

衛研発 第 2384 号
平成 12 年 4 月 24 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を
下記の通り報告する。

記

販売名 塩酸バラシクロビル、バルトレックス錠500

一般名 塩酸バラシクロビル

申請者 日本ウエルカム株式会社（現 グラクソ・ウエルカム株式会社）

申請年月日 平成10年11月25日

申請区分 新医薬品 1－(1)

化学構造式

分子式 $C_{13}H_{20}N_6O_4 \cdot HCl$

構造式 別紙

化学名

(日本名) L-バリン 2-[(2-アミノ-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-9H-プリン-9-イル)メトキシ]エチルエステル-塩酸塩

(英名) 2-[(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)methoxy]ethyl L-valinate monohydrochloride

特記事項 なし

審査担当部 審査第一部

審査結果

平成 12 年 4 月 21 日作成

販売名	塩酸バラシクロビル、バルトレックス錠 500
一般名	塩酸バラシクロビル
申請者	日本ウエルカム株式会社（現 グラクソ・ウエルカム株式会社）
申請年月日	平成 10 年 11 月 25 日
審査結果	(1)本剤は臨床試験成績から臨床推奨用量が適切に設定されていると判断されること。 (2)アシクロビルを対照薬とした二重盲検比較試験において対照薬との同等性（非劣性）が検証されたこと。 (3)安全性に関しても、アシクロビルと比較して本剤に特徴的な副作用及び臨床検査値異常変動は認められなかったこと。 (4)本剤は服薬コンプライアンスにおいてアシクロビルに優ると考えられること。 以上、本剤に関し、医薬品医療機器審査センターの審査及び新医薬品第四調査会の審議の結果、承認して差し支えないと判断する。
効能・効果	帯状疱疹
用法・用量	通常、成人にはバラシクロビルとして 1 回 1000mg を 1 日 3 回経口投与する。

平成 11 年 9 月 8 日

審査概要書（その 1）

医薬品医療機器審査センター

1. 品目の概要

- 【販売名】： 塩酸バラシクロビル、バルトレックス錠 500
- 【一般名】： 塩酸バラシクロビル
- 【申請年月日】： 平成 10 年 11 月 25 日（輸入承認申請）
- 【申請者】： 日本ウエルカム株式会社（現 グラクソ・ウエルカム社）
- 【剤型・含量】： 塩酸バラシクロビル 556.00mg はバラシクロビルとして
500.00mg に相当。
1 製剤単位は 1 錠。
- 【効能・効果】： 帯状疱疹
- 【用法・用量】： 通常、成人にはバラシクロビルとして 1 回 1000mg を 1 日 3 回
経口投与する。
- 【特記事項】： なし

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

塩酸バラシクロビルは、19 年に米国パローズウエルカム社において開発された抗ウイルス薬である。アシクロビルの L-バリルエステルである本薬は、アシクロビルの吸収性を改善したプロドラッグである。活性化体は、加水分解されたアシクロビルであり、ウイルス感染細胞内で、ウイルス性チミジンキナーゼによりアシクロビルリン酸に、細胞性 GMP キナーゼによりアシクロビル二リン酸に、その後複数の細胞性キナーゼによりアシクロビル三リン酸となる。アシクロビル三リン酸は、ウイルス DNA ポリメラーゼを競合阻害し、ウイルス DNA 鎖の伸長を阻害する。帯状疱疹を発症させる水痘・帯状疱疹ウイルスでは、バラシクロビルはウイルス DNA の複製を阻害すると考えられる。

帯状疱疹に対するアシクロビルの用法・用量は、1 回 800mg 1 日 5 回経口投与であり、通常、400mg 錠を 1 日 10 錠服用しなければならないが、本剤の申請された用法・用量は、1 回 1000mg（500mg 錠を 2 錠）1 日 3 回投与であり、アシクロビルで問題とされている服薬コンプライアンスの向上が期待される。なお、バラシクロビル 1000mg はアシクロビル 694mg に相当する。

本剤は、1 回 1000mg 1 日 3 回 7 日間の用法・用量で、帯状疱疹に対する効能・効果を、英国、米国、ドイツ、フランス、スイス等で取得している。

なお、同種同効薬は、アシクロビルである。

審査センターでは、今回申請の効能・効果に単純疱疹が含まれない理由を尋ねたところ、性器ヘルペス等の単純疱疹についても現在臨床試験を実施中であるとの回答を得て、これ

を了承した。

なお、本剤の含量に関して、250mg 錠と 500mg 錠の 2 種類が海外では販売されているが、本申請では、500mg 錠のみが申請されたことから、その理由を尋ねたところ、250mg 錠は単純疱疹用の製剤であり、今回申請はなされていない。しかしながら、将来、250mg を追加する可能性が否定できないことから、本申請の販売名を「バルトレックス錠」から「バルトレックス錠 500」へと変更し、250mg 錠と明確に区別ができるようにするとの回答を得て、これを了承した。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

