を35例、授乳婦を5例 (妊婦・産婦は該当なし)、肝機能障害を有する患者を38例収集したが、いずれの患者でも副作用は認められなかった。

(2) 腎機能障害を有する患者に対する特定使用成績調査

本調査では、腎機能障害を有する帯状疱疹患者 (本剤投与開始前3カ月以内に実施した検査でクレアチニン・クリアランスが90 mL/min以下) に対する本剤の安全性・有効性を評価することを目的に、2009年12月から2011年10月までに中央登録方式で53例の情報を収集した。

これらの患者では、添付文書の記載に従い、腎機能の程度に応じて用法・用量が減量調整されていることが確認された。また、いずれの患者でも副作用は認められなかった。

(3) 帯状疱疹後神経痛に対する特定使用成績調査

本調査では、帯状疱疹患者に対する本剤の安全性を確認し、さらに本剤投与終了後の帯状疱疹後神経痛の残存状況を追跡調査することを目的に、2010年9月から2012年11月までに中央登録方式で721例の情報を収集した。

本調査での副作用発現割合は0.69% (5/721例) であり、帯状疱疹患者を対象とした使用成績調査での副作用発現割合 (1.05%、34/3248例) と大きな違いは認められなかった。内訳は、腹部不快感、倦怠感、嘔吐、浮動性めまい、蕁麻疹、痙攣がそれぞれ1例ずつであった。副作用のうち、嘔吐及び痙攣は重篤な事象であった。

15歳未満の小児の患者8例では、副作用は認められなかった。65歳以上の高齢者での副作用発現割合は、1.16% (3/259例) であり、15歳以上65歳未満での副作用発現割合 (0.44%、2/454例) と比較して統計学的に有意な違いは認められなかった ( $P = 0.525$ 、 $\chi^2$ 検定)。

腎疾患を有する患者12例及び肝疾患を有する患者17例では、副作用は認められなかった。また、本剤は腎機能の程度に応じて、添付文書の記載に従い、用法・用量が減量調節されていた。

以上(1)~(3)の帯状疱疹患者を対象とした調査に基づく安全性の検討から、新たに講じるべき安全対策はないと考えた。

#### 2.7.4.6.2 外国の市販後安全性情報

##### (1) 市販後の推定使用患者数

全世界での本剤の使用患者数は、PSUR（5.3.6-1）の調査単位期間（20■■年1月1日～20■■年12月31日）では、約4.4万人・年と推定された。市販後から20■■年12月までの累計使用患者数は、約78.3万人・年と推定された。

##### (2) CDS及びPSUR

PSUR（5.3.6-1）の調査単位期間（20■■年1月1日～20■■年12月31日）では、安全性の理由で調査期間中にとられた措置はなかった。重要なReference Safety Informationの変更として、20■■年4月29日に本剤のCDSが改訂され、「アナフィラキシーショック」及び「アナフィラキシー反応」がAdverse Drug Reactionsの項に追加された（1.6）。このCDS改訂を受け、国内添付文書を20■■年11月に改訂し、重大な副作用の項に「ショック、アナフィラキシー」を追加した（添付文書 第■■版）。

Interim PBRER-PSUR Statement（調査期間：20■■年1月1日～20■■年6月30日）（5.3.6-2）では、CDSを改訂すべき安全性情報は認められなかった。



#### 2.7.4.8 参考文献

なし

## ファミビル<sup>®</sup>錠250 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

旭化成ファーマ株式会社

目次

	頁
2.7.5 参考文献 .....	3

## 2.7.5 参考文献

2.7 臨床概要の参考文献の掲載先を以下に示した。

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要：該当なし

2.7.2 臨床薬理の概要：[2.7.2.6](#) 参考文献

2.7.3 臨床的有効性の概要：[2.7.3.7](#) 参考文献

2.7.4 臨床的安全性の概要：該当なし

## ファミビル<sup>®</sup>錠250 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

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
AK-120	有効成分としてFamciclovirを含有するフィルムコート錠
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome : 後天性免疫不全症候群
BMI	Body mass index : ボディマス指数
Ccr	Creatinine clearance : クレアチニンクリアランス
CRE	Creatinine : クレアチニン
hCG	human chorionic gonadotropin : ヒト絨毛性ゴナドトロピン
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
ITT	Intention to treat
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese edition : ICH国際医薬用語集日本語版
mITT	Modified intention to treat
PIT	Patient-initiated therapy : あらかじめ患者に薬剤を処方しておき、前駆症状等の徴候を基に患者判断で服薬する方法
PPS	Per protocol set : 治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Preferred Terms : 基本語
SOC	System Organ Class : 器官別大分類

## 目次

	頁
2.7.6 個々の試験のまとめ.....	4
2.7.6.1 再発型単純疱疹患者を対象としたFamciclovirの第III相試験（プラセボ対照試験） ／M521101-02（添付資料5.3.5.1-1） .....	6
2.7.6.1.1 治験方法の概要.....	6
2.7.6.1.2 結果.....	16
2.7.6.1.2.1 被験者の内訳とその取扱い.....	16
2.7.6.1.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 .....	23
2.7.6.1.2.3 有効性.....	26
2.7.6.1.2.4 安全性.....	39
2.7.6.1.2.5 結論 .....	45
2.7.6.2 再発型口唇ヘルペス患者を対象としたFamciclovirの第IIIb相試験（プラセボ対照 試験）／FAM810A 2403（添付資料5.3.5.1-2） .....	46
2.7.6.2.1 治験方法の概要.....	46
2.7.6.2.2 結果.....	49
2.7.6.2.2.1 有効性.....	49
2.7.6.2.2.2 安全性.....	50
2.7.6.2.2.3 結論 .....	51
2.7.6.3 再発型性器ヘルペス患者を対象としたFamciclovirの第IV相試験（プラセボ対照 試験）／FAM810A 2402（添付資料5.3.5.1-3） .....	60
2.7.6.3.1 治験方法の概要.....	60
2.7.6.3.2 結果.....	63
2.7.6.3.2.1 有効性.....	63
2.7.6.3.2.2 安全性.....	64
2.7.6.3.2.3 結論 .....	64

2.7.6 個々の試験のまとめ

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）に対する臨床試験パッケージを表 2.7.6-1に示した。

表 2.7.6-1 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）に対する臨床試験パッケージ

試験の種類	試験番号 資料区分 実施国・地域	試験の目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬 投与方法、投与経路	被験者数	健康被験者又は 対象患者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類	報告書の 添付場所
PK	FAM810A 2103 参考 日本	単回投与時の忍容性、安全性及び薬物動態を検討する。	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 用量漸増試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Famciclovir 250 mg錠</li> <li>• Famciclovir 500 mg錠</li> <li>• プラセボ錠</li> </ul> 下記のstepごとに、治験薬を単回経口投与した。 1：250 mg又はプラセボを1錠 2：500 mg又はプラセボを1錠 3：500 mg又はプラセボを2錠	36例  250 mg：8例 500 mg：8例 1000 mg：8例 プラセボ：12例	健康成人男性	単回	完了 公表文献	5.3.3.1-1 5.3.3.1-2
PK	FAM810A 2101 参考 日本	反復投与時の忍容性、安全性及び薬物動態を検討する。	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 並行群間比較	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Famciclovir 750 mg錠</li> <li>• プラセボ錠</li> </ul> 治験薬を1日目及び7日目は1日1回、2日目～6日目は1日3回、反復経口投与した。	12例  750 mg：8例 プラセボ：4例	健康成人男性	7日間	完了 公表文献	5.3.3.1-1 5.3.3.1-2
PK	FAM810A 2106 参考 英国	単回投与時の忍容性、安全性及び薬物動態を検討する。	ランダム化 単盲検 4期クロスオーバー	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Famciclovir 125 mg錠</li> <li>• Famciclovir 250 mg錠</li> <li>• Famciclovir 500 mg錠</li> <li>• Famciclovir 750 mg錠</li> </ul> 治験薬を空腹時に単回経口投与した。	20例	健康成人男性	単回	完了 公表文献	5.3.3.1-3

PK：薬物動態

表 2.7.6-1 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）に対する臨床試験パッケージ（続き）

試験の種類	試験番号 資料区分 実施国・地域	試験の目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬 投与方法、投与経路	被験者数	健康被験者又は 対象患者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類	報告書の 添付場所
有効性 安全性	M521101-02 評価 日本	早期短期治療の有効性及び安全性をプラセボと比較評価する。	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	・ファムビル錠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。	ランダム化：1134例 (ITT：531例)  1000 mg b.i.d.：568 (263)例  プラセボ：566 (268)例	再発型 単純疱疹患者 (口唇ヘルペス、 性器ヘルペス)	1日間	完了 完全な報告書	5.3.5.1-1 (2.7.6.1)
有効性 安全性	FAM810A 2403 参考 米国他	早期短期治療の有効性及び安全性をプラセボと比較評価する。	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	・Famciclovir 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。	ランダム化：1376例 (ITT：701例)  1500 mg q.d.：454 (227)例 750 mg b.i.d.：466 (220)例 プラセボ：456 (254)例	再発型 口唇ヘルペス患者	1日間	完了 完全な報告書	5.3.5.1-2 (2.7.6.2)
有効性 安全性	FAM810A 2402 参考 米国他	早期短期治療の有効性及び安全性をプラセボと比較評価する。	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	・Famciclovir 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。	ランダム化：519例 (ITT：329例)  1000 mg b.i.d.：259 (163)例  プラセボ：260 (166)例	再発型 性器ヘルペス患者	1日間	完了 完全な報告書	5.3.5.1-3 (2.7.6.3)

q.d.：1日1回投与、b.i.d.：1日2回投与



**除外基準：**以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本治験の対象から除外した。

- (1) 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）
- (2) 免疫不全又は免疫機能低下と診断された患者（先天性免疫不全患者、AIDS患者及びHIVに感染している患者等）
- (3) 臓器移植又は骨髄移植を受けたことのある患者
- (4) 腎機能障害の既往歴を有する患者、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
- (5) 登録時の臨床検査の結果、**数式 2.7.6.1-1**に基づき算出したCcrが60 mL/min未満の患者
- (6) 重篤な心・肝・肺・消化器・血液疾患等、治験参加に不相当と考えられる疾患を有する患者
- (7) ランダム化日～Day22-24、中止来院日又は治癒終了来院日までの期間中、プロベネシドを継続して服薬しなければならない患者
- (8) 重篤な薬物過敏症又はFamciclovir、バラシクロビル、アシクロビルに対する薬物過敏症の既往のある患者
- (9) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性、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
- (10) 他の治験又は製造販売後臨床試験への参加（治験薬又は試験薬の最終投与日）から登録日まで120日経過していない患者、あるいは他の治験又は製造販売後臨床試験に参加中の患者
- (11) 本治験に参加（登録日の観察・検査項目を完了）したことがある患者
- (12) その他、治験責任（分担）医師が治験対象として不適格と判断する患者

#### 数式 2.7.6.1-1 Ccr算出式

$$\text{男性：Ccr} = \frac{(-0.065 \times \text{年齢} - 0.493 \times \text{BMI} + 33) \times \text{体重 (kg)}}{\text{酵素法で測定した血清CRE (mg/dL)} \times 14.4}$$

$$\text{女性：Ccr} = \frac{(-0.052 \times \text{年齢} - 0.202 \times \text{BMI} + 21) \times \text{体重 (kg)}}{\text{酵素法で測定した血清CRE (mg/dL)} \times 14.4}$$

$$\text{BMI} = \frac{\text{体重 (kg)}}{\text{身長 (m)} \times \text{身長 (m)}}$$

5.3.5.1-1 数式 9-1から引用

**目標症例数：**ランダム化例数として1068例、治癒症例として312例（再発型性器ヘルペスは100例）

- Famciclovir 1000 mg1日2回投与群（1000 mg b.i.d.群）：治癒症例として目標156例（ランダム化：568例、ITT：263例、mITT：185例）
- プラセボ投与群（プラセボ群）：治癒症例として目標156例（ランダム化：566例、ITT：268例、mITT：188例）

本剤の再発型単純疱疹の早期短期治療に関する海外の臨床試験では、主要な解析対象集団（治験薬を服薬し紅斑・丘疹より進行した症例（Aborted lesion症例を除く）、mITT）におけるプラセボ

に対するハザード比1.45～1.47の想定のもとに計画され、結果としてハザード比の点推定値1.64～2.05が示された（表 2.7.6.1-1）。そこで、本試験でも保守的に症例数を算出するために、症例数設定のパラメータとして、ハザード比1.45を仮定することとした。症例数は、主要評価項目である「単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの日数」に基づき、log-rank検定（Freedman式）を用いて算出した。有意水準両側5%としたとき、2群間の差を検出できる検出力90%を満たすには、1群あたり156例、2群で312例の治癒症例が必要となる。治験薬服薬例数のうち、Aborted lesionの症例数は最大で約35%と推察される（表 2.7.6.1-2）。必要イベント数から治験薬服薬例数を算出する際、更に10%の脱落を考慮した。これら仮定の下、2群で必要な治験薬服薬例数は、必要イベント数から、 $312/(0.65*0.9)=534$ 例と算出される。

海外試験では、ランダム化例数のうち、約50%～60%の症例が治験期間中に前駆症状又は単純疱疹が再発し、治験薬を服薬した（表 2.7.6.1-2）。そこで、両群で同程度の割合で治験薬を服薬すると仮定し、ランダム化例数の目安を治験薬服薬例数の2倍と見積り、1068例とした。

Freedman式 1群あたり必要症例数 
$$d = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 (HR + 1)^2}{2(HR - 1)^2}$$

表 2.7.6.1-1 海外で実施された再発型口唇ヘルペス及び再発型性器ヘルペスを対象とした臨床試験結果

対象	群	症例数 (mITT)	治癒までの日数	
			中央値 (95%CI)	ハザード比 (95%CI)
再発型口唇ヘルペス	Famciclovir 1500 mg q.d.	152	4.4 (3.9 - 5.0)	1.64 (1.26 - 2.14)
	Famciclovir 750 mg b.i.d.	157	4.0 (3.8 - 4.8)	2.05 (1.58 - 2.66)
	Placebo	168	6.2 (5.7 - 7.0)	—
再発型性器ヘルペス	Famciclovir 1000 mg b.i.d	125	4.3 (3.9 - 5.0)	1.64 (1.23 - 2.19)
	Placebo	145	6.1 (5.0 - 7.0)	—

5.3.5.1-1 表 9-8から引用、一部改変

表 2.7.6.1-2 海外で実施された再発型口唇ヘルペス及び再発型性器ヘルペスを対象とした臨床試験におけるAborted lesion症例の割合

対象	群	ランダム化例数	治験薬服薬例数	Aborted lesion例数 (%)	Non-aborted lesion例数 (mITT)
再発型口唇ヘルペス	Famciclovir 1500 mg q.d.	454	227	75 (33.0%)	152
	Famciclovir 750 mg b.i.d.	466	220	63 (28.6%)	157
	Placebo	456	254	86 (33.9%)	168
再発型性器ヘルペス	Famciclovir 1000 mg b.i.d	259	163	38 (23.3%)	125
	Placebo	260	166	21 (12.7%)	145

5.3.5.1-1 表 9-9から引用、一部改変

治験薬：AK-120 250 mg錠（製造番号：0201）、AK-120プラセボ錠（製造番号：0201）

投与方法：被験者は、登録時に決定された病型の再発の前駆症状（違和感、ヒリヒリ感等）発現後6時間以内に治験薬4錠を服薬した。服薬時の食事の有無、前後は問わなかった。更に、初回服薬の12時間後（許容範囲として6～18時間後）に治験薬4錠を服薬した。

前治療：前治療等は特に制限しなかった。

**併用療法：**

(1) 併用禁止薬剤

1) ランダム化時点からDay22-24、中止来院日又は治癒終了来院日の診察時まで以下の併用薬剤を禁止した。

a) 治験薬以外の抗ウイルス薬（抗インフルエンザ薬を除く）\*、インターフェロン及びγ-グロブリン製剤。

\*登録時に決定された病型（治験薬服薬後は有効性の評価対象となった病型）の病変部位以外に対する局所投与医薬品は可

ただし、以下i)～vii)の場合は治験薬服薬を見送るべき場合に該当するため、当該薬剤の使用を可とした。なお、当該薬剤を使用した場合には、使用終了後14日間は治験薬の服薬を禁止することとした。

i) 前駆症状発現後6時間以内に治験薬を服薬できない場合

ii) 初回の治験薬服薬後24時間以内に来院できない場合

iii) 過去に経験した前駆症状が発現せず単純疱疹の皮疹が発現した場合

iv) 治験薬以外の抗ウイルス薬（抗インフルエンザ薬を除く）、インターフェロン、γ-グロブリン製剤、ステロイド薬及び免疫抑制薬を使用後、14日間以内に単純疱疹が再発した場合

v) プロベネドを服薬後、24時間以内に単純疱疹が再発した場合

vi) 登録時に決定された病型の病変部位に対する併用療法を当日に実施した場合

vii) 治験薬服薬前にかつ登録時に決定された病型以外の単純疱疹が発現した場合

b) ステロイド薬及び免疫抑制薬。ただし、登録時に決定された病型（治験薬服薬後は有効性の評価対象となった病型）の病変部位以外に対する局所投与医薬品の使用は可とした。なお、当該薬剤を使用した場合には、当該薬剤の使用終了後14日間は治験薬の服薬を禁止することとした。

2) 前駆症状発現時点からDay22-24、中止来院日又は治癒終了来院日の診察時まで以下の併用薬剤を禁止した。

登録時に決定された病型（治験薬服薬後は有効性の評価対象となった病型）の病変部位に対する局所投与医薬品。ただし、保湿剤、保護薬及び表面麻酔剤の使用は可とした。

3) 初回の治験薬服薬24時間前から2回目の治験薬服薬24時間後までプロベネドの併用を禁止した。

(2) 併用禁止療法

治験薬初回服薬日からDay22-24、中止来院日又は治癒終了来院日の診察時まで、有効性の評価対象となる病型の病変部位に対するすべての併用療法を禁止した。なお、前駆症状が発現した当日に、発現部位に併用療法を施行していた場合には、治験薬の服薬を禁止することとした。

**調査・観察項目：**表 2.7.6.1-3及び表 2.7.6.1-4のスケジュールに従い、調査・観察した。

(1) 被験者背景の調査

(2) 併用薬剤・併用療法の調査

(3) 病変部位の皮膚所見及び症状

- 1) 治験責任（分担）医師の評価日時
  - 2) 治癒の有無
  - 3) 治癒日時
  - 4) 治験責任（分担）医師による治癒確認日時
  - 5) 完全痂皮化の有無
  - 6) 完全痂皮化の日時
  - 7) 新皮疹形成の有無
  - 8) 新皮疹形成停止の日時
  - 9) 紅斑・丘疹の個数、水疱・膿疱の個数、びらん・潰瘍の有無、痂皮の有無
  - 10) 単純疱疹に伴う自覚症状の有無
  - 11) 単純疱疹に伴う自覚症状が消失した日時
  - 12) 疼痛の有無
  - 13) 疼痛が消失した日時
  - 14) Aborted lesion症例か否か
- (4) 病変部位の写真撮影
  - (5) ウイルス学的検査（ウイルス抗体検査、ウイルス同定検査、ウイルス分離・培養）
  - (6) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）
  - (7) 妊娠検査（hCG（血清、尿定性））
  - (8) 有害事象の調査
  - (9) 患者日誌及び治験薬服薬状況の調査





評価基準：

用語	定義
Aborted lesion	単純疱疹の病変において、治験責任医師又は治験分担医師が、紅斑・丘疹より進行しなかったと判断した皮疹（前駆症状のみで、皮疹が発現しなかった場合も含む）
Aborted lesion症例	治験薬服薬後初回来院日～Day22-24、中止来院日又は治癒終了来院日の期間を通してAborted lesionのみであると治験責任医師又は治験分担医師が判断した症例
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
治癒日時	治験責任医師又は治験分担医師による診察で治癒が確認できた時点から遡って、患者日誌の記録から病変部位（残存する紅斑を除く）のすべての臨床症状の消失が連続して確認できた場合は、その最初の観察日時
治癒確認日時	治験責任医師又は治験分担医師による診察で治癒が確認できた日時

(1) 有効性

- 1) 主要評価項目（単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間）
- 2) 副次評価項目
  - a) 単純疱疹の病変部位のウイルスが消失するまでの時間
  - b) 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
  - c) 単純疱疹に伴う疼痛が消失するまでの時間
  - d) Aborted lesion症例の割合
  - e) 単純疱疹の前駆症状が消失するまでの時間

(2) 安全性

- 1) 有害事象（自覚症状及び他覚所見、臨床検査値異常変動）
- 2) 臨床検査値

解析対象集団：

(1) 解析対象集団

1) 有効性の評価に関する解析対象集団

有効性の評価に関する解析対象集団は、ITT population、modified ITT population (mITT)、PPSの三つを定義した。本試験の主要評価項目に対する主要な解析は、mITTを対象とした。

- a) ITT population (ITT)：ランダム化され、治験薬を服薬した症例。
- b) modified ITT population (mITT)：ITT populationのうち、以下のいずれかに該当する症例を除く集団
  - ・単純疱疹の再発において、紅斑・丘疹以外の皮疹がない又は前駆症状のみで皮疹がないと治験責任（分担）医師が判断した症例（Aborted lesion症例）
  - ・治験薬服薬後の有効性に関するデータが全く得られていない症例
  - ・治験薬服薬後に単純疱疹ではないことが確認された症例
- c) PPS：mITT populationのうち、以下のいずれかに該当する症例を除く集団
  - ・初回の治験薬服薬が、前駆症状発現後6時間超の症例
  - ・2回目の治験薬服薬が、初回服薬から6時間未満又は18時間超の症例
  - ・初回服薬の前日から単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの間に治験薬以外の抗ウイルス薬（抗インフルエンザ薬を除く）、ステロイド薬及び免疫抑制薬を使用

した症例（ただし、有効性の評価対象となった病型の病変部位以外の外用は可とする）

- ・初回服薬の前日から単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの間に、有効性の評価対象となった病型の病変部位に対する局所投与医薬品を使用した症例（ただし、保湿剤、保護剤及び表面麻酔剤の使用は可とする）
- ・その他、重大な治験実施計画書に対する違反があった症例

頑健性の確認のために、PPSを対象に、主要評価項目の主要な解析を実施した。

## 2) 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は、ITT population同様、ランダム化され、治験薬を服薬した症例からなる集団とした。実際に使用した薬剤群として解析することとしていたが、割り付けられた治験薬と実際に使用した治験薬が異なった症例はいなかった。

### 解析方法：

#### (1) 有効性（主要評価項目：単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間）

主要評価項目は、単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間であり、初回治験薬服薬から単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間と定義した。主要評価項目に対する主要な解析として、mITTを対象に、Kaplan-Meier推定法によりデータを要約し、Cox比例ハザード回帰分析により群間比較を行った。

#### Kaplan-Meier推定法

Kaplan-Meier推定法により、投与群別の単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間の分布を推定した。更に、推定した生存曲線をプロットした。また、中央値の差及びその95%信頼区間を算出した。中央値の差の95%信頼区間は、以下の方法で算出した。

$$\text{Median}=t(50)\text{の標準誤差 } SE\{t(50)\} = \frac{1}{f\{t(50)\}} SE\{S\{t(50)\}\}$$

$f\{t(50)\}$ は以下のように計算される。

$$f\{t(50)\} = \frac{S\{u(50)\} - S\{l(50)\}}{l(50) - u(50)}$$

$S(t)$ ：生存関数

$u(50)$ ：KM推定量が0.55を上回る生存時間のうち最小のもの

$l(50)$ ：KM推定量が0.45以下となる生存時間のうち最大のもの

$SE\{S\{t(50)\}\}$ ；lifetestで出力されるKM推定量の標準誤差

Median= $t(50)$ の標準誤差が上記のように計算されるので、中央値の95%信頼区間は $t(50) \pm 1.96 \times SE\{t(50)\}$ と求まる。

Medianの差の95%信頼区間は以下のとおり。

$$(\text{median1} - \text{median2}) \pm 1.96 \times \sqrt{\{SE(\text{median1})\}^2 + \{SE(\text{median2})\}^2}$$

#### Cox比例ハザード回帰分析

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を用い、単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間の全体の分布を比較した。タイデータの処理は、EXACT法で行った。プラセボ群に対するFamciclovir 1000 mg b.i.d群のハザード比及びその両側95%信頼区間を算出した。

#### (2) 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

治験依頼者は、治験責任（分担）医師が有害事象の報告に用いた用語を「Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese edition (MedDRA/J) Ver.19.0」の器官別大分類（System Organ Class : SOC）及び基本語（Preferred Term : PT）に読み替えた。

安全性解析対象集団を対象に、治験薬服薬後に認められた有害事象について、投与群別、因果関係別に、発現件数、例数及び発現率を求めた。また、投与群別に、MedDRA/JのSOCとPTで定義された事象別に、因果関係別、発現件数、発現例数及び発現率を算出した。更に、重症度別の集計も行った。

## 2) 臨床検査値

安全性解析対象集団を対象に、以下の集計を行った。

## a) 治験期間を通しての臨床検査値

各臨床検査項目、投与群、時点ごとに要約統計量を求めた。

## b) 個々の被験者の変化

各臨床検査項目、投与群ごとに、前後プロット（又はシフトテーブル）を作成した。

## 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) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1-1に、治験薬服薬例の中止理由の内訳 (ITT) を表 2.7.6.1-5に示した。

本治験では、治験参加に同意した患者のうち、1134例 (1000 mg b.i.d.群 : 568例、プラセボ群 : 566例) がランダム化された。この内、531例 (1000 mg b.i.d.群 : 263例、プラセボ群 : 268例) が治験薬を服薬した。524例 (1000 mg b.i.d.群 : 259例、プラセボ群 : 265例) が治験を完了し、7例 (1000 mg b.i.d.群 : 4例、プラセボ群 : 3例) が治験を中止した。

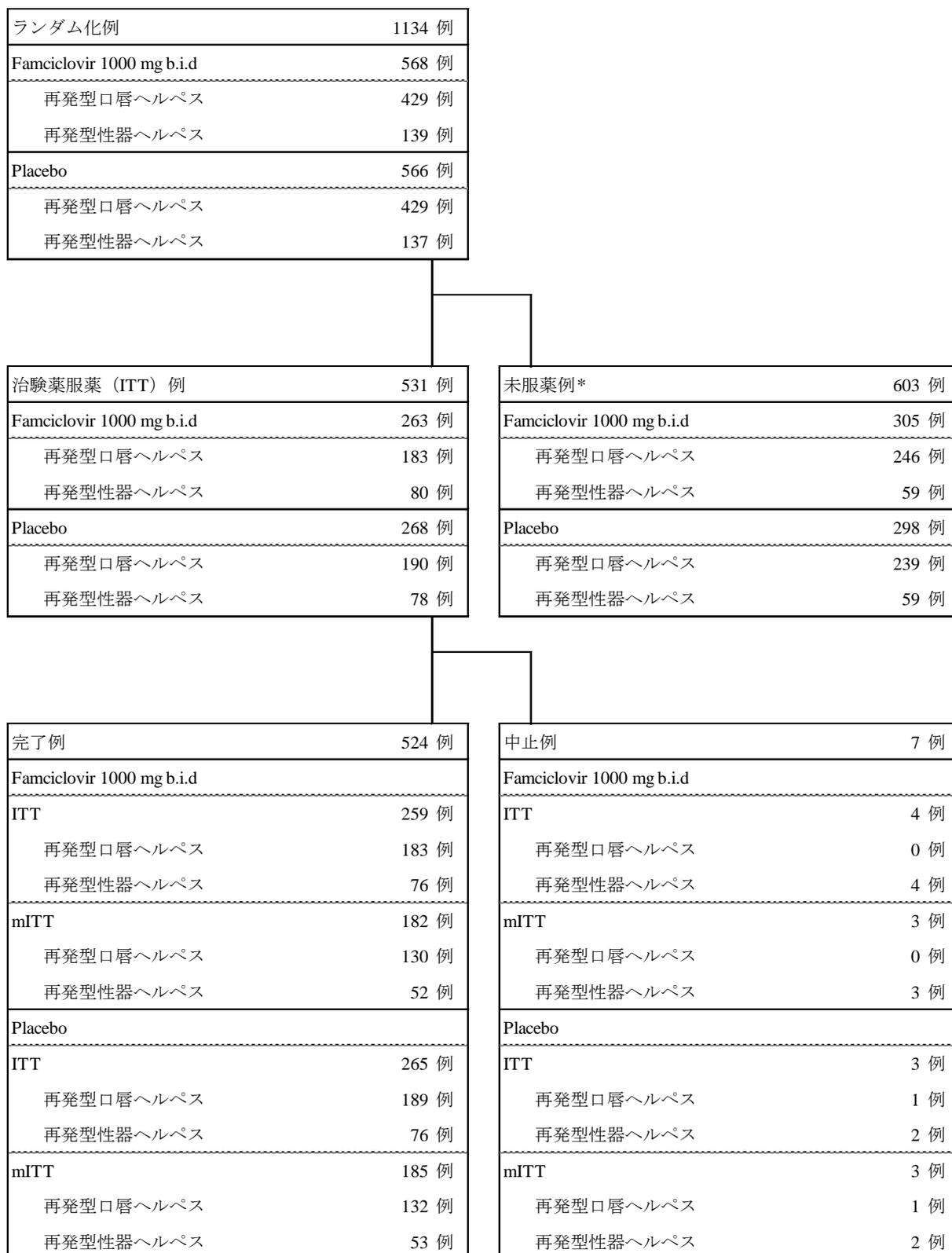
治験薬未服薬例には治験薬服薬前中止例378例 (1000 mg b.i.d.群 : 196例、プラセボ群 : 182例) 及び治験薬服薬前完了例\*225例 (1000 mg b.i.d.群 : 109例、プラセボ群 : 116例) が含まれる。治験薬服薬前中止例の中止理由は、「最終の定期来院日の診察時まで単純疱疹の再発に対して1度も治験薬を服薬しなかった」が331例 (1000 mg b.i.d.群 : 171例、プラセボ群 : 160例) と最も多く、次いで「被験者から治験中止の申し出があった」が15例 (1000 mg b.i.d.群 : 8例、プラセボ群 : 7例) であった。治験薬服薬前中止例の病型ごとの割合は、再発型口唇ヘルペスでは36.5% (313/858例)、再発型性器ヘルペスでは23.6% (65/276例) であった。治験薬服薬前中止例では、全体及び病型ごとに、投与群間で中止例数及び中止理由に偏りはみられなかった。

治験薬服薬例の中止理由は、「登録時に決定された病型の悪化により、治験責任医師又は治験分担医師が治験を中止すべきと判断した」が3例 (1000 mg b.i.d.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 (1000 mg b.i.d.群 : 2例、プラセボ群 : 0例)、「その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験を中止すべきであると判断した」が1例 (1000 mg b.i.d.群 : 0例、プラセボ群 : 1例) であった。治験薬服薬後中止例の病型ごとの割合は、再発型口唇ヘルペスでは0.3% (1/373例)、再発型性器ヘルペスでは3.8% (6/158例) であった。治験薬服薬例では、全体及び病型ごとに、投与群間で中止例数及び中止理由に偏りはみられなかったものの、再発型口唇ヘルペスと比較して、再発型性器ヘルペスの中止例数はやや多かった。また、mITTでも同様の結果であった。

Kaplan-Meier推定法により算出したランダム化日から初回治験薬服薬日までの日数の中央値は、全体では1000 mg b.i.d.群が168.0日、プラセボ群が168.0日であり、群間差はなかった。病型別では、再発型口唇ヘルペスの1000 mg b.i.d.群では治験薬服薬例数がランダム化例数の50%未満であったため中央値は算出不能、プラセボ群では174.0日、再発型性器ヘルペスでは1000 mg b.i.d.群が133.0日、プラセボ群が137.0日であった。

\* : 治験薬服薬前完了例とは、治験依頼者からの治験終了通知により治験を完了した症例を指す。

図 2.7.6.1-1 被験者の内訳



\* : 未服薬例は治験薬服薬前中止例および治験薬服薬前完了例を含む

5.3.5.1-1 図 10-1から引用、一部改変

表 2.7.6.1-5 治験薬服薬例の中止理由の内訳 (ITT)

	再発型口唇ヘルペス		再発型性器ヘルペス		全体	
	Famciclovir		Famciclovir		Famciclovir	
	1000 mg b.i.d	Placebo	1000 mg b.i.d	Placebo	1000 mg b.i.d	Placebo
対象例数	183	190	80	78	263	268
完了例	183	189	76	76	259	265
中止	0	1	4	2	4	3
治験の継続が困難と思われる有害事象が発生した	0	0	2	0	2	0
選択基準を満たさない、又は除外基準に抵触することが判明した	0	0	0	0	0	0
ランダム化時以降、治験薬服薬までに実施した臨床検査の結果、Ccrが60 mL/min未満であった	0	0	0	0	0	0
治験責任医師又は治験分担医師により、治験薬服薬後に単純疱疹ではないことが確認された	0	0	0	0	0	0
被験者の妊娠が判明した	0	0	0	0	0	0
登録時に決定された病型の悪化により、治験責任医師又は治験分担医師が治験を中止すべきと判断した	0	0	1	2	1	2
被験者から治験中止の申し出があった	0	0	1	0	1	0
被験者が治験薬を紛失した	0	0	0	0	0	0
被験者が来院できない等、治験の継続が不可能となった	0	0	0	0	0	0
重大な逸脱により治験依頼者が中止を判断した	0	0	0	0	0	0
治験依頼者が治験を中止した	0	0	0	0	0	0
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験を中止すべきであると判断した	0	1	0	0	0	1

5.3.5.1-1 表 10-1から引用

(2) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱の有無と内訳 (ITT) を表 2.7.6.1-6に示した。

ITTの531例のうち、治験実施計画書からの重要な逸脱は10例 (1000 mg b.i.d.群 : 4例、プラセボ群 : 6例) で認められた。逸脱理由の内訳は、「c. 治療方法や用量が不適切であった被験者」が3例3件 (1000 mg b.i.d.群 : 1例1件、プラセボ群 : 2例2件)、「d. 併用禁止薬を使用したあるいは併用禁止療法を受けた被験者」が5例5件 (1000 mg b.i.d.群 : 3例3件、プラセボ群 : 2例2件)、「e. その他の重要な逸脱」が3例4件 (1000 mg b.i.d.群 : 0例、プラセボ群 : 3例4件) であった。「e. その他の重要な逸脱」の内訳は、「原資料の紛失」が2例、「治験薬服薬前の有効性評価の実施」及び「治験薬服薬前の写真撮影の実施」が1例であった。投与群間で重要な逸脱例数及び逸脱理由に偏りはみられなかった。また、mITTでも同様の結果であった。

1施設で、治験薬の保管温度が規定 (1~30°C) の下限範囲を逸脱した (最低-0.1°C)。温度逸脱の程度は小さく、逸脱時間も最大22時間と短期間であり、治験薬の品質への影響はないと判断した。本逸脱は施設単位の逸脱であり、特定の被験者に発生したものではないことから、重要な逸脱分類には該当しないと考え、重要な逸脱の集計対象とはしなかった。

表 2.7.6.1-6 重要な逸脱有無と内訳 (ITT)

投与群	ITT 例数	重要な逸脱		重要な逸脱分類									
				a		b		c		d		e	
		例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数
Famciclovir 1000 mg b.i.d	263	4	4	0	0	0	0	1	1	3	3	0	0
Placebo	268	6	8	0	0	0	0	2	2	2	2	3	4

[逸脱理由]

- a. 組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた被験者
- b. 治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった被験者
- c. 治療方法や用量が不適切であった被験者
- d. 併用禁止薬を使用したあるいは併用禁止療法を受けた被験者
- e. その他の重要な逸脱

5.3.5.1-1 表 10-2から引用

(3) ウイルス学的検査

1) ウイルス同定

ITTに対する治験薬服薬後初回来院日のウイルス同定検査実施症例の割合は、1000 mg b.i.d.群で37.4% (98/262例)、プラセボ群で34.7% (93/268例)であった(表 2.7.6.1-7)。ウイルス同定陽性例の割合は1000 mg b.i.d.群で27.9% (73/262例)、プラセボ群で28.7% (77/268例)であり、群間で同様であった。HSV1検出例の割合は再発型口唇ヘルペスで26.3% (98/373例)、再発型性器ヘルペスで0% (0/157例)、HSV2検出例の割合は再発型口唇ヘルペスで0.3% (1/373例)、再発型性器ヘルペスで32.5% (51/157例)であった。

ウイルス同定検査未実施例の割合は1000 mg b.i.d.群で62.6% (164/262例)、プラセボ群で65.3% (175/268例)であり、その理由は「採取可能な皮疹なし」が339例中267例(1000 mg b.i.d.群：136例、プラセボ群：131例)と最も多かった。

2) ウイルス分離培養

いずれかの検査時期でHSV陽性となった症例をウイルス分離培養陽性例とした。ITTのうち、ウイルス分離培養陽性例の割合は、1000 mg b.i.d.群で25.9% (68/263例)、プラセボ群で35.4% (95/268例)であり、プラセボ群でやや高かった(表 2.7.6.1-8)。

3) ウイルス学的検査陽性例

ITTを対象とした、ウイルス学的検査陽性例(ウイルス同定陽性例又はウイルス分離培養陽性例)の割合は、1000 mg b.i.d.群で32.7% (86/263例)、プラセボ群で39.6% (106/268例)であった(表 2.7.6.1-9)。また、投与群×病型別のウイルス学的検査陽性例の割合は、再発型口唇ヘルペスでは1000 mg b.i.d.群で34.4% (63/183例)、プラセボ群で35.8% (68/190例)と同様であったのに対し、再発型性器ヘルペスでは1000 mg b.i.d.群の28.8% (23/80例)と比較してプラセボ群で48.7% (38/78例)と高かった。

4) ウイルス感受性検査

ウイルス分離培養陽性例のうち、治験薬服薬後初回来院日のHSV1 16検体、HSV2 18検体をウイルス感受性検査に供したところ、PCV及びACVに対するIC<sub>50</sub>の平均は、HSV1でそれぞれ0.02632及び0.02725 µg/mL、HSV2でそれぞれ0.28356及び0.11128 µg/mLであった(表 2.7.6.1-10)。

表 2.7.6.1-7 ウイルス同定検査 (ITT)

病型	投与群	陽性						陰性		未実施		計 例数		
		HSV1		HSV2		HSV1, HSV2		計	例数	%	例数		%	
再発型口唇ヘルペス	Famciclovir 1000 mg b.i.d	49	26.8	1	0.5	0	0	50	27.3	16	8.7	117	63.9	183
	Placebo	49	25.8	0	0	0	0	49	25.8	10	5.3	131	68.9	190
再発型性器ヘルペス	Famciclovir 1000 mg b.i.d	0	0	23	29.1	0	0	23	29.1	9	11.4	47	59.5	79
	Placebo	0	0	28	35.9	0	0	28	35.9	6	7.7	44	56.4	78
全体	Famciclovir 1000 mg b.i.d	49	18.7	24	9.2	0	0	73	27.9	25	9.5	164	62.6	262
	Placebo	49	18.3	28	10.4	0	0	77	28.7	16	6.0	175	65.3	268

HSR-045-07 (Famciclovir 1000 mg b.i.d、再発型性器ヘルペス) はデータが欠測のため集計に含まれていない

5.3.5.1-1 表 10-3から引用

表 2.7.6.1-8 ウイルス分離培養 (ITT)

病型	投与群	HSV陽性		HSV陰性		欠測		計
		例数	%	例数	%	例数	%	例数
再発型口唇ヘルペス	Famciclovir 1000 mg b.i.d	51	27.9	132	72.1	0	0	183
	Placebo	62	32.6	128	67.4	0	0	190
再発型性器ヘルペス	Famciclovir 1000 mg b.i.d	17	21.3	61	76.3	2	2.5	80
	Placebo	33	42.3	45	57.7	0	0	78
全体	Famciclovir 1000 mg b.i.d	68	25.9	193	73.4	2	0.8	263
	Placebo	95	35.4	173	64.6	0	0	268

5.3.5.1-1 表 10-4から引用

表 2.7.6.1-9 ウイルス学的検査 (ITT)

病型	投与群	陽性		陰性		計
		例数	%	例数	%	例数
再発型口唇ヘルペス	Famciclovir 1000 mg b.i.d	63	34.4	120	65.6	183
	Placebo	68	35.8	122	64.2	190
再発型性器ヘルペス	Famciclovir 1000 mg b.i.d	23	28.8	57	71.3	80
	Placebo	38	48.7	40	51.3	78
全体	Famciclovir 1000 mg b.i.d	86	32.7	177	67.3	263
	Placebo	106	39.6	162	60.4	268

5.3.5.1-1 表 10-5から引用

表 2.7.6.1-10 ウイルス感受性検査の要約統計量 (ウイルス感受性検査実施症例)

		IC <sub>50</sub> (μg/mL)	
		PCV	ACV
HSV1	例数	16	16
	平均	0.02632	0.02725
	標準偏差	0.01963	0.01953
	最小値	0.0091	0.0080
	中央値	0.01500	0.02000
	最大値	0.0760	0.0780
HSV2	例数	18	18
	平均	0.28356	0.11128
	標準偏差	0.12553	0.05208
	最小値	0.0940	0.0300
	中央値	0.30000	0.09950
	最大値	0.5000	0.2200

5.3.5.1-1 表 10-6から引用

(4) 被験者の妊娠

本治験では、除外基準に「妊婦又は妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性、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」を設定するとともに、治験期間中は被験者に対して「妊娠を確実に避けるため、コンドームやペッサリー、経口避妊薬等を使用する」よう指導した。治験期間中に8例の被験者で妊娠が確認され、全例で治験中止された（被験者識別コード：HSR-017-03、HSR-020-22、HSR-052-08、HSR-056-05、HSR-060-04、HSR-062-01、HSR-068-01、HSR-079-03）。いずれの被験者も治験薬使用前の妊娠であった。

(5) 解析したデータセット

ITTの対象症例及び除外症例の内訳を表 2.7.6.1-11に、mITTの除外症例の除外理由の内訳を表 2.7.6.1-12に示した。

ランダム化された1134例（1000 mg b.i.d.群：568例、プラセボ群：566例）のうち、ITTは531例（1000 mg b.i.d.群：263例、プラセボ群：268例）、mITTは373例（1000 mg b.i.d.群：185例、プラセボ群：188例）、PPSは372例（1000 mg b.i.d.群：185例、プラセボ群：187例）であった。

mITTから除外された158例（1000 mg b.i.d.群：78例、プラセボ群：80例）は、すべてAborted lesion症例であった。プラセボ群の1例は、2回目の治験薬服薬が初回服薬から18時間を超えていたため、PPSから除外された。

表 2.7.6.1-11 ITT対象、除外症例の内訳（ランダム化例）

	Famciclovir 1000 mg b.i.d		Placebo	
	例数	%	例数	%
ランダム化例	568	-	566	-
ITT対象	263	46.3	268	47.3
ITT除外	305	53.7	298	52.7

5.3.5.1-1 表 11-1から引用

表 2.7.6.1-12 mITT除外症例の除外理由の内訳（ITT）

	Famciclovir 1000 mg b.i.d		Placebo	
	例数	%	例数	%
ITT	263	-	268	-
mITT対象	185	70.3	188	70.1
mITT除外	78	29.7	80	29.9
単純疱疹の再発において、紅斑・丘疹以外の皮疹がない又は前駆症状のみで皮疹がないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した（Aborted lesion症例）	78	29.7	80	29.9
治験薬服薬後の有効性に関するデータが全く得られていない	0	0	0	0
治験薬服薬後に単純疱疹ではないことが確認された	0	0	0	0

5.3.5.1-1 表 11-2から引用

### 2.7.6.1.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITTの人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-13及び表 2.7.6.1-14に示した。

病型の内訳は、1000 mg b.i.d.群では再発型口唇ヘルペスが69.6% (183/263例)、再発型性器ヘルペスが30.4% (80/263例)、プラセボ群では再発型口唇ヘルペスが70.9% (190/268例)、再発型性器ヘルペスが29.1% (78/268例)であった。

年齢の平均は、1000 mg b.i.d.群及びプラセボ群共に40.5歳であり、いずれの投与群でも20歳から78歳までの患者が組み入れられた。65歳以上の被験者の割合は、1000 mg b.i.d.群で5.7% (15/263例)、プラセボ群で5.6% (15/268例)であった。

男性の割合は、1000 mg b.i.d.群では33.1% (87/263例)、プラセボ群では38.4% (103/268例)であり、女性の方が多かった。病型別の男性の割合は、再発型口唇ヘルペスでは1000 mg b.i.d.群で25.7% (47/183例)、プラセボ群で31.6% (60/190例)、再発型性器ヘルペスでは1000 mg b.i.d.群で50.0% (40/80例)、プラセボ群で55.1% (43/78例)であり、再発型口唇ヘルペスでは女性の方が多く、再発型性器ヘルペスでは男女比はおよそ1:1であった。

登録前1年間の単純疱疹再発回数の平均は、1000 mg b.i.d.群で4.6回、プラセボ群で4.3回であり、1000 mg b.i.d.群では3回から30回まで、プラセボ群では3回から15回までの患者が組み入れられた。病型別の平均は、再発型口唇ヘルペスでは1000 mg b.i.d.群で4.3回、プラセボ群で4.2回、再発型性器ヘルペスでは1000 mg b.i.d.群で5.2回、プラセボ群で4.5回であり、再発型性器ヘルペスの方がやや多かった。

前駆症状発現から治験薬服用までの時間の平均は、1000 mg b.i.d.群及びプラセボ群共に2.81時間であった。病型別の平均は、再発型口唇ヘルペスでは1000 mg b.i.d.群で2.62時間、プラセボ群で2.70時間、再発型性器ヘルペスでは1000 mg b.i.d.群で3.24時間、プラセボ群で3.09時間であり、再発型性器ヘルペスの方がやや長かった。

いずれの背景因子も、投与群間での偏りはなかった。mITTでも同様の結果であった。

mITTでの合併症ありの割合は、1000 mg b.i.d.群で75.1% (139/185例)、プラセボ群で76.6% (144/188例)であり、投与群間での偏りはなかった。最も多かった合併症は「季節性アレルギー」であり、次いで「アレルギー性鼻炎」であった。

mITTでの治験薬初回服用日以降の併用薬使用の割合は、1000 mg b.i.d.群で60.5% (112/185例)、プラセボ群で53.7% (101/188例)であり、投与群間の偏りはなかった。最も多かった併用薬は「ヘパリン類似物質」(主な投与理由は合併症)であり、次いで「白色ワセリン」(主な投与理由は単純疱疹)であった。

表 2.7.6.1-13 人口統計学的及び他の基準値の特性（投与群・病型別の例数、割合）(ITT)

		再発型口唇ヘルペス				再発型性器ヘルペス				全体			
		Famciclovir 1000 mg b.i.d		Placebo		Famciclovir 1000 mg b.i.d		Placebo		Famciclovir 1000 mg b.i.d		Placebo	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
ITT		183	-	190	-	80	-	78	-	263	-	268	-
年齢（同意取得時） （歳）	20歳以上30歳未満	36	19.7	34	17.9	15	18.8	19	24.4	51	19.4	53	19.8
	30歳以上40歳未満	62	33.9	59	31.1	23	28.8	29	37.2	85	32.3	88	32.8
	40歳以上50歳未満	54	29.5	56	29.5	21	26.3	15	19.2	75	28.5	71	26.5
	50歳以上60歳未満	20	10.9	20	10.5	12	15.0	10	12.8	32	12.2	30	11.2
	60歳以上	11	6.0	21	11.1	9	11.3	5	6.4	20	7.6	26	9.7
	65歳未満	174	95.1	178	93.7	74	92.5	75	96.2	248	94.3	253	94.4
	65歳以上	9	4.9	12	6.3	6	7.5	3	3.8	15	5.7	15	5.6
性別	男性	47	25.7	60	31.6	40	50.0	43	55.1	87	33.1	103	38.4
	女性	136	74.3	130	68.4	40	50.0	35	44.9	176	66.9	165	61.6
体重（登録日） （kg）	<50kg	45	24.6	38	20.0	15	18.8	10	12.8	60	22.8	48	17.9
	50kg ≤ <60kg	66	36.1	75	39.5	25	31.3	24	30.8	91	34.6	99	36.9
	60kg ≤ <70kg	43	23.5	40	21.1	22	27.5	25	32.1	65	24.7	65	24.3
	70kg ≤	29	15.8	37	19.5	18	22.5	19	24.4	47	17.9	56	20.9
登録前1年間の単純疱疹再発回数	3回	77	42.1	99	52.1	27	33.8	22	28.2	104	39.5	121	45.1
	4回	48	26.2	41	21.6	22	27.5	24	30.8	70	26.6	65	24.3
	5回	28	15.3	25	13.2	10	12.5	18	23.1	38	14.4	43	16.0
	6回	11	6.0	9	4.7	9	11.3	9	11.5	20	7.6	18	6.7
	7回以上	19	10.4	16	8.4	12	15.0	5	6.4	31	11.8	21	7.8
	6回以下	164	89.6	174	91.6	68	85.0	73	93.6	232	88.2	247	92.2
	7回以上	19	10.4	16	8.4	12	15.0	5	6.4	31	11.8	21	7.8
前駆症状発現から治験薬服用までの時間 （時間）	1時間以内	46	25.1	45	23.7	13	16.3	16	20.5	59	22.4	61	22.8
	1時間超2時間以内	31	16.9	32	16.8	7	8.8	12	15.4	38	14.4	44	16.4
	2時間超3時間以内	40	21.9	35	18.4	16	20.0	10	12.8	56	21.3	45	16.8
	3時間超4時間以内	25	13.7	33	17.4	15	18.8	10	12.8	40	15.2	43	16.0
	4時間超5時間以内	22	12.0	22	11.6	19	23.8	15	19.2	41	15.6	37	13.8
	5時間超6時間以内	19	10.4	23	12.1	10	12.5	15	19.2	29	11.0	38	14.2
	1時間以内	46	25.1	45	23.7	13	16.3	16	20.5	59	22.4	61	22.8
1時間超	137	74.9	145	76.3	67	83.8	62	79.5	204	77.6	207	77.2	

表 2.7.6.1-14 人口統計学的及び他の基準値の特性（投与群・病型別の要約統計量）（ITT）

		再発型口唇ヘルペス		再発型性器ヘルペス		全体	
		Famciclovir 1000 mg b.i.d	Placebo	Famciclovir 1000 mg b.i.d	Placebo	Famciclovir 1000 mg b.i.d	Placebo
ITT	例数	183	190	80	78	263	268
年齢（同意取得時） （歳）	例数	183	190	80	78	263	268
	平均	39.7	41.4	42.2	38.4	40.5	40.5
	標準偏差	11.8	12.6	13.6	12.2	12.4	12.6
	最小値	20	20	21	21	20	20
	中央値	38.0	40.0	40.5	37.0	39.0	39.0
	最大値	74	78	78	74	78	78
身長（登録日） （cm）	例数	183	190	80	78	263	268
	平均	160.91	162.38	165.76	166.30	162.38	163.52
	標準偏差	7.39	8.75	7.41	8.09	7.72	8.73
	最小値	142.0	143.0	150.5	148.5	142.0	143.0
	中央値	160.00	161.35	167.25	167.00	161.90	163.00
	最大値	180.5	188.0	183.0	184.7	183.0	188.0
体重（登録日） （kg）	例数	183	190	80	78	263	268
	平均	58.71	59.79	61.69	62.45	59.62	60.56
	標準偏差	12.45	11.83	12.93	12.30	12.65	12.00
	最小値	37.5	41.5	38.5	40.7	37.5	40.7
	中央値	56.00	57.55	59.95	61.00	58.00	58.00
	最大値	129.5	96.8	103.0	98.0	129.5	98.0
登録前1年間の 単純疱疹再発回数	例数	183	190	80	78	263	268
	平均	4.3	4.2	5.2	4.5	4.6	4.3
	標準偏差	1.8	2.1	3.7	1.5	2.5	1.9
	最小値	3	3	3	3	3	3
	中央値	4.0	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	最大値	12	15	30	12	30	15
前駆症状発現から 治験薬服用までの時間 （時間）	例数	183	190	80	78	263	268
	平均	2.62	2.70	3.24	3.09	2.81	2.81
	標準偏差	1.69	1.74	1.67	1.88	1.71	1.79
	最小値	0	0	0.1	0.2	0	0
	中央値	2.33	2.58	3.54	3.05	2.67	2.75
	最大値	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0

5.3.5.1-1 表 11-4から引用

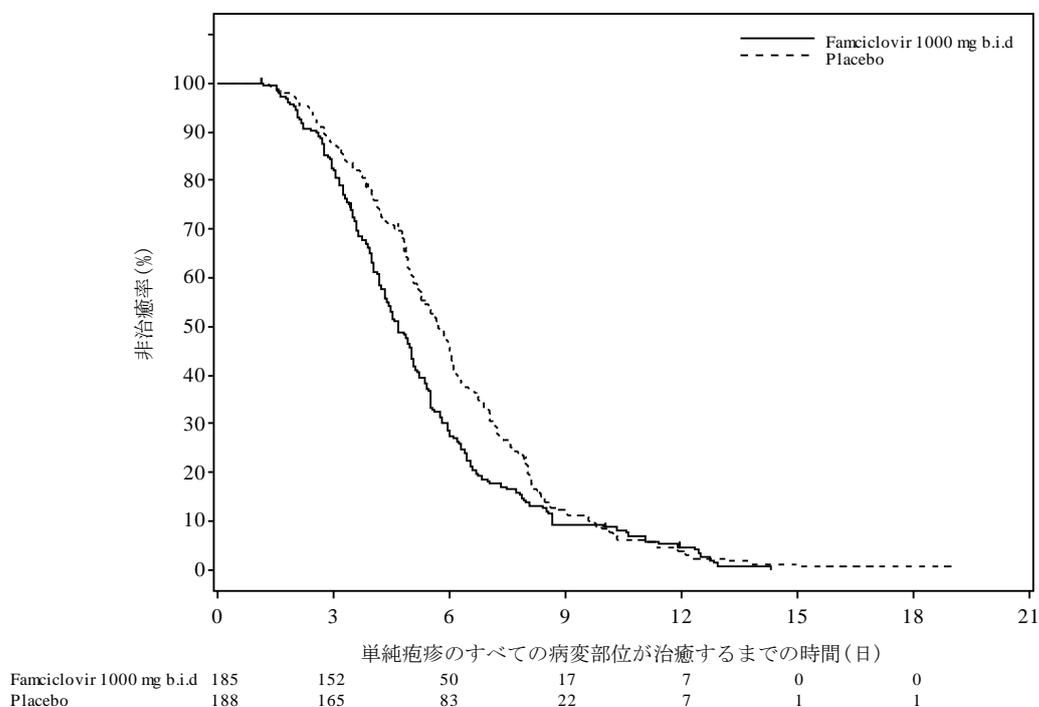
2.7.6.1.2.3 有効性

(1) 主要評価項目（単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間）

1) 主要な解析

mITTでの「単純疱疹の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4.7日、プラセボ群では5.7日であり、中央値の差（95%信頼区間）は-1.05日（-1.70～-0.40日）であった（[図 2.7.6.1-2](#)及び表 [2.7.6.1-15](#)）。プラセボ群に対する1000 mg b.i.d.群のハザード比（95%信頼区間）は1.33（1.08～1.64）であり、本剤は「単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間」を有意に短縮し、プラセボ群に対する優越性が検証された（ $P = 0.008$ ）。

図 2.7.6.1-2 単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間（Kaplan-Meier曲線図）  
(mITT)



5.3.5.1-1 図 11-1から引用

表 2.7.6.1-15 単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間の要約と群間比較 (mITT)

	Famciclovir 1000 mg b.i.d		Placebo	
評価例数	185		188	
治癒例数	181		184	
打ち切り例数	4		4	
単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間 (日)				
25%	3.4		4.1	
50%	4.7		5.7	
95%信頼区間 下限 上限*	4.2	5.0	5.2	6.0
75%	6.3		7.6	
群間の中央値の差				
点推定値	-1.05		-	
95%信頼区間 下限 上限	-1.70	-0.40	-	
ハザード比				
点推定値	1.33		-	
95%信頼区間 下限 上限	1.08	1.64	-	
p値**	0.008		-	

\* : Brookmeyer and Crowley methodに基づく中央値の信頼区間 (SAS proc lifetest)

\*\* : 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

5.3.5.1-1 表 11-6から引用

2) 主要評価項目に対する感度分析

mITTを対象とした解析結果の頑健性を確認する目的で、PPSを対象に前項1)と同様の解析を実施した。PPSの結果はmITTの結果と同様であり、結果の頑健性が示された。

3) 主要評価項目に対する探索的な解析

主要評価項目に対する探索的な解析として、以下の検討を行った。

a) 比例ハザード性の確認

主要な解析の比例ハザード性を確認するために、主要な解析と同じCox比例ハザード回帰モデルでSchoenfeld検定を行い、投与群及び病型別の二重対数プロットを作成した。また、病型を層化因子、投与群を説明変数としたCox比例ハザード回帰分析により群間比較を行った。

Schoenfeld検定のP値は、投与群に対しては0.005、病型に対しては0.020であったが、投与群ごと、病型ごとの二重対数プロットはほぼ並行であったこと、病型を層化因子としたCox比例ハザード回帰分析の結果が主要な解析結果と同様であったことから、病型を説明変数としたCox比例ハザード回帰分析による群間比較は妥当であったと考える。

b) 共変量の確認

mITTを対象に、「単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間」に対する背景因子の予後因子としての効果の探索と、予後因子の下での投与群の効果を検討した。

背景因子別のハザード比のうち、名義上のP値が0.05未満であったのは、年齢 (41歳以上/40歳以下及び連続量のいずれも) であった。しかし、投与群×年齢 (41歳以上/40歳以下) の交互作用項を含むCox比例ハザードモデルでの交互作用項のP値は0.424であったこと、40歳以下と41歳以上の部分集団でのプラセボ群に対する1000 mg b.i.d.群のハザード比はそれぞれ1.22及び1.48といずれの集団でも1000 mg b.i.d.群が上回って

いたことから、年齢にかかわらず、本剤は「単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間」を短縮すると考えられる。

c) 治験責任医師又は治験分担医師による治癒確認日時

mITTを対象とした、治験責任（分担）医師による「単純疱疹の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4.9日、プラセボ群では6.0日であり、中央値の差（95%信頼区間）は-1.02日（-1.62～-0.42日）であった。プラセボ群に対する1000 mg b.i.d.群のハザード比（95%信頼区間）は1.32（1.07～1.63）であり、主要な解析結果と同様の結果であった（ $P = 0.008$ ）。

d) ITTを対象とした解析

ITTを対象に、主要な解析と同様の解析を行った。Aborted lesion症例は治癒として扱い、治癒までの時間には0を補完した。「単純疱疹の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3.6日、プラセボ群では4.4日であり、中央値の差（95%信頼区間）は-0.82日（-1.56～-0.07日）であった。ただし、Aborted lesion症例を仮想的に0時間で治癒するイベントとして解析したため、生存時間の中央値に関連する指標は臨床的に意味を持たない。プラセボ群に対する1000 mg b.i.d.群のハザード比（95%信頼区間）は1.21（1.02～1.44）であり（ $P = 0.032$ ）、主要な解析結果と同様の結果であった。

事後的に、ITTを対象とし、Aborted lesion症例は観察期間終了時（治験薬服用日から24日後）で打ち切りとした場合、又は治験薬服用後初回来院日（病変部位観察時）で治癒と判定した解析を実施した。Aborted lesion症例に対して、24日で打ち切りとみなした解析において、中央値の差（95%信頼区間）は-1.28日（-2.27～-0.29日）であったが、ハザード比（95%信頼区間）は1.13（0.92～1.39）であり、有意ではなかった（ $p=0.250$ ）。これは、各群約30%（1000mg b.i.d.群29.7%、プラセボ群29.9%）発生したAborted lesion症例を24日で打ち切りとして扱ったことが原因である。Kaplan-Meier曲線の形状は、主要な解析と類似しており、1000mg b.i.d.群は、プラセボ群と比較し、単純疱疹が治癒するまでの日数が短いことが分かる。したがって、本結果は主要評価項目を支持する結果であると考えられる。Aborted lesion症例に対して、治験薬服用後初回来院日とした解析において、プラセボ群に対する1000 mg b.i.d.群のハザード比（95%信頼区間）は1.21（1.02～1.44）であり（ $P = 0.033$ ）、主要な解析結果と同様の結果であった。（表 2.7.6.1-16、図 2.7.6.1-3）。

表 2.7.6.1-16 単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間 (ITT集団)

Aborted lesion症例の取り扱い	0日で治癒 <sup>*1</sup>				24日で打ち切り <sup>*2</sup>				治験薬服薬後初回来院の <sup>*2</sup> 病変部位観察日時で治癒			
	Famciclovir 1000 mg b.i.d		Placebo		Famciclovir 1000 mg b.i.d		Placebo		Famciclovir 1000 mg b.i.d		Placebo	
評価例数	263		268		263		268		263		268	
治癒例数	259		264		181		184		259		264	
打ち切り例数	4		4		82		84		4		4	
単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間 (日)												
25%	0		0		4		4.9		0.9		0.9	
50%	3.6		4.4		6		7.2		3.6		4.4	
95%信頼区間 下限 上限 [a]	3.1	4	3.8	4.9	5.4	6.7	6.5	8	3.1	4	3.8	4.9
95%信頼区間 下限 上限 [b]	3.1	4	3.8	5	5.3	6.6	6.5	8	3.1	4	3.8	5
75%	5.5		6.7		-		-		5.5		6.7	
群間の中央値の差												
点推定値	-0.82		-		-1.28		-		-0.82		-	
95%信頼区間 下限 上限	-1.56	-0.07	-		-2.27	-0.29	-		-1.56	-0.07	-	
ハザード比												
点推定値	1.21		-		1.13		-		1.21		-	
95%信頼区間 下限 上限	1.02	1.44	-		0.92	1.39	-		1.02	1.44	-	
p値	0.032		-		0.25		-		0.033		-	

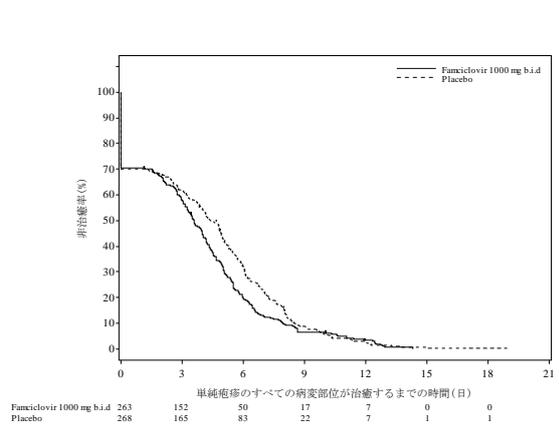
[a] Brookmeyer and Crowley methodに基づく中央値の信頼区間(SAS proc lifetest)

[b] 近似的な中央値の信頼区間

<sup>\*1</sup>: 5.3.5.1-1 表14-2-4-3-4から引用

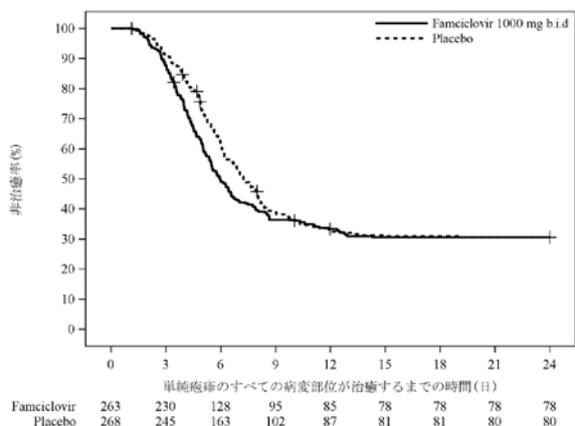
<sup>\*2</sup>: 承認審査時の追加解析より

図 2.7.6.1-3 単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間



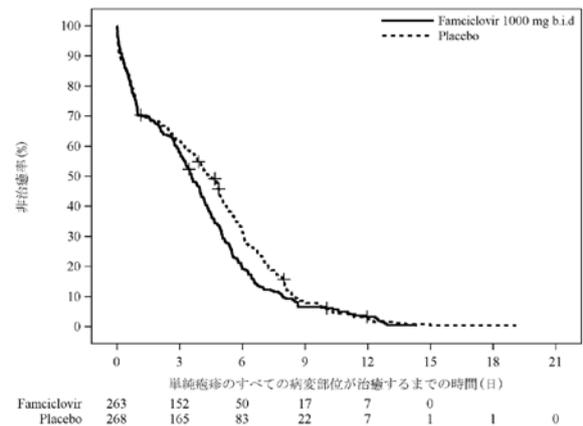
Aborted lesion症例は0日で治癒

5.3.5.1-1 図14-2-4-3-4から引用



Aborted lesion症例は24日で打ち切り

承認審査時の追加解析より



Aborted lesion症例は

治験薬服薬後初回来院日に治癒

承認審査時の追加解析より

## (2) 副次評価項目

## 1) 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を対象とした「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.群では3.3日、プラセボ群では3.8日であり、中央値の差 (95%信頼区間) は-0.46日 (-1.26~0.35日) であった (図 2.7.6.1-4及び表 2.7.6.1-17)。プラセボ群に対する1000 mg b.i.d.群のハザード比 (95%信頼区間) は1.36 (1.01~1.83) であり、プラセボ群と比較して1000 mg b.i.d.群ではウイルス消失が有意に早かった ( $P = 0.042$ )。

ITTを対象としたウイルス学的検査陽性例の割合は、1000 mg b.i.d.群で32.7% (86/263例)、プラセボ群で39.6% (106/268例) と低かった。

## 2) 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を対象とした「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.群では4.0日、プラセボ群では4.8日であり、中央値の差 (95%信頼区間) は-0.86日 (-1.39~-0.33日) であった (図 2.7.6.1-5及び表 2.7.6.1-18)。プラセボ群に対する1000 mg b.i.d.群のハザード比 (95%信頼区間) は1.35 (1.10~1.66) であり、プラセボ群と比較して1000 mg b.i.d.群では完全痂皮化が有意に早かった ( $P = 0.004$ )。

## 3) 単純疱疹に伴う疼痛が消失するまでの時間

ITTを対象とした疼痛有の被験者の割合は、1000 mg b.i.d.群で73.0% (192/263例)、プラセボ群で72.0% (193/268例) であり、両群で同程度であった。「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.群では2.2日、プラセボ群では3.2日であった。中央値の差 (95%信頼区間) は-1.02日 (-1.64~-0.40日) であり (図 2.7.6.1-6及び表 2.7.6.1-19)、95%信頼区間の上限は0未満であった。プラセボ群に対する1000 mg b.i.d.群のハザード比 (95%信頼区間) は1.20 (0.97~1.49) であり ( $P = 0.088$ )、5%水準で有意ではなかった。

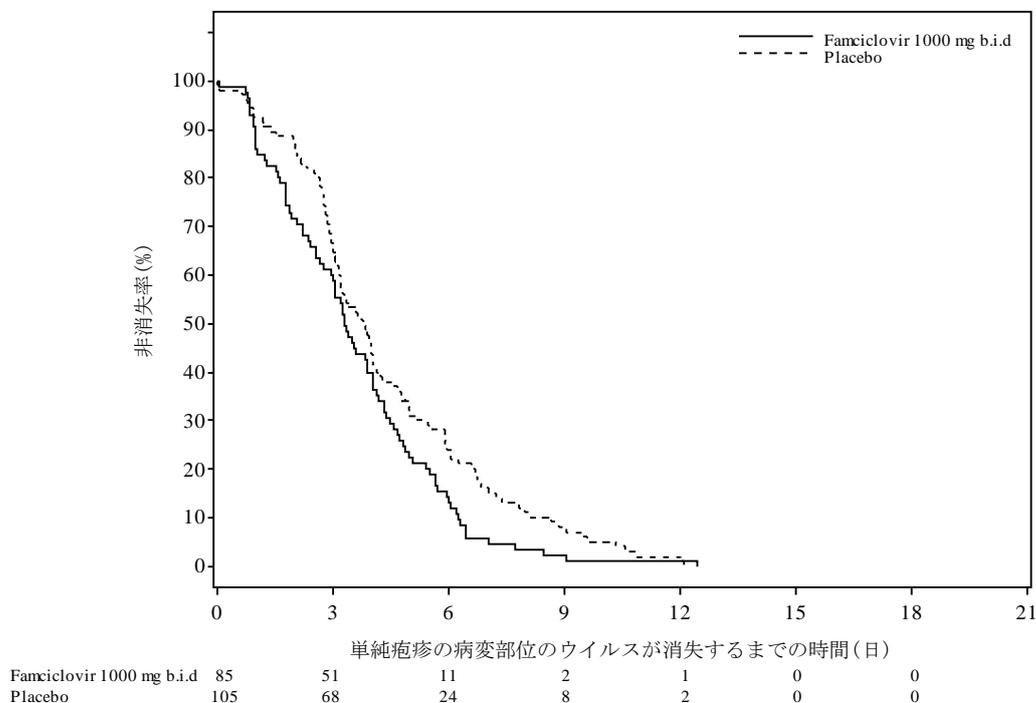
## 4) Aborted lesion症例の割合

ITTを対象とした「Aborted lesion症例の割合」(95%信頼区間) は、1000 mg b.i.d.群で29.7% (24.2%~35.6%) (78/263例)、プラセボ群で29.9% (24.4%~35.7%) (80/268例) であり、群間差はなかった ( $P = 0.959$ ) (表 2.7.6.1-20)。

## 5) 単純疱疹の前駆症状が消失するまでの時間

Aborted lesion症例を対象とした「単純疱疹の前駆症状が消失するまでの時間」の中央値は、1000 mg b.i.d.群では2.4日、プラセボ群では2.1日であり、中央値の差 (95%信頼区間) は0.33日 (-0.71~1.36日) であった (図 2.7.6.1-7及び表 2.7.6.1-21)。プラセボ群に対する1000 mg b.i.d.群のハザード比 (95%信頼区間) は0.86 (0.61~1.22) であり、群間差はなかった ( $P = 0.390$ )。

図 2.7.6.1-4 単純疱疹の病変部位のウイルスが消失するまでの時間 (Kaplan-Meier曲線図) (mITT、ウイルス学的検査陽性例)



5.3.5.1-1 図 11-2から引用

表 2.7.6.1-17 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要約と群間比較 (mITT、ウイルス学的検査陽性例)

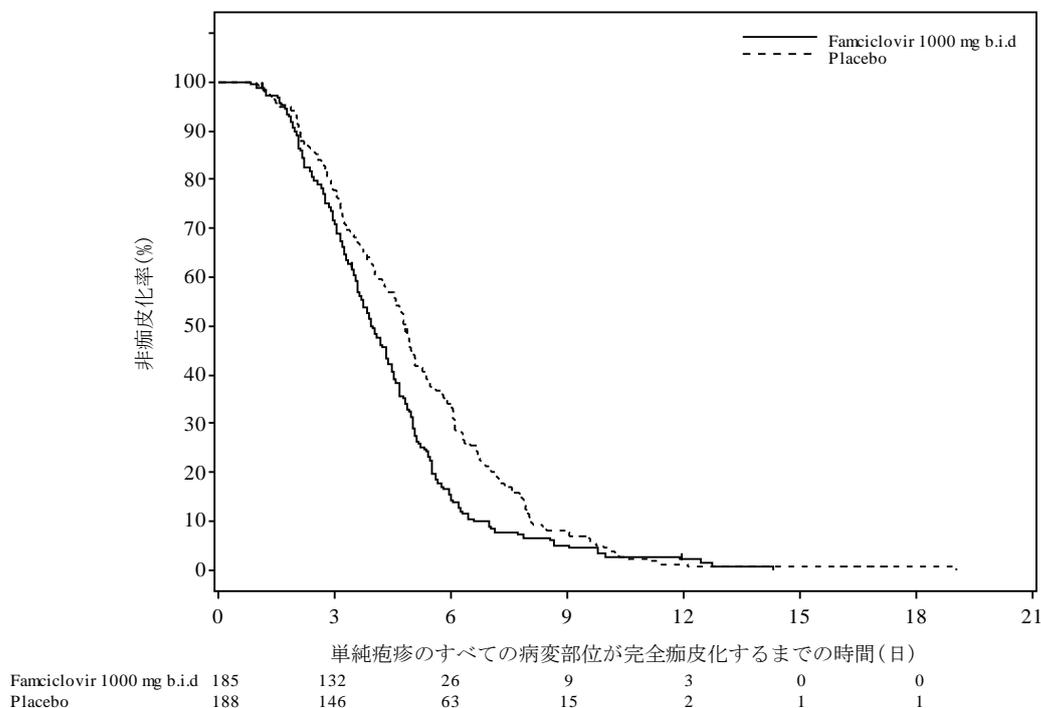
	Famciclovir 1000 mg b.i.d		Placebo	
評価例数	85		105	
ウイルス消失例数	85		103	
打ち切り例数	0		2	
単純疱疹の病変部位のウイルスが消失するまでの時間 (日)				
25%	1.8		2.8	
50%	3.3		3.8	
95%信頼区間	下限	上限*	3.1	4.1
75%	4.8		6.0	
群間の中央値の差				
点推定値	-0.46		-	
95%信頼区間	下限	上限	-	-
ハザード比				
点推定値	1.36		-	
95%信頼区間	下限	上限	-	-
p値**	0.042		-	

\* : Brookmeyer and Crowley methodに基づく中央値の信頼区間 (SAS proc lifetest)

\*\* : 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

5.3.5.1-1 表 11-7から引用

図 2.7.6.1-5 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 (Kaplan-Meier曲線図) (mITT)



5.3.5.1-1 図 11-3から引用

表 2.7.6.1-18 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要約と群間比較 (mITT)

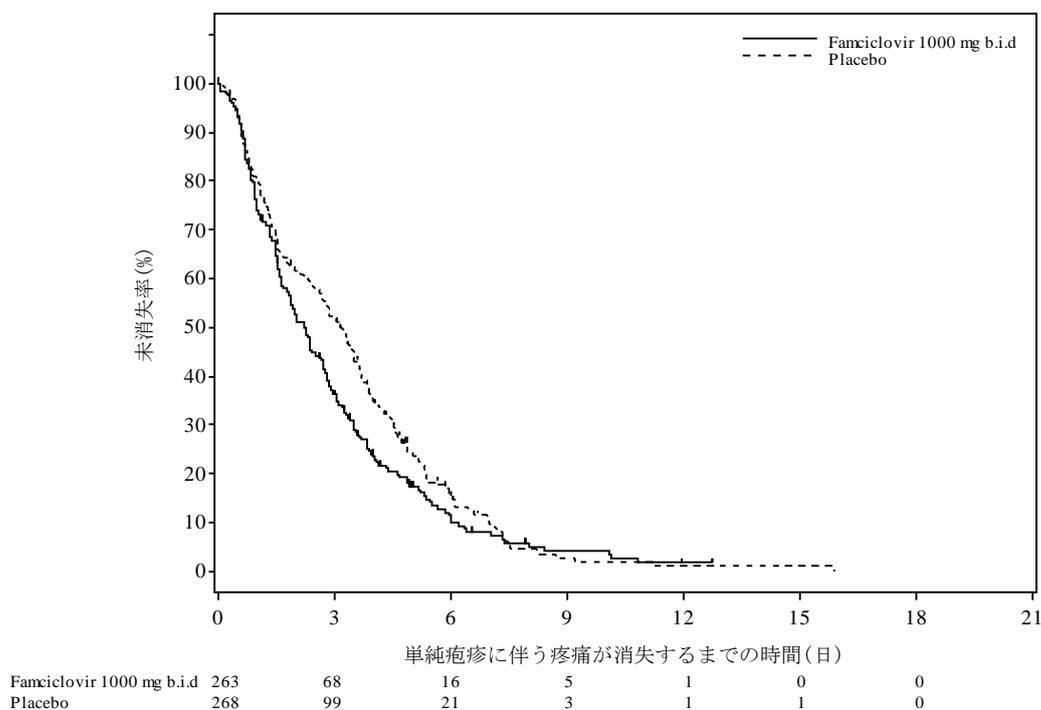
	Famciclovir 1000 mg b.i.d		Placebo	
評価例数	185		188	
完全痂皮化した例数	182		186	
打ち切り例数	3		2	
単純疱疹のすべての病変部位が完全痂皮化するまでの時間 (日)				
25%	2.9		3.1	
50%	4.0		4.8	
95%信頼区間	下限	上限*	4.3	5.1
75%	5.3		6.6	
群間の中央値の差				
点推定値	-0.86		-	
95%信頼区間	下限	上限	-	
ハザード比				
点推定値	1.35		-	
95%信頼区間	下限	上限	-	
p値**	0.004		-	

\* : Brookmeyer and Crowley methodに基づく中央値の信頼区間 (SAS proc lifetest)

\*\* : 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

5.3.5.1-1 表 11-8から引用

図 2.7.6.1-6 単純疱疹に伴う疼痛が消失するまでの時間 (Kaplan-Meier曲線図) (ITT)



5.3.5.1-1 図 11-4から引用

表 2.7.6.1-19 単純疱疹に伴う疼痛が消失するまでの時間の要約と群間比較 (ITT)

	Famiclovir 1000 mg b.i.d		Placebo	
評価例数	263		268	
疼痛が消失した例数	177		172	
打ち切り例数	86		96	
単純疱疹に伴う疼痛が消失するまでの時間 (日)				
25%	1.0		1.2	
50%	2.2		3.2	
95%信頼区間	下限	上限*	2.6	3.5
75%	3.9		4.9	
群間の中央値の差				
点推定値	-1.02		-	
95%信頼区間	下限	上限	-	
ハザード比	1.20		-	
点推定値	1.20		-	
95%信頼区間	下限	上限	-	
p値**	0.088		-	

疼痛なしの症例は打ち切りとし、打ち切り時間を0時間とした

\* : Brookmeyer and Crowley methodに基づく中央値の信頼区間 (SAS proc lifetest)

\*\* : 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

5.3.5.1-1 表 11-9から引用

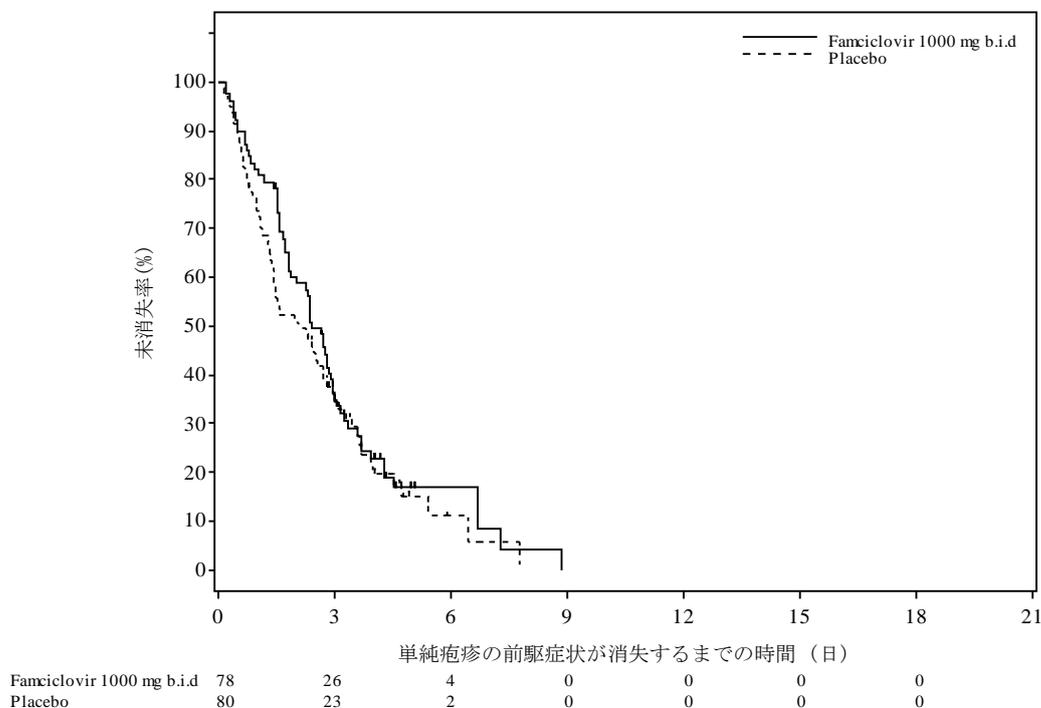
表 2.7.6.1-20 Aborted lesion症例の割合 (ITT)

	ITT例数	Aborted lesion症例		割合		M-H 調整リスク比		CMH* p値
		例数	割合(%)	95%信頼区間	推定値	95%信頼区間		
Famciclovir 1000 mg b.i.d	263	78	29.7	24.2-35.6	0.99	0.76-1.29	0.959	
Placebo	268	80	29.9	24.4-35.7				

\*Cochran-Mantel-Haenszel

5.3.5.1-1 表 11-10から引用

図 2.7.6.1-7 単純疱疹の前駆症状が消失するまでの時間 (Kaplan-Meier曲線図) (Aborted lesion症例)



5.3.5.1-1 図 11-5から引用

表 2.7.6.1-21 単純疱疹の前駆症状が消失するまでの時間の要約と群間比較 (Aborted lesion症例)

	Famiclovir 1000 mg b.i.d		Placebo	
評価例数	78		80	
前駆症状が消失した例数	65		64	
打ち切り例数	13		16	
単純疱疹の前駆症状が消失するまでの時間 (日)				
25%	1.5		1.0	
50%	2.4		2.1	
95%信頼区間 下限 上限*	1.8	2.9	1.4	2.7
75%	3.7		3.7	
群間の中央値の差				
点推定値	0.33		-	
95%信頼区間 下限 上限	-0.71	1.36	-	
ハザード比				
点推定値	0.86		-	
95%信頼区間 下限 上限	0.61	1.22	-	
p値**	0.390		-	

\* : Brookmeyer and Crowley methodに基づく中央値の信頼区間 (SAS proc lifetest)

\*\* : 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

5.3.5.1-1 表 11-11から引用

## (3) 部分集団の検討

## 1) 主要評価項目：単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間

mITTを対象に、病型、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、ウイルス学的検査に対して、部分集団解析を行った。

## a) 病型（再発型口唇ヘルペス/再発型性器ヘルペス）

病型別の群間の中央値の差（95%信頼区間）は、「再発型口唇ヘルペス」では-0.71日（-1.41～-0.02日）、「再発型性器ヘルペス」では-2.07日（-2.84～-1.30日）であった。1000 mg b.i.d.群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）（*P*値）は、「再発型口唇ヘルペス」では1.14（0.89～1.45）（*P* = 0.308）、「再発型性器ヘルペス」では1.93（1.30～2.86）（*P* = 0.001）であり、いずれの病型でも、プラセボ群と比較して1000 mg b.i.d.群は治癒までの日数を短縮した。

## b) 年齢（40歳以下/41歳以上）

年齢別の群間の中央値の差（95%信頼区間）は、「40歳以下」では-1.08日（-1.98～-0.17日）、「41歳以上」では-0.93日（-1.86～-0.01日）であった。1000 mg b.i.d.群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）（*P*値）は、年齢が「40歳以下」では1.22（0.92～1.62）（*P* = 0.161）、「41歳以上」では1.48（1.08～2.02）（*P* = 0.016）であり、年齢にかかわらず、プラセボ群と比較して1000 mg b.i.d.群は治癒までの日数を短縮した。

## c) 前駆症状発現から治験薬服薬までの時間（1時間以内/1時間超）

前駆症状発現から治験薬服薬までの時間別の群間の中央値の差（95%信頼区間）は、「1時間以内」では-0.40日（-1.47～0.67日）、「1時間超」では-1.18日（-1.93～-0.42日）であった。1000 mg b.i.d.群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）（*P*値）は、前駆症状発現から治験薬服薬までの時間が「1時間以内」では0.96（0.59～1.55）（*P* = 0.866）、「1時間超」では1.47（1.16～1.86）（*P* = 0.001）であり、集団で傾向が異なっていた。しかし、「1時間以内」の例数は少数であったため、本結果は偶然のばらつきの範囲内であったと考える。

## d) ウイルス学的検査（陽性/陰性）

ウイルス学的検査結果別の群間の中央値の差（95%信頼区間）は、「陽性」では-1.20日（-2.13～-0.27日）、「陰性」では-0.58日（-1.17～0.01日）であった。1000 mg b.i.d.群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）（*P*値）は、ウイルス学的検査が「陽性」では1.51（1.11～2.06）（*P* = 0.009）、「陰性」では1.15（0.85～1.54）（*P* = 0.364）であり、ウイルス学的検査の結果にかかわらず、プラセボ群と比較して1000 mg b.i.d.群は治癒までの日数を短縮した。

## 2) 副次評価項目：Aborted lesion症例の割合

病型別のAborted lesion症例の割合（95%信頼区間）は、再発型口唇ヘルペスでは1000 mg b.i.d.群で29.0%（22.5%～36.1%）（53/183例）、プラセボ群で30.0%（23.6%～37.1%）（57/190例）、再発型性器ヘルペスでは1000 mg b.i.d.群で31.3%（21.3%～42.6%）（25/80例）、プラセボ群で29.5%（19.7%～40.9%）（23/78例）であり、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（表 2.7.6.1-22）。

表 2.7.6.1-22 Aborted lesion症例の割合（部分集団の検討：病型）(ITT)

	ITT例数	Aborted lesion症例		割合		リスク比		$\chi^2$ p値
		例数	割合(%)	95%信頼区間	推定値	95%信頼区間		
再発型口唇ヘルペス								
Famciclovir 1000 mg b.i.d	183	53	29.0	22.5-36.1	0.97	0.71-1.32	0.826	
Placebo	190	57	30.0	23.6-37.1				
再発型性器ヘルペス								
Famciclovir 1000 mg b.i.d	80	25	31.3	21.3-42.6	1.06	0.66-1.70	0.810	
Placebo	78	23	29.5	19.7-40.9				

5.3.5.1-1 表 11-12から引用

2.7.6.1.2.4 安全性

(1) 治験薬の曝露状況

ITTを対象に投与群及び病型別の治験薬の投与間隔の要約統計量を表 2.7.6.1-23に示した。

ITTのうち、1000 mg b.i.d.群の1例（再発型性器ヘルペス）を除く530例は、規定回数の2回、治験薬を服薬した。

すべての被験者が、前駆症状発現から6時間以内に初回治験薬を服用した。また、初回治験薬投与から2回目の治験薬投与までの時間が6時間以上18時間以内でなかった被験者は、プラセボ群の1例（再発型口唇ヘルペス、18時間超）のみであった。治験薬服用の遵守状況は良好であった。

前駆症状発現から初回治験薬投与までの時間の平均は、再発型口唇ヘルペスでは1000 mg b.i.d.群で2.62時間、プラセボ群で2.70時間、再発型性器ヘルペスでは1000 mg b.i.d.群で3.24時間、プラセボ群で3.09時間であった。また、初回治験薬投与から2回目の治験薬投与までの時間の平均は、再発型口唇ヘルペスでは1000 mg b.i.d.群で11.20時間、プラセボ群で11.47時間、再発型性器ヘルペスでは1000 mg b.i.d.群で10.83時間、プラセボ群で10.75時間であった。前駆症状発現から初回治験薬投与までの時間及び治験薬の投与間隔は、投与群間で差はみられなかった。

安全性解析対象集団531例の内訳は、1000 mg b.i.d.群：263例、プラセボ群：268例であった。薬剤の取り違えは発生せず、割り当てられた薬剤群と実際に使用した薬剤群は一致していたことから、安全性解析対象集団は、ITTと同じ集団であった。

表 2.7.6.1-23 投与群及び病型別の治験薬の投与間隔の要約統計量（連続データ）(ITT)

評価時期		再発型口唇ヘルペス		再発型性器ヘルペス		全体	
		Famciclovir 1000 mg b.i.d	Placebo	Famciclovir 1000 mg b.i.d	Placebo	Famciclovir 1000 mg b.i.d	Placebo
ITT	例数	183	190	80	78	263	268
前駆症状発現から初回 治験薬投与までの時間 (時間)	例数	183	190	80	78	263	268
	平均	2.62	2.70	3.24	3.09	2.81	2.81
	標準偏差	1.69	1.74	1.67	1.88	1.71	1.79
	最小値	0	0	0.1	0.2	0	0
	中央値	2.33	2.58	3.54	3.05	2.67	2.75
	最大値	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
初回治験薬投与から2回 目の治験薬投与までの 時間 (時間)	例数	183	190	79	78	262	268
	平均	11.20	11.47	10.83	10.75	11.09	11.26
	標準偏差	2.18	2.49	2.43	2.31	2.26	2.46
	最小値	6.0	6.0	6.0	6.1	6.0	6.0
	中央値	11.88	12.00	11.75	11.42	11.84	11.92
	最大値	17.5	22.7	17.6	16.2	17.6	22.7

5.3.5.1-1 表 11-5から引用

(2) 有害事象

1) 全有害事象

有害事象の治験薬との因果関係の判定は、「否定できる」、「否定できない」の2分類とした。有害事象の発現状況を表 2.7.6.1-24に、SOC、PTごとの有害事象の集計を表 2.7.6.1-25に示した。

治験薬との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)であり、重症度はすべて軽度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、1000 mg b.i.d.群で5.3% (14/263例)、プラセボ群で1.5% (4/268例)の被験者に認められ、1000 mg b.i.d.群での発現割合がやや高かった。重篤な有害事象は発現しなかった。重要な有害事象は、1000 mg b.i.d.群で1例発現した。

表 2.7.6.1-24 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			
	Famciclovir 1000 mg b.i.d		Placebo		Famciclovir 1000 mg b.i.d		Placebo	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
安全性解析対象集団	263	-	268	-	263	-	268	-
有害事象発現	50	19.0	31	11.6	14	5.3	4	1.5
軽度	50	19.0	31	11.6	14	5.3	4	1.5
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
重要な有害事象	1	0.4	0	0	1	0.4	0	0

5.3.5.1-1 表 12-1から引用

表 2.7.6.1-25 SOC、PTごとの有害事象の集計（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.19.0

[SOC] PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	Famciclovir 1000 mg b.i.d		Placebo		Famciclovir 1000 mg b.i.d		Placebo	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
安全性解析対象集団	263	-	268	-	263	-	268	-
有害事象発現	50	19.0	31	11.6	14	5.3	4	1.5
[心臓障害]	1	0.4	0		1	0.4	0	
動悸	1	0.4	0		1	0.4	0	
[胃腸障害]	8	3.0	6	2.2	3	1.1	1	0.4
上腹部痛	0		2	0.7	0		0	
口唇炎	2	0.8	2	0.7	0		0	
便秘	1	0.4	1	0.4	1	0.4	1	0.4
下痢	2	0.8	0		2	0.8	0	
口内炎	2	0.8	1	0.4	0		0	
口唇出血	1	0.4	0		0		0	
[一般・全身障害および投与部位の状態]	2	0.8	0		1	0.4	0	
異常感	1	0.4	0		0		0	
口渇	1	0.4	0		1	0.4	0	
[感染症および寄生虫症]	23	8.7	10	3.7	0		0	
口角口唇炎	1	0.4	0		0		0	
膀胱炎	1	0.4	1	0.4	0		0	
毛包炎	4	1.5	0		0		0	
単純ヘルペス	0		1	0.4	0		0	
膿痂疹	0		1	0.4	0		0	
感染	1	0.4	0		0		0	
ムンプス	1	0.4	0		0		0	
鼻咽頭炎	8	3.0	3	1.1	0		0	
爪囲炎	1	0.4	0		0		0	
外陰部腔カンジダ症	3	1.1	2	0.7	0		0	
カポジ水痘様発疹	0		1	0.4	0		0	
口腔ヘルペス	1	0.4	0		0		0	
陰部単純ヘルペス	0		1	0.4	0		0	
鼻ヘルペス	2	0.8	0		0		0	
[傷害、中毒および処置合併症]	4	1.5	2	0.7	0		0	
咬刺傷	1	0.4	0		0		0	
裂傷	0		1	0.4	0		0	
外陰裂傷	2	0.8	0		0		0	
口腔内損傷	1	0.4	0		0		0	
皮膚創傷	0		1	0.4	0		0	

5.3.5.1-1 表 12-2から引用

表 2.7.6.1-25 SOC、PTごとの有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver.19.0

[SOC] PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	Famciclovir 1000 mg b.i.d		Placebo		Famciclovir 1000 mg b.i.d		Placebo	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
安全性解析対象集団	263	-	268	-	263	-	268	-
有害事象発現	50	19.0	31	11.6	14	5.3	4	1.5
[臨床検査]	10	3.8	10	3.7	5	1.9	3	1.1
血中ビリルビン増加	1	0.4	0		1	0.4	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	
血中クレアチニン増加	1	0.4	0		1	0.4	0	
腎クレアチニン・クリアランス減少	2	0.8	0		2	0.8	0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	0.4	0		0	
尿中ブドウ糖陽性	1	0.4	1	0.4	0		1	0.4
尿中血陽性	1	0.4	4	1.5	0		1	0.4
好中球数増加	0		1	0.4	0		1	0.4
白血球数増加	2	0.8	2	0.7	1	0.4	1	0.4
尿中蛋白陽性	1	0.4	0		1	0.4	0	
[筋骨格系および結合組織障害]	0		1	0.4	0		0	
背部痛	0		1	0.4	0		0	
[神経系障害]	7	2.7	0		5	1.9	0	
浮動性めまい	2	0.8	0		2	0.8	0	
頭痛	4	1.5	0		2	0.8	0	
傾眠	3	1.1	0		3	1.1	0	
[腎および尿路障害]	1	0.4	0		0		0	
腎結石症	1	0.4	0		0		0	
[生殖系および乳房障害]	0		2	0.7	0		0	
不正子宮出血	0		1	0.4	0		0	
陰部そう痒症	0		1	0.4	0		0	
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2	0.8	0		0		0	
鼻漏	1	0.4	0		0		0	
口腔咽頭痛	1	0.4	0		0		0	
[皮膚および皮下組織障害]	5	1.9	4	1.5	0		0	
ざ瘡	1	0.4	1	0.4	0		0	
皮膚乾燥	1	0.4	1	0.4	0		0	
湿疹	3	1.1	1	0.4	0		0	
皮脂欠乏性湿疹	0		1	0.4	0		0	
皮脂欠乏症	1	0.4	0		0		0	

5.3.5.1-1 表 12-2から引用

2) 比較的良好にみられる有害事象

本治験では、いずれかの投与群で発現割合が1%以上の有害事象を比較的良好にみられる有害事象とした。比較的良好にみられる有害事象を投与群別に表 2.7.6.1-26に示した。

比較的良好にみられる因果関係を問わない有害事象の発現割合は、1000 mg b.i.d.群では鼻咽喉頭炎が3.0% (8/263例)、毛包炎、頭痛がそれぞれ1.5% (4/263例)、外陰部腫カンジダ

症、傾眠、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、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。この内、因果関係が否定できない有害事象として、1000 mg b.i.d.群で傾眠が1.1% (3/263例)、頭痛が0.8% (2/263例)、プラセボ群で尿中血陽性が0.4% (1/268例) で認められた。

表 2.7.6.1-26 比較的頻度の高い有害事象 (いずれかの群で発現率1%以上) (安全性解析対象集団)

		MedDRA/J Ver.19.0							
[いずれかの投与群でPTの発現率が1%以上]		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
[SOC]	PT	Famciclovir 1000 mg b.i.d		Placebo		Famciclovir 1000 mg b.i.d		Placebo	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
安全性解析対象集団									
[感染症および寄生虫症]									
	毛包炎	4	1.5	0		0		0	
	鼻咽頭炎	8	3.0	3	1.1	0		0	
	外陰部腔カンジダ症	3	1.1	2	0.7	0		0	
[臨床検査]									
	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
[神経系障害]									
	頭痛	4	1.5	0		2	0.8	0	
	傾眠	3	1.1	0		3	1.1	0	
[皮膚および皮下組織障害]									
	湿疹	3	1.1	1	0.4	0		0	

5.3.5.1-1 表 12-3から引用

### 3) 有害事象の分析

#### a) 重症度

有害事象の重症度は、すべて軽度であった。

#### b) 背景因子別の有害事象の発現状況

病型、年齢、性別、体重及び腎機能の背景因子別の有害事象発現状況を確認した。

「再発型口唇ヘルペス」及び「再発型性器ヘルペス」の治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現割合は、1000 mg b.i.d.群ではそれぞれ16.4% (30/183例) 及び25.0% (20/80例) であり、プラセボ群ではそれぞれ10.0% (19/190例) 及び15.4% (12/78例) であった。この内、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、1000 mg b.i.d.群ではそれぞれ4.9% (9/183例) 及び6.3% (5/80例) であり、プラセボ群ではそれぞれ1.6% (3/190例) 及び1.3% (1/78例) の被験者に認められ、いずれの病型でも、1000 mg b.i.d.群の方が発現割合はやや高かった。因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、病型間の差は認められなかった。

「男性」及び「女性」の治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現割合は、1000 mg b.i.d.群ではそれぞれ12.6% (11/87例) 及び22.2% (39/176例)、プラセボ群ではそれぞれ8.7% (9/103例) 及び13.3% (22/165例) であった。この内、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、1000 mg b.i.d.群ではそれぞれ1.1% (1/87例) 及び7.4%

(13/176例)、プラセボ群ではそれぞれ1.0% (1/103例) 及び1.8% (3/165例) と、男性と比較して女性の有害事象の発現割合が高かった。

体重については、体重の軽重によって発現割合が一定の傾向を示すことはなかった。

また、年齢については「65歳以上」の例数が少なく、腎機能についてはCcrが「60 mL/min未満」の例数が少なく、水準間の比較はできなかった。

(3) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1) 死亡

死亡例は認められなかった。

2) その他の重篤な有害事象

安全性解析対象集団では、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬投与前に発現した重篤な有害事象は、8例（手骨折、下肢骨折、乳癌、アナフィラキシー反応、子宮内膜増殖症、急性腎盂腎炎、大腸ポリープ及び前立腺癌がそれぞれ1例）の被験者に認められた（表 2.7.6.1-27）。いずれも治験薬投与前に発現したものであり、治験責任（分担）医師及び治験依頼者共に治験薬との因果関係は否定できると判断した。

表 2.7.6.1-27 治験薬投与前に発現したその他の重篤な有害事象

被験者識別コード	性別	年齢(歳)	有害事象	因果関係	重症度	重篤/非重篤	転帰
■-■-■	女性	■	手骨折*	否定できる	軽度	重篤	軽快
■-■-■	男性	■	下肢骨折**	否定できる	—	重篤	軽快
■-■-■	女性	■	乳癌**	否定できる	軽度	重篤	未回復
■-■-■	女性	■	アナフィラキシー反応**	否定できる	中等度	重篤	回復
■-■-■	女性	■	子宮内膜増殖症**	否定できる	高度	重篤	軽快
■-■-■	女性	■	急性腎盂腎炎**	否定できる	高度	重篤	回復
■-■-■	女性	■	大腸ポリープ*	否定できる	中等度	重篤	回復
■-■-■	男性	■	前立腺癌**	否定できる	軽度	重篤	未回復

\* : MedDRA/J Ver 19.0、\*\* : MedDRA/J Ver 19.1

5.3.5.1-1 表 12-4から引用

3) 他の重要な有害事象

本治験では、「初回治験薬を服薬後に発現し、2回目の治験薬を服薬すべきでないと治験責任（分担）医師に判断された有害事象」及び「治験薬服薬後に発現した横紋筋融解症」を重要な有害事象と定義した。横紋筋融解症は、外国のFamciclovir錠の添付文書では記載されていないものの、国内の添付文書では「重大な副作用」に記載されているため、注意深くモニタリングをするために注目すべき有害事象として設定した。

重要な有害事象を表 2.7.6.1-28に示した。初回治験薬を服薬後に発現し、2回目の治験薬を服薬すべきでないと治験責任（分担）医師に判断された有害事象は、1000 mg b.i.d.群で動悸が1例認められた。治験薬服薬後に、横紋筋融解症は認められなかった。

表 2.7.6.1-28 重要な有害事象（安全性解析対象集団）

投与群	被験者識別 コード	病型	性別	年齢 (歳)	有害事象 <sup>a</sup>	発現日 <sup>b</sup>	持続 期間 <sup>c</sup>	因果関係	重症度	重篤/ 非重篤	処置	治療 転帰
Famciclovir 1000 mg b.i.d	■-■-■	再発型 性器ヘルペス	女性	■	動悸	1	1	否定 できない	軽度	非重篤	投与 中止	なし回復

a : MedDRA/J Ver 19.0

b : 治験薬投与開始日を1日目として算出（日目）

c : 発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日目）

5.3.5.1-1 表 12-5から引用

#### (4) 臨床検査値の評価

臨床検査値では、治験薬投与前と比較して治験薬投与後に大きく変動した項目は認められず、個々の被験者でも、多数の被験者で同一方向に大きく変動した項目は認められなかったため、治験薬によるこれらへの影響はないと考えた。

#### 2.7.6.1.2.5 結論

本治験の結果より、主要評価項目で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。また、副次評価項目の結果は、主要評価項目の結果を支持するものであり、再発型単純疱疹に対する本剤の早期短期治療の有効性が確認された。安全性の面では、発生した有害事象はいずれも軽度であり、本剤の投与で臨床上問題となるような有害事象は認められなかった。

2.7.6.2 再発型口唇ヘルペス患者を対象としたFamciclovirの第IIIb相試験（プラセボ対照試験）／  
FAM810A 2403（添付資料5.3.5.1-2）

2.7.6.2.1 試験方法の概要

試験課題：A randomized, multicenter, double-blinded controlled study to compare the effectiveness of a single dose (1500 mg) of famciclovir, one day (750 mg q12) of famciclovir and placebo in patient-initiated episodic treatment of recurrent herpes labialis

試験責任医師： ████████ 他、計41名

試験実施施設：米国、カナダ、オーストラリアにある計41の施設

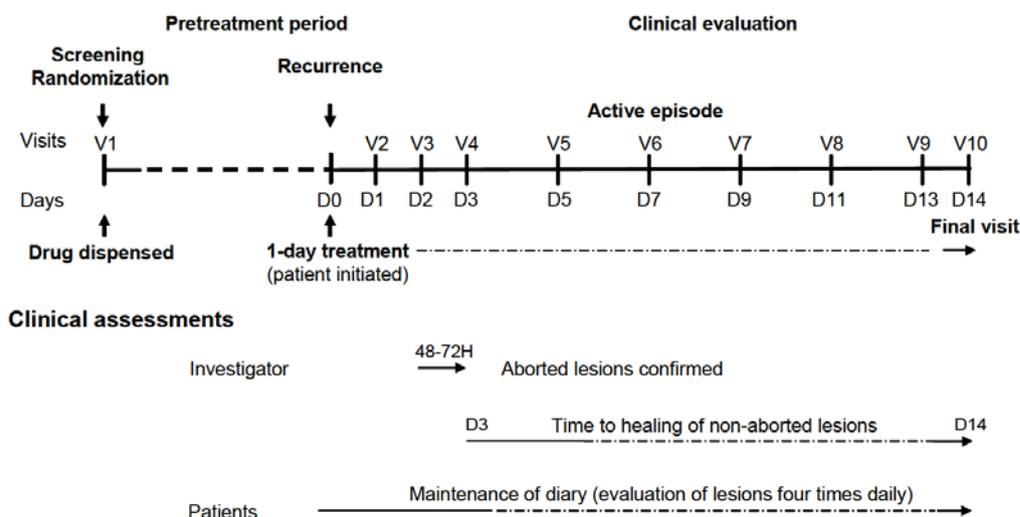
試験実施期間：2003年10月██日～2005年1月██日

開発フェーズ：第IIIb相

目的：再発型口唇ヘルペス患者を対象に、PITの二つの投与法（発症早期にFamciclovirを1回1500 mg1日1回投与及び1回750 mg1日2回投与）の有効性、安全性及び忍容性をプラセボ対照と比較評価した。

試験のデザイン：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

Study Periods



5.3.5.1-2 Figure 3-1から引用

対象（診断及び主要な組入基準）：

(1) 主要な選択基準

- 1) 18歳以上の再発型口唇ヘルペス患者
- 2) 直近12カ月に口唇ヘルペスを3回以上再発し、その50%以上で前駆症状及び水疱・膿疱が認められた患者
- 3) 他の重篤な病歴がなく、腎機能及び肝機能が正常である患者
- 4) 妊娠可能な女性の場合、スクリーニングの妊娠検査（尿）が陰性であり、試験期間中に適切な方法で避妊する意思のある患者

(2) 主要な除外基準

- 1) 過去にヘルペスワクチンを接種した患者

- 2) スクリーニング前30日以内に顔面、顔面の周囲又は全身性の免疫抑制薬を使用した患者
- 3) 免疫抑制が認められる患者
- 4) 薬物依存又はアルコール依存の既往がある患者
- 5) 重要な皮膚疾患が認められる患者
- 6) アシクロビル、ペンシクロビル、Famciclovir又は他の核酸類似体制剤に対するアレルギー又は過敏症を有する患者
- 7) 直近4週間以内に治験薬（他の治験を含む）を使用した患者

目標症例数：ランダム化例数として1400例、治癒症例として400例

- Famciclovir 1500 mg1日1回投与群（1500 mg q.d.群）：治癒症例として133例
- Famciclovir 750 mg1日2回投与群（750 mg b.i.d.群）：治癒症例として133例
- プラセボ投与群（プラセボ群）：治癒症例として133例

治験薬：Famciclovir 250 mgカプセル（Famciclovir 125 mg錠を2錠封入、製造番号：10123.01）、プラセボカプセル（製造番号：AEUS/2003-0055）

投与方法：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。

	Famciclovir 1500 mg q.d.	Famciclovir 750 mg b.i.d.	Placebo
初回投与時	Famciclovir 250 mgカプセル×6	Famciclovir 250 mgカプセル×3 プラセボカプセル×3	プラセボカプセル×6
初回投与の12時間後	プラセボカプセル×3	Famciclovir 250 mgカプセル×3	プラセボカプセル×3

調査・観察項目：表 2.7.6.2-1のスケジュールに従い、調査・観察した。

評価基準：

用語	定義
Aborted lesion	丘疹より進行しなかった病変部位
Aborted lesion症例	治験期間を通してすべての病変部位がAborted lesionであると治験責任医師又は治験分担医師に判断された被験者
治癒	病変部位から痂皮が消失した状態（紅斑が残存している場合もある）* *：患者日誌を確認した上で医師によって判断される

(1) 有効性の評価

1) 主要評価項目

口唇ヘルペスの原発病変部位（Aborted lesionを除く）が治癒するまでの時間（投与開始から痂皮が消失するまでの時間）

2) 副次評価項目

- a) 口唇ヘルペスの原発病変部位（Aborted lesionを含む）が治癒するまでの時間（Aborted lesion症例の治癒までの時間は0として取り扱う）
- b) 口唇ヘルペスのすべての病変部位（原発巣、二次巣、Aborted lesion）が治癒するまでの時間（Aborted lesion症例の治癒までの時間は0として取り扱う）
- c) 口唇ヘルペスのすべての病変部位が正常皮膚に回復する（紅斑も消失）までの時間
- d) Aborted lesion症例の割合
- e) 圧痛又は疼痛が認められた被験者の割合
- f) 圧痛又は疼痛が消失するまでの時間

(2) 安全性の評価  
有害事象

**解析方法：**有効性の主要評価項目及び他の生存時間解析は、Kaplan-Meier推定法によりデータを要約し、投与群及び医療機関を説明変数としたCox比例ハザード回帰分析を用いて群間比較を行った。タイデータの処理はEfron法で行った。また、投与群ごとに中央値及びその95%信頼区間を算出した。主要な解析の多重性は、Hochbergの修正Bonferroni法を用いて調整した。2値データは、医療機関を層化因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定を用い、割合の群間比較を行った。有害事象は、投与群別に、MedDRA（Ver.7.1）のSOC及びPTで定義された事象別に要約した。

表 2.7.6.2-1 スケジュール

Protocol events	Recruitment period	Treatment and evaluation period				
	screening/ randomization Visit 1	Day 1 Visit 2	Day 2 Visit 3	Day 3 Visit 4	Every other day until lesion healing <sup>f</sup>	End of Study Visit (lesion healing) <sup>f</sup>
Informed consent	X					
Inclusion/exclusion criteria	X					
Medical history	X					
Brief physical exam	X	X				
Pregnancy test <sup>a</sup>	X	X				
Dispense study drug	X					
Drug treatment		X				
Return unused study medication			X			
Diary review <sup>b</sup>		X	X	X	X	X
Dosing compliance assessment		X	X			
Lesion assessments <sup>c</sup>		X	X	X	X	X
Lesion viral cultures <sup>d</sup>		X	X	X		
AE and SAE assessments <sup>e</sup>		X	X	X	X	X
Concomitant medication assessment	X	X	X	X	X	X

<sup>a</sup>Pregnancy test was performed when applicable before patient initiated therapy.

<sup>b</sup>Patient diary. Patient made assessments of the lesion stage, tenderness or pain 4 times daily: (wake-up, lunch, dinner, bedtime).

<sup>c</sup>When a lesion appeared, visits occurred daily until Day 3, then every other day until the lesions healed.

<sup>d</sup>Viral cultures were performed at the first visit where the primary lesion complex is in the vesicle or ulcer stage (Cultures to be taken only once in either vesicle or ulcer stages).

<sup>e</sup>Serious Adverse Events had to be reported on a separate form and reported to Novartis within 24 hours.

<sup>f</sup>Patient visits terminated no later than on Day 14.

5.3.5.1-2 Table 3-2から引用

2.7.6.2.2 結果

2.7.6.2.2.1 有効性

ランダム化された1376例の内675例が治験薬を投与する前に治験を中止した。治験薬を服用したITTは701例（1500 mg q.d.群：227例、750 mg b.i.d.群：220例、プラセボ群：254例）、ITTからAborted lesion症例を除いたmITTは477例（1500 mg q.d.群：152例、750 mg b.i.d.群：157例、プラセボ群：168例）であった。

(1) 主要評価項目

主要評価項目であるmITTでの「口唇ヘルペスの原発病変部位（Aborted lesionを除く）が治癒するまでの時間」の中央値は1500 mg q.d.群では4.4日、750 mg b.i.d.群では4.0日、プラセボ群では6.2日であり、プラセボ群と比較して1500 mg q.d.群では1.8日、750 mg b.i.d.群では2.2日短かった（表 2.7.6.2-2）。プラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は、1500 mg q.d.群では1.64（1.26～2.14）、750 mg b.i.d.群では2.05（1.58～2.66）であり、どちらの投与方法でもプラセボ群に対する優越性が検証された（どちらも $P < 0.001$ 、Cox比例ハザード回帰分析）。PPSでも、同様の結果が認められた。

表 2.7.6.2-2 口唇ヘルペスの原発病変部位（Aborted lesionを除く）が治癒するまでの時間 (mITT)

評価項目	統計量	Famciclovir	Famciclovir	Placebo
		1500 mg q.d. (152例)	750 mg b.i.d. (157例)	
	中央値 (95%信頼区間*)	4.4 (3.9～5.0)	4.0 (3.8～4.8)	6.2 (5.7～7.0)
口唇ヘルペスの原発病変部位（Aborted lesionを除く）が治癒するまでの時間 (日)	中央値の差 (95%信頼区間**)	-1.8 (-2.7～-0.9)	-2.2 (-3.1～-1.3)	—
	ハザード比 (95%信頼区間)	1.64 (1.26～2.14)	2.05 (1.58～2.66)	—
	プラセボ群に対するP値	< 0.001	< 0.001	—

\*：SAS lifetest procedureで出力される中央値の95%信頼区間（Brookmeyer and Crowley method）

\*\*：近似的な中央値の信頼区間から算出

5.3.5.1-2 Table 9.1-1から引用、一部改変

(2) 副次評価項目

1) 口唇ヘルペスの原発病変部位が治癒するまでの時間

ITTでの「口唇ヘルペスの原発病変部位が治癒するまでの時間」（Aborted lesion症例の治癒までの時間は0として取り扱う）の中央値は1500 mg q.d.群では2.8日、750 mg b.i.d.群では2.9日、プラセボ群では4.0日であり、プラセボ群と比較して1500 mg q.d.群では1.2日、750 mg b.i.d.群では1.1日短かった。プラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は、1500 mg q.d.群では1.31（1.07～1.60）、750 mg b.i.d.群では1.39（1.13～1.70）であり、どちらの投与方法でもプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた（ $P = 0.009$ 及び $P = 0.001$ 、Cox比例ハザード回帰分析）。

2) 口唇ヘルペスのすべての病変部位が治癒するまでの時間

ITTでの「口唇ヘルペスのすべての病変部位が治癒するまでの時間」（Aborted lesion症例の治癒までの時間は0として取り扱う）の中央値は1500 mg q.d.群では2.9日、750 mg b.i.d.群では3.0日、プラセボ群では4.2日であり、プラセボ群と比較して1500 mg q.d.群では1.4

日、750 mg b.i.d.群では1.2日短かった。プラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は、1500 mg q.d.群では1.34（1.09～1.64）、750 mg b.i.d.群では1.39（1.14～1.70）であり、どちらの投与方法でもプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた（ $P = 0.005$ 及び $P = 0.001$ 、Cox比例ハザード回帰分析）。

3) 口唇ヘルペスのすべての病変部位が正常皮膚に回復する（紅斑も消失）までの時間

ITTでの「口唇ヘルペスのすべての病変部位が正常皮膚に回復する（紅斑も消失）までの時間」の中央値は1500 mg q.d.群では4.5日、750 mg b.i.d.群では5.7日、プラセボ群では7.0日であり、プラセボ群と比較して1500 mg q.d.群では2.5日、750 mg b.i.d.群では1.3日短かった。プラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は、1500 mg q.d.群では1.50（1.18～1.90）、750 mg b.i.d.群では1.26（0.98～1.62）であり、プラセボ群に対して統計学的に有意な差が1500 mg q.d.群では認められたが、750 mg b.i.d.群では認められなかった（ $P < 0.001$ 及び $P = 0.067$ 、Cox比例ハザード回帰分析）。なお、紅斑が発現しなかった症例の正常皮膚に回復するまでの時間は0日として取り扱った。

4) Aborted lesion症例の割合

ITTでの「Aborted lesion症例の割合」は、いずれの群間にも統計学的に有意な違いは認められなかった（Cochran-Mantel-Haenszel検定）。

5) 圧痛又は疼痛が認められた被験者の割合

ITTでの「圧痛又は疼痛が認められた被験者の割合」は、いずれの群間にも統計学的に有意な違いは認められなかった（Cochran-Mantel-Haenszel検定）。

6) 圧痛又は疼痛が消失するまでの時間

ITTでの「圧痛又は疼痛が消失するまでの時間」の中央値は1500 mg q.d.群では1.7日、750 mg b.i.d.群では2.1日、プラセボ群では2.9日であり、プラセボ群と比較して1500 mg q.d.群では1.2日、750 mg b.i.d.群では0.9日短かった。プラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は、1500 mg q.d.群では1.56（1.25～1.94）、750 mg b.i.d.群では1.25（1.00～1.56）であり、プラセボ群に対して統計学的に有意な差が1500 mg q.d.群では認められたが、750 mg b.i.d.群では認められなかった（ $P < 0.001$ 及び $P = 0.054$ 、Cox比例ハザード回帰分析）。

有効性のいずれの評価項目でも、1500 mg q.d.群と750 mg b.i.d.群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

#### 2.7.6.2.2.2 安全性

有害事象の治験薬との因果関係の判定は、「否定できる」、「否定できない」の2分類とした。

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。この内、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、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。

SOC、PTごとの有害事象の集計を表 2.7.6.2-3に示した。本治験で最も発現割合が高かった有害事象はHeadache（頭痛）であり、1500 mg q.d.群で9.7%（22/227例）、750 mg b.i.d.群で7.3%（16/220例）、プラセボ群で6.7%（17/254例）に認められた。

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。1500 mg q.d.群の1例（被験

者番号：■■■■■■■■■■) で治験終了3日後にRoad traffic accident (交通事故、医師記載名 : Car accident) に遭遇し、同日に死亡した。Road traffic accidentの治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、1500 mg q.d.群で軽度のUrticaria (蕁麻疹) が1例に認められた。Urticaria (蕁麻疹) は、治験薬の初回服用10分後に発現し、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。治療が必要となった有害事象 (表 2.7.6.2-4) の発現割合は、1500 mg q.d.群で11.9% (27/227例)、750 mg b.i.d.群で11.4% (25/220例)、プラセボ群で9.4% (24/254例) であった。治療が必要となったHeadache (頭痛) の発現割合は1500 mg q.d.群で5.3% (12/227例)、750 mg b.i.d.群で3.6% (8/220例)、プラセボ群で3.9% (10/254例) であり、この内、因果関係が否定できないHeadache (頭痛) は1500 mg q.d.群で1.3% (3/227例)、750 mg b.i.d.群で2.3% (5/220例)、プラセボ群で1.6% (4/254例) に認められた。

#### 2.7.6.2.2.3 結論

- 主要評価項目である口唇ヘルペスの原発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Famciclovir 1500 mg q.d.群及び750 mg b.i.d.群で統計学的に有意に短縮した。
- 口唇ヘルペスのすべての病変部位が治癒するまでの時間は、プラセボ群と比較してFamciclovir 1500 mg q.d.群及び750 mg b.i.d.群で統計学的に有意に短縮した。
- 口唇ヘルペスの原発病変部位が治癒するまでの時間及びすべての病変部位が治癒するまでの時間は、Famciclovir 1500 mg q.d.群及び750 mg b.i.d.群の間で統計学的に有意な差は認められなかった。
- 口唇ヘルペスのすべての病変部位が正常皮膚に回復するまでの時間及び圧痛又は疼痛が消失するまでの時間は、プラセボ群と比較してFamciclovir 1500 mg q.d.群で統計学的に有意に短縮した。
- Aborted lesion症例の割合は、Famciclovir 1500 mg q.d.群、750 mg b.i.d.群及びプラセボ群の間で統計学的に有意な差は認められなかった。
- Famciclovir 1500 mg q.d.群及び750 mg b.i.d.群の忍容性は良好であった。

表 2.7.6.2-3 SOC・PTごとの有害事象の集計（安全性解析対象集団）

MedDRA Ver.7.1

[SOC] PT	All AEs			AEs suspected to be study drug related		
	Famciclovir 1500 mg q.d.	Famciclovir 750 mg b.i.d.	Placebo	Famciclovir 1500 mg q.d.	Famciclovir 750 mg b.i.d.	Placebo
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Safety Analysis Set	227	220	254	227	220	254
Adverse events	63 (27.8)	54 (24.5)	53 (20.9)	22 (9.7)	22 (10.0)	25 (9.8)
[Ear and labyrinth disorders]	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	0
Ear pain	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Vertigo	0	1 (0.5)	0	0	0	0
[Endocrine disorders]	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Hypothyroidism	0	0	1 (0.4)	0	0	0
[Eye disorders]	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	0
Eye pain	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Photophobia	0	1 (0.5)	0	0	0	0
[Gastrointestinal disorders]	14 (6.2)	18 (8.2)	23 (9.1)	6 (2.6)	8 (3.6)	15 (5.9)
Abdominal distension	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Abdominal pain	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.4)
Abdominal pain lower	0	1 (0.5)	0	0	0	0
Abdominal pain upper	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0	0	0
Aphthous stomatitis	0	1 (0.5)	2 (0.8)	0	0	0
Cheilitis	0	1 (0.5)	0	0	0	0
Constipation	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Diarrhoea	4 (1.8)	3 (1.4)	2 (0.8)	3 (1.3)	2 (0.9)	0
Dyspepsia	0	1 (0.5)	0	0	0	0
Flatulence	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0
Food poisoning	0	1 (0.5)	0	0	0	0
Frequent bowel movements	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Gastroesophageal reflux disease	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0
Lip dry	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Loose stools	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.4)
Nausea	5 (2.2)	5 (2.3)	10 (3.9)	3 (1.3)	3 (1.4)	8 (3.1)

5.3.5.1-2 Post-text table 10.1-1及び10.1-2から引用、一部改変

表 2.7.6.2-3 SOC・PTごとの有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA Ver.7.1

[SOC] PT	All AEs			AEs suspected to be study drug related		
	Famciclovir 1500 mg q.d.	Famciclovir 750 mg b.i.d.	Placebo	Famciclovir 1500 mg q.d.	Famciclovir 750 mg b.i.d.	Placebo
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Safety Analysis Set	227	220	254	227	220	254
[Gastrointestinal disorders] (continued)						
Stomach discomfort	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.8)
Swollen tongue	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
Toothache	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0	0	0
Vomiting	0	3 (1.4)	0	0	1 (0.5)	0
[General disorders and administration site conditions]						
Chills	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Energy increased	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0
Fatigue	3 (1.3)	4 (1.8)	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)
Influenza like illness	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
Localised oedema	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Malaise	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
Pain	0	1 (0.5)	0	0	0	0
Pyrexia	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0	0	0
Thirst	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0
[Immune system disorders]						
Seasonal allergy	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
[Infections and infestations]						
Bronchitis	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0	0
Gastroenteritis	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
Herpes simplex	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0
Nasopharyngitis	6 (2.6)	3 (1.4)	2 (0.8)	0	0	0
Pharyngitis	0	0	2 (0.8)	0	0	0
Pharyngitis streptococcal	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Primary syphilis	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Tooth abscess	0	1 (0.5)	0	0	0	0

5.3.5.1-2 Post-text table 10.1-1及び10.1-2から引用、一部改変

表 2.7.6.2-3 SOC・PTごとの有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

[SOC] PT	All AEs			AEs suspected to be study drug related		
	Famciclovir 1500 mg q.d.	Famciclovir 750 mg b.i.d.	Placebo	Famciclovir 1500 mg q.d.	Famciclovir 750 mg b.i.d.	Placebo
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Safety Analysis Set	227	220	254	227	220	254
[Infections and infestations] (continued)						
Upper respiratory tract infection	2 (0.9)	0	2 (0.8)	0	0	0
Vaginal candidiasis	0	1 (0.5)	0	0	0	0
[Injury, poisoning and procedural complications]						
Excoriation	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Joint sprain	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Muscle injury	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Muscle strain	0	0	1 (0.4)	0	0	0
[Investigations]						
Heart rate increased	1 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0
[Metabolism and nutrition disorders]						
Increased appetite	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0
Polydipsia	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
[Musculoskeletal and connective tissue disorders]						
Arthralgia	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	0
Back pain	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Joint stiffness	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Muscle cramp	0	1 (0.5)	0	0	0	0
Myalgia	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Pain in extremity	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	0
[Nervous system disorders]						
Burning sensation	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Dizziness	2 (0.9)	1 (0.5)	5 (2.0)	2 (0.9)	0	4 (1.6)
Headache	22 (9.7)	16 (7.3)	17 (6.7)	8 (3.5)	10 (4.5)	11 (4.3)
Migraine	0	1 (0.5)	0	0	0	0
Sinus headache	0	0	1 (0.4)	0	0	0

5.3.5.1-2 Post-text table 10.1-1及び10.1-2から引用、一部改変

表 2.7.6.2-3 SOC・PTごとの有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA Ver.7.1

[SOC] PT	All AEs			AEs suspected to be study drug related		
	Famciclovir 1500 mg q.d.	Famciclovir 750 mg b.i.d.	Placebo	Famciclovir 1500 mg q.d.	Famciclovir 750 mg b.i.d.	Placebo
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Safety Analysis Set	227	220	254	227	220	254
[Nervous system disorders] (continued)						
Tension headache	0	1 (0.5)	0	0	0	0
Tremor	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
[Psychiatric disorders]	6 (2.6)	6 (2.7)	5 (2.0)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.4)
Anxiety	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Depression	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Disorientation	0	1 (0.5)	0	0	0	0
Hypervigilance	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Inappropriate affect	0	1 (0.5)	0	0	0	0
Insomnia	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0
Irritability	0	1 (0.5)	0	0	0	0
Mood swings	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Nervousness	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
Sleep disorder	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	0
Tearfulness	0	0	1 (0.4)	0	0	0
[Renal and urinary disorders]	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0
Polyuria	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0
[Reproductive system and breast disorders]	2 (0.9)	0	0	0	0	0
Dysmenorrhoea	2 (0.9)	0	0	0	0	0
[Respiratory, thoracic and mediastinal disorders]	2 (0.9)	3 (1.4)	2 (0.8)	0	0	1 (0.4)
Cough	0	1 (0.5)	0	0	0	0
Dry throat	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Epistaxis	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Pharyngolaryngeal pain	1 (0.4)	3 (1.4)	0	0	0	0
Wheezing	0	0	1 (0.4)	0	0	0

5.3.5.1-2 Post-text table 10.1-1及び10.1-2から引用、一部改変

表 2.7.6.2-3 SOC・PTごとの有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA Ver.7.1

[SOC] PT	All AEs			AEs suspected to be study drug related		
	Famciclovir 1500 mg q.d.	Famciclovir 750 mg b.i.d.	Placebo	Famciclovir 1500 mg q.d.	Famciclovir 750 mg b.i.d.	Placebo
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Safety Analysis Set	227	220	254	227	220	254
[Skin and subcutaneous tissue disorders]	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Dermatitis contact	0	1 (0.5)	0	0	0	0
Hyperhidrosis	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Rash erythematous	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Swelling face	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Urticaria	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
[Vascular disorders]	0	0	2 (0.8)	0	0	1 (0.4)
Hot flush	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Hypertension	0	0	1 (0.4)	0	0	0

5.3.5.1-2 Post-text table 10.1-1及び10.1-2から引用、一部改変

表 2.7.6.2-4 治療が必要となった有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA Ver.7.1

[SOC] PT	All AEs			AEs suspected to be study drug related		
	Famciclovir 1500 mg q.d.	Famciclovir 750 mg b.i.d.	Placebo	Famciclovir 1500 mg q.d.	Famciclovir 750 mg b.i.d.	Placebo
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Safety Analysis Set	227	220	254	227	220	254
Adverse events	27 (11.9)	25 (11.4)	24 (9.4)	6 (2.6)	6 (2.7)	7 (2.8)
[Endocrine disorders]	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Hypothyroidism	0	0	1 (0.4)	0	0	0
[Gastrointestinal disorders]	4 (1.8)	5 (2.3)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.8)
Abdominal pain lower	0	1 (0.5)	0	0	0	0
Constipation	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Diarrhoea	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0
Dyspepsia	0	1 (0.5)	0	0	0	0
Nausea	1 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0
Stomach discomfort	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Toothache	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0	0	0
[General disorders and administration site conditions]	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Localised oedema	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Malaise	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
Pain	0	1 (0.5)	0	0	0	0
[Immune system disorders]	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
Seasonal allergy	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
[Infections and infestations]	3 (1.3)	4 (1.8)	6 (2.4)	0	0	0
Bronchitis	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Herpes simplex	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0
Nasopharyngitis	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0
Pharyngitis	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Pharyngitis streptococcal	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Primary syphilis	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Tooth abscess	0	1 (0.5)	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	0	0	2 (0.8)	0	0	0

5.3.5.1-2 Post-text table 10.2-6及び10.2-7から引用、一部改変

表 2.7.6.2-4 治療が必要となった有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

[SOC] PT	All AEs			AEs suspected to be study drug related		
	Famciclovir 1500 mg q.d.	Famciclovir 750 mg b.i.d.	Placebo	Famciclovir 1500 mg q.d.	Famciclovir 750 mg b.i.d.	Placebo
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Safety Analysis Set	227	220	254	227	220	254
[Injury, poisoning and procedural complications]	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Muscle strain	0	0	1 (0.4)	0	0	0
[Musculoskeletal and connective tissue disorders]	1 (0.4)	3 (1.4)	0	0	0	0
Arthralgia	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Myalgia	0	2 (0.9)	0	0	0	0
Pain in extremity	0	1 (0.5)	0	0	0	0
[Nervous system disorders]	12 (5.3)	10 (4.5)	13 (5.1)	3 (1.3)	5 (2.3)	5 (2.0)
Burning sensation	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Dizziness	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Headache	12 (5.3)	8 (3.6)	10 (3.9)	3 (1.3)	5 (2.3)	4 (1.6)
Migraine	0	1 (0.5)	0	0	0	0
Sinus headache	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Tension headache	0	1 (0.5)	0	0	0	0
[Psychiatric disorders]	2 (0.9)	0	0	0	0	0
Depression	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Insomnia	1 (0.4)	0	0	0	0	0
[Reproductive system and breast disorders]	2 (0.9)	0	0	0	0	0
Dysmenorrhoea	2 (0.9)	0	0	0	0	0
[Respiratory, thoracic and mediastinal disorders]	0	2 (0.9)	2 (0.8)	0	0	1 (0.4)
Cough	0	1 (0.5)	0	0	0	0
Dry throat	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Pharyngolaryngeal pain	0	1 (0.5)	0	0	0	0
Wheezing	0	0	1 (0.4)	0	0	0
[Skin and subcutaneous tissue disorders]	1 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0
Dermatitis contact	0	1 (0.5)	0	0	0	0
Urticaria	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0

5.3.5.1-2 Post-text table 10.2-6及び10.2-7から引用、一部改変

表 2.7.6.2-4 治療が必要となった有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

[SOC] PT	MedDRA Ver.7.1					
	All AEs			AEs suspected to be study drug related		
	Famciclovir 1500 mg q.d.	Famciclovir 750 mg b.i.d.	Placebo	Famciclovir 1500 mg q.d.	Famciclovir 750 mg b.i.d.	Placebo
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Safety Analysis Set	227	220	254	227	220	254
[Vascular disorders]	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Hypertension	0	0	1 (0.4)	0	0	0

5.3.5.1-2 Post-text table 10.2-6及び10.2-7から引用、一部改変

2.7.6.3 再発型性器ヘルペス患者を対象としたFamciclovirの第IV相試験（プラセボ対照試験）／  
FAM810A 2402（添付資料5.3.5.1-3）

2.7.6.3.1 試験方法の概要

試験標題：Randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study to assess the efficacy and safety of a patient initiated 1-day treatment with famciclovir 1000 mg b.i.d. for recurrent genital herpes infection in immunocompetent patients

試験責任医師： █████ 他、計31名

試験実施施設：米国、カナダ、ドイツにある計31の施設

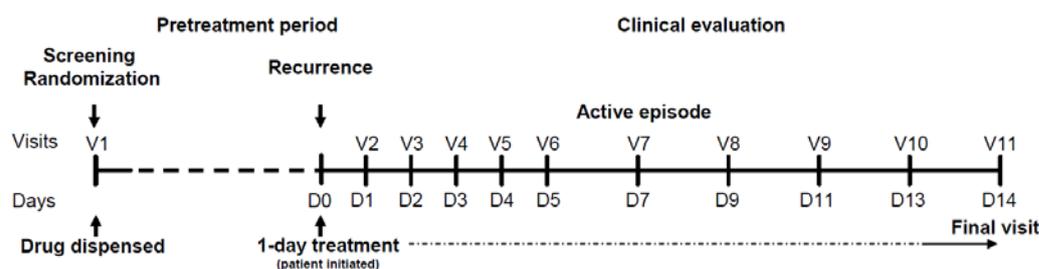
試験実施期間：20██年██月██日～20██年██月██日

開発フェーズ：第IV相

目的：再発型性器ヘルペス患者を対象に、PIT（発症早期にFamciclovirを1回1000 mg1日2回投与）の有効性、安全性及び忍容性をプラセボ対照と比較評価した。

試験のデザイン：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

Study Periods



Clinical assessments



5.3.5.1-3 Figure 3-1から引用

対象（診断及び主要な組入基準）：

(1) 主要な選択基準

- 1) 18歳以上の再発型性器ヘルペス患者
- 2) HSV-2陽性の患者
- 3) 外性器又は肛門性器部に再発型性器ヘルペスの既往がある患者
- 4) 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回以上再発した患者
- 5) 再発抑制療法を実施中である場合、Visit1に再発抑制療法を中止する意思のある患者

(2) 主要な除外基準

- 1) 妊娠中、授乳中又は試験期間中に妊娠を希望する女性の患者。妊娠可能な女性でVisit1の妊娠検査（尿）が陰性である場合、試験期間中に適切な方法で避妊する意思のない患者
- 2) Famciclovir投薬量の調整を必要とする腎機能障害の既往がある患者

- 3) 非代償性肝硬変又は肝疾患の既往がある患者
- 4) 消化管吸収障害のある患者
- 5) 免疫抑制が認められる患者、並びに免疫抑制療法又はステロイド（吸入ステロイドは除く）を使用している患者
- 6) プロベネシドを使用中の患者
- 7) 薬物依存又はアルコール依存の既往がある患者
- 8) 治験薬又は他の核酸類似体製剤（アシクロビル、バラシクロビルなど）に対する過敏症を有する患者
- 9) 性器ヘルペスの病変部位に外用剤を使用する可能性のある患者

目標症例数：ランダム化例数として510例、治癒症例として220例

- Famciclovir 1000 mg1日2回投与群（1000 mg b.i.d.群）：ランダム化例数として255例
- プラセボ投与群（プラセボ群）：ランダム化例数として255例

治験薬：Famciclovir 250 mgカプセル (Famciclovir 125 mg錠を2錠封入、製造番号：AEUS/2003-0050)、  
 プラセボカプセル（製造番号：AEUS/2003-0055）

投与方法：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。

調査・観察項目：表 2.7.6.3-1のスケジュールに従い、調査・観察した。

評価基準：

用語	定義
Aborted lesion	丘疹より進行しなかった病変部位
Aborted lesion症例	治験期間を通してすべての病変部位がAborted lesionであると治験責任医師又は治験分担医師に判断された被験者
治癒	病変部位から痂皮が消失又は再上皮化した状態（紅斑が残存している場合もある）* *：患者日誌を確認した上で医師によって判断される

(1) 有効性の評価

1) 主要評価項目

性器ヘルペスのすべての病変部位（Aborted lesionを除く）が治癒するまでの時間（投与開始から痂皮が消失又は再上皮化するまでの時間）

2) 副次評価項目

- a) 性器ヘルペスのすべての病変部位（Aborted lesionを含む）が治癒するまでの時間
- b) 性器ヘルペスに伴うすべての症状が消失するまでの時間
- c) 性器ヘルペスに伴う各症状（疼痛、圧痛、そう痒、灼熱感及び刺痛感）が消失するまでの時間
- d) 性器ヘルペスに伴う症状（疼痛、圧痛、そう痒、灼熱感及び刺痛感）が認められた被験者の割合
- e) Aborted lesion症例の割合

(2) 安全性の評価

有害事象

解析方法：有効性の主要評価項目及び他の生存時間解析は、Kaplan-Meier推定法によりデータを要

約し、投与群、性別及び医療機関を説明変数としたCox比例ハザード回帰分析を用いて群間比較を行った。タイデータの処理はEfron法で行った。また、投与群ごとに中央値及びその95%信頼区間を算出した。2値データは、性別及び医療機関を層化因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定を用い、割合の群間比較を行った。有害事象は、投与群別に、MedDRA (Ver.7.1) のSOC及びPTで定義された事象別に要約した。

表 2.7.6.3-1 スケジュール

Procedure	R	Day 0 H	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	EOD	Study end <sup>†</sup>
Visit	1		2	3	4	5	6	F/U*	Final <sup>‡</sup>
Consent	X								
Demography/Medical Hx	X								
Inclusion/exclusion criteria	X								
Genital herpes history	X								
Physical examination	X		X						
Test for HSV-2 (serology)	X								
Pregnancy test (females)	X	X							
Dispense study medication	X								
Study medication initiated <sup>1</sup>		X							
Count returned study medication			X						
Viral sample <sup>2</sup>		X							
Herpes symptoms <sup>4</sup>		X <sup>3</sup>	X	X	X	X	X	X	X
Genital exam <sup>5</sup>	X		X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medications	X		X	X	X	X	X	X	X
Adverse events			X	X	X	X	X	X	X
Patient Diary <sup>6</sup> dispensed/reviewed	X/-		X/X	X/X	X/X	X/X	X/X	X/X	-/X
Study Completion Form									X

NB: R denotes recruitment / randomization and H denotes the home assessment

<sup>1</sup>Patient initiated treatment with study drug within 6 hours of first sign or symptom followed by a clinic Visit 2 within 24 hours of study treatment initiation

<sup>2</sup>Patient obtained viral sample for HSV DNA PCR testing from prodrome site and/or genital herpes lesions

<sup>3</sup>Symptoms and lesion assessment taken by the patient once prior to initiation of study treatment

<sup>4</sup>Patient recorded twice daily in the diary presence/absence of genital herpes symptoms: pain, tenderness, itching, burning, tingling, also noted edema associated with lesions

<sup>5</sup>Starting at Visit 2, during each clinic visit, genital herpes lesions were assessed and symptoms were reviewed with the patient

<sup>6</sup>While in the study patients completed diary twice daily

\*Patients with lesions were followed until complete re-epithelialization of the lesion occurred

<sup>†</sup>Not to exceed 14 days.

<sup>‡</sup>For premature discontinuation, all Final Visit procedures were performed

5.3.5.1-3 Table 3-2から引用

2.7.6.3.2 結果

2.7.6.3.2.1 有効性

ランダム化された519例の内190例が治験薬を投与する前に治験を中止した。治験薬を服用したITTは329例（1000 mg b.i.d.群：163例、プラセボ群：166例）、ITTからAborted lesion症例を除いたmITTは270例（1000 mg b.i.d.群：125例、プラセボ群：145例）であった。

(1) 主要評価項目

主要評価項目であるmITTでの「性器ヘルペスのすべての病変部位（Aborted lesionを除く）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、プラセボ群では6.1日であり、1000 mg b.i.d.群ではプラセボ群と比較して1.8日短かった（表 2.7.6.3-2）。1000 mg b.i.d.群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は1.64（1.23～2.19）であり、プラセボ群に対する優越性が検証された（ $P < 0.001$ 、Cox比例ハザード回帰分析）。PPSでも、同様の結果が認められた。

表 2.7.6.3-2 性器ヘルペスのすべての病変部位（Aborted lesionを除く）が治癒するまでの時間（mITT）

評価項目	統計量	Famciclovir 1000 mg b.i.d. (125例)	Placebo (145例)
	中央値（95%信頼区間*）	4.3（3.9～5.0）	6.1（5.0～7.0）
性器ヘルペスのすべての病変部位（Aborted lesionを除く）が治癒するまでの時間（日）	中央値の差（95%信頼区間**）	-1.8（-2.8～-0.8）	—
	ハザード比（95%信頼区間）	1.64（1.23～2.19）	—
	プラセボ群に対するP値	< 0.001	—

\*：SAS lifetest procedureで出力される中央値の95%信頼区間（Brookmeyer and Crowley method）

\*\*：近似的な中央値の信頼区間から算出

5.3.5.1-3 Table 9.1-1から引用、一部改変

(2) 副次評価項目

1) 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

ITTでの「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」（Aborted lesion症例の治癒までの時間は0として取り扱う）の中央値は1000 mg b.i.d.群では3.5日、プラセボ群では5.0日であり、1000 mg b.i.d.群ではプラセボ群と比較して1.5日短かった。1000 mg b.i.d.群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は1.79（1.39～2.31）であり、プラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた（ $P < 0.001$ 、Cox比例ハザード回帰分析）。

2) 性器ヘルペスに伴うすべての症状が消失するまでの時間

ITTでの「性器ヘルペスに伴うすべての症状が消失するまでの時間」の中央値は1000 mg b.i.d.群では3.3日、プラセボ群では5.4日であり、1000 mg b.i.d.群ではプラセボ群と比較して2.1日短かった。1000 mg b.i.d.群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は1.66（1.23～2.24）であり、プラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた（ $P < 0.001$ 、Cox比例ハザード回帰分析）。

3) 性器ヘルペスに伴う各症状（疼痛、圧痛、そう痒、灼熱感及び刺痛感）が消失するまでの時間

ITTでの「性器ヘルペスに伴う各症状（疼痛、圧痛、そう痒、灼熱感及び刺痛感）が消

失するまでの時間」の1000 mg b.i.d.群及びプラセボ群の中央値は疼痛で0.9日及び1.5日、圧痛で2.0日及び3.4日、そう痒で1.6日及び2.7日、灼熱感で0.7日及び1.0日、刺痛感で1.0日及び1.4日であり、1000 mg b.i.d.群ではプラセボ群と比較して疼痛で0.6日、圧痛で1.5日、そう痒で1.2日、灼熱感で0.3日及び刺痛感で0.4日短かった。1000 mg b.i.d.群のプラセボ群に対するハザード比(95%信頼区間)は疼痛で1.29 (1.01~1.64)、圧痛で1.55 (1.18~2.03)、そう痒で1.53 (1.18~1.99)、灼熱感で1.34 (1.06~1.70) 及び刺痛感で1.29 (1.01~1.65) であり、いずれの症状でもプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた ( $P = 0.038$ 、 $P = 0.002$ 、 $P = 0.001$ 、 $P = 0.016$ 及び $P = 0.040$ 、Cox比例ハザード回帰分析)。

#### 4) 性器ヘルペスに伴う症状が認められた被験者の割合

ITTでの「性器ヘルペスに伴う症状が認められた被験者の割合」は、疼痛、圧痛、そう痒、灼熱感及び刺痛感の各症状の内、疼痛でのみ1000 mg b.i.d.群ではプラセボ群と比較して低く、統計学的に有意な差が認められた ( $P = 0.041$ 、 $P = 0.637$ 、 $P = 0.084$ 、 $P = 0.075$  及び $P = 0.298$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

#### 5) Aborted lesion症例の割合

ITTでの「Aborted lesion症例の割合」は、1000 mg b.i.d.群ではプラセボ群と比較して高く、統計学的に有意な差が認められた ( $P = 0.003$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

### 2.7.6.3.2.2 安全性

有害事象の治験薬との因果関係の判定は、「否定できる」、「否定できない」の2分類とした。

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26.4% (43/163例)、プラセボ群で24.1% (40/166例)であった。この内、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、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。

SOC、PTごとの有害事象の集計を表 2.7.6.3-3に示した。本治験で最も発現割合が高かった有害事象はHeadache (頭痛) であり、1000 mg b.i.d.群で13.5% (22/163例)、プラセボ群で5.4% (9/166例)に認められた。

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。治療が必要となった有害事象 (表 2.7.6.3-4) の発現割合は、1000 mg b.i.d.群で15.3% (25/163例)、プラセボ群で9.6% (16/166例)であった。治療が必要となったHeadache (頭痛) の発現割合は1000 mg b.i.d.群で8.6% (14/163例)、プラセボ群で4.2% (7/166例)であり、この内、因果関係が否定できないHeadache (頭痛) は1000 mg b.i.d.群で3.1% (5/163例)、プラセボ群で1.2% (2/166例)に認められた。

### 2.7.6.3.2.3 結論

- 主要評価項目である性器ヘルペスのすべての病変部位 (Aborted lesionを除く) が治癒するまでの時間は、プラセボ群と比較してFamciclovir1000 mg b.i.d.群で統計学的に有意に短縮した。
- 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は、プラセボ群と比較してFamciclovir1000 mg b.i.d.群で統計学的に有意に短縮した。
- Aborted lesion症例の割合は、プラセボ群と比較してFamciclovir1000 mg b.i.d.群で統計学的に有意に増加した。
- 性器ヘルペスに伴う各症状 (疼痛、圧痛、そう痒、灼熱感及び刺痛感) が消失するまでの時間は、プラセボ群と比較してFamciclovir1000 mg b.i.d.群で統計学的に有意に短縮した。
- 最も発現割合が高かった有害事象はHeadache (頭痛) であった。Famciclovir1000 mg b.i.d.群

の忍容性は良好であった。

表 2.7.6.3-3 SOC・PTごとの有害事象の集計（安全性解析対象集団）

MedDRA Ver.7.1

[SOC] PT	All AEs		AEs suspected to be study drug related	
	Famciclovir 1000 mg b.i.d.	Placebo	Famciclovir 1000 mg b.i.d.	Placebo
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Safety Analysis Set	163	166	163	166
Adverse events	43 (26.4)	40 (24.1)	21 (12.9)	15 (9.0)
[Cardiac disorders]	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0
Palpitations	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0
[Eye disorders]	0	1 (0.6)	0	0
Vision blurred	0	1 (0.6)	0	0
[Gastrointestinal disorders]	16 (9.8)	17 (10.2)	9 (5.5)	10 (6.0)
Abdominal distension	0	1 (0.6)	0	0
Abdominal pain	0	2 (1.2)	0	0
Abdominal pain upper	1 (0.6)	4 (2.4)	1 (0.6)	4 (2.4)
Constipation	0	1 (0.6)	0	0
Diarrhoea	8 (4.9)	2 (1.2)	4 (2.5)	2 (1.2)
Dry mouth	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0
Dyspepsia	0	1 (0.6)	0	0
Faeces discoloured	0	1 (0.6)	0	0
Flatulence	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Gingival swelling	0	1 (0.6)	0	0
Haemorrhoids	0	1 (0.6)	0	0
Loose stools	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
Nausea	4 (2.5)	6 (3.6)	3 (1.8)	5 (3.0)
Stomach discomfort	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.2)	0
Vomiting	2 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
[General disorders and administration site conditions]	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0
Fatigue	1 (0.6)	0	0	0
Feeling hot	0	1 (0.6)	0	0
Pain	0	1 (0.6)	0	0
Pyrexia	1 (0.6)	0	0	0
[Immune system disorders]	1 (0.6)	0	0	0
Hypersensitivity	1 (0.6)	0	0	0
[Infections and infestations]	3 (1.8)	9 (5.4)	0	1 (0.6)
Bacterial infection	0	1 (0.6)	0	0
Candidiasis	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
Folliculitis	0	1 (0.6)	0	0
Fungal infection	0	2 (1.2)	0	0
Herpes simplex	1 (0.6)	0	0	0
Influenza	0	1 (0.6)	0	0
Nasopharyngitis	0	2 (1.2)	0	0
Pharyngitis	0	1 (0.6)	0	0
Tinea infection	0	1 (0.6)	0	0
Tonsillitis	0	1 (0.6)	0	0
Vaginal mycosis	1 (0.6)	0	0	0
Vaginitis bacterial	1 (0.6)	0	0	0

5.3.5.1-3 Post-text table 10.1-1及び10.1-2から引用、一部改変

表 2.7.6.3-3 SOC・PTごとの有害事象の集計（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA Ver.7.1

[SOC] PT	All AEs		AEs suspected to be study drug related	
	Famciclovir 1000 mg b.i.d.	Placebo	Famciclovir 1000 mg b.i.d.	Placebo
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Safety Analysis Set	163	166	163	166
[Injury, poisoning and procedural complications]	0	3 (1.8)	0	0
Accident at home	0	1 (0.6)	0	0
Fractured coccyx	0	1 (0.6)	0	0
Limb injury	0	1 (0.6)	0	0
Thermal burn	0	1 (0.6)	0	0
[Musculoskeletal and connective tissue disorders]	2 (1.2)	3 (1.8)	0	0
Back pain	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0
Buttock pain	0	1 (0.6)	0	0
Pain in jaw	0	1 (0.6)	0	0
[Nervous system disorders]	24 (14.7)	13 (7.8)	13 (8.0)	7 (4.2)
Dizziness	0	4 (2.4)	0	3 (1.8)
Headache	22 (13.5)	9 (5.4)	13 (8.0)	3 (1.8)
Migraine	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Tension headache	1 (0.6)	0	0	0
Visual field defect	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
[Psychiatric disorders]	5 (3.1)	3 (1.8)	2 (1.2)	2 (1.2)
Anxiety	2 (1.2)	0	0	0
Depression	0	1 (0.6)	0	0
Insomnia	3 (1.8)	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.2)
[Renal and urinary disorders]	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Chromaturia	0	1 (0.6)	0	0
Pollakiuria	1 (0.6)	0	0	0
[Reproductive system and breast disorders]	4 (2.5)	3 (1.8)	0	0
Dysmenorrhoea	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0
Genital pain	0	1 (0.6)	0	0
Menorrhagia	0	1 (0.6)	0	0
Vaginal discharge	1 (0.6)	0	0	0
[Respiratory, thoracic and mediastinal disorders]	4 (2.5)	3 (1.8)	0	0
Cough	1 (0.6)	0	0	0
Nasal congestion	1 (0.6)	0	0	0
Pharyngolaryngeal pain	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0
Rhinorrhoea	0	1 (0.6)	0	0
Sinus congestion	0	1 (0.6)	0	0
Sneezing	0	1 (0.6)	0	0
[Skin and subcutaneous tissue disorders]	0	3 (1.8)	0	0
Erythema	0	1 (0.6)	0	0
Face oedema	0	1 (0.6)	0	0
Pruritus	0	1 (0.6)	0	0
[Vascular disorders]	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Hot flush	0	1 (0.6)	0	0
Hypertension	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0

5.3.5.1-3 Post-text table 10.1-1及び10.1-2から引用、一部改変

表 2.7.6.3-4 治療が必要となった有害事象（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	All AEs		AEs suspected to be study drug related	
	Famciclovir 1000 mg b.i.d.	Placebo	Famciclovir 1000 mg b.i.d.	Placebo
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Safety Analysis Set	163	166	163	166
Adverse events	25 (15.3)	16 (9.6)	5 (3.1)	2 (1.2)
[Gastrointestinal disorders]	2 (1.2)	3 (1.8)	1 (0.6)	0
Abdominal pain	0	1 (0.6)	0	0
Abdominal pain upper	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Diarrhoea	1 (0.6)	0	0	0
Dyspepsia	0	1 (0.6)	0	0
Nausea	0	1 (0.6)	0	0
Vomiting	1 (0.6)	0	0	0
[General disorders and administration site conditions]	0	1 (0.6)	0	0
Pain	0	1 (0.6)	0	0
[Immune system disorders]	1 (0.6)	0	0	0
Hypersensitivity	1 (0.6)	0	0	0
[Infections and infestations]	3 (1.8)	5 (3.0)	0	0
Bacterial infection	0	1 (0.6)	0	0
Fungal infection	0	1 (0.6)	0	0
Herpes simplex	1 (0.6)	0	0	0
Influenza	0	1 (0.6)	0	0
Nasopharyngitis	0	1 (0.6)	0	0
Pharyngitis	0	1 (0.6)	0	0
Tinea infection	0	1 (0.6)	0	0
Vaginal mycosis	1 (0.6)	0	0	0
Vaginitis bacterial	1 (0.6)	0	0	0
[Injury, poisoning and procedural complications]	0	1 (0.6)	0	0
Accident at home	0	1 (0.6)	0	0
Fractured coccyx	0	1 (0.6)	0	0
[Musculoskeletal and connective tissue disorders]	2 (1.2)	0	0	0
Back pain	2 (1.2)	0	0	0
[Nervous system disorders]	16 (9.8)	7 (4.2)	5 (3.1)	2 (1.2)
Headache	14 (8.6)	7 (4.2)	5 (3.1)	2 (1.2)
Migraine	1 (0.6)	0	0	0
Tension headache	1 (0.6)	0	0	0
[Psychiatric disorders]	2 (1.2)	0	0	0
Anxiety	1 (0.6)	0	0	0
Insomnia	1 (0.6)	0	0	0
[Reproductive system and breast disorders]	3 (1.8)	2 (1.2)	0	0
Dysmenorrhoea	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0
Genital pain	0	1 (0.6)	0	0
[Respiratory, thoracic and mediastinal disorders]	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0
Cough	1 (0.6)	0	0	0
Nasal congestion	1 (0.6)	0	0	0
Pharyngolaryngeal pain	1 (0.6)	0	0	0
Sinus congestion	0	1 (0.6)	0	0

5.3.5.1-3 Post-text table 10.2-6及び10.2-7から引用、一部改変