塩酸バラシクロビルには、現在までのところ、無水物と水和物（化学量論的水和物は形成しない）の 2 種類の結晶形が存在することが確認されており、塩酸バラシクロビル粗物質の再結晶条件を変化させることによって、いずれか一方の結晶形のものを選択的に得ることができる。また、これらの結晶形は、赤外吸収スペクトル、粉末 X 線回折パターン等によって、識別が可能である。原薬の製造工程の最終段階においては、塩酸バラシクロビル粗物質を無水変性エタノール（エタノール(99.5)にメタノールを 5v/v%加えたもの）から再結晶して、無水物としている。原薬及び水和物各 1g をガラスバイアルに封入して、80℃、21 日間保存したところ、原薬では分解が認められなかったが、水和物では、保存開始 11.5 日後において、含量が 80%に低下した。

原薬に関しては、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル法、定性反応）、純度試験（パラジウム、類縁物質（①薄層クロマトグラフ法による 2-ヒドロキシエチルバリン塩酸塩等、②逆相液体クロマトグラフ法による N-ホルミル体、その他の個々の類縁物質、その他の類縁物質の合計等、③光学分割液体クロマトグラフ法によるジアステレオマー体、アシクロビル及びグアニン等）、残留溶媒）、水分、強熱残分及び定量法（液体クロマトグラフ法）が、また、製剤に関しては、性状、確認試験（薄層クロマトグラフ法）、重量偏差試験、溶出試験及び定量法（液体クロマトグラフ法）が規格及び試験方法に設定されている。

審査センターでは、原薬の純度試験、残留溶媒、水分、強熱残分及び定量法、並びに製剤の溶出試験及び定量法に関して、いずれも規格値は、実測値からみて、広めに設定されており、また、規格値設定根拠についても合理的な理由が示されていないことから、これら規格値設定根拠をデータに基づいて説明し、必要に応じて、規格値を見直すよう指示した。これに対して、申請者から、原薬の残留溶媒の規格値は厳しく設定し直すものの、その他の規格値については、①原薬及び製剤の製造に関して、今後、需要供給量の増大による製造場所の再編及び製造スケールの見直しが行われる可能性があることから、現在得られている分析結果だけから規格値を決定することは困難であること、及び②海外ではこれらの規格値で承認されており、品質管理上、海外と共通の品質規格で管理を行いたいことの 2 点を理由に、規格値の変更は行わないとの回答が示された。

審査センターでは、この申請者の主張を概要に明記するよう指示した。しかしながら、審査センターでは、以下の①及び②の理由から申請者からの回答は不十分であると考えて

いる。①に関しては、将来的に製造状況の変更があり得るにせよ、規格値は、原則として、有効性及び安全性が確認されているロットの実測値に基づいて、設定されるべきである。また、②に関しては、海外での承認の有無にかかわらず、設定した規格値の妥当性は科学的に説明されるべきである。審査センターでは、特に原薬における類縁物質及び水分、並びに製剤の溶出試験の規格値の設定根拠については、調査会審議に並行して、さらなる規格の見直しを求めていく必要があると判断している。

ハ. 安定性に関する資料

原薬に関して、2重ポリエチレン袋（密閉）中、暗所、25℃／60%RHの条件で、36ヶ月間の長期保存試験を実施中であり、現在、24ヶ月までのデータが提出されている。それによると、規格試験項目には設定されていない溶状（5%水溶液）が、保存開始時には「無色透明」であったところ、3ヶ月以降は「わずかに白濁」～「白濁」に変化した以外、特段の変化はみられなかったことから、原薬は少なくとも24ヶ月まで安定であると判断された。また、保存中にみられた水に溶解した際の不溶物については、その70%は、保存中に増加したグアニンが析出したものであり、残り30%は、水溶液中での強制分解生成物と同一のものであることが確認されている。

製剤に関して、暗所、25℃／60%RHの条件で、PTP包装品の36ヶ月間の長期保存試験を実施中であり、現在、24ヶ月までのデータが提出されている。それによると、製剤においては規格試験項目とされていないアシクロビル及びグアニンの含量が、経時的に約0.4%増加した以外には、特段の変化は認められなかったことから、製剤は、最終包装形態において、少なくとも24ヶ月まで安定であると判断された。

以上の試験結果を踏まえて、原薬及び製剤ともに、申請する貯蔵条件（室温）において、有効期間は暫定的に2年間とされている。

審査センターでは、原薬の保存中に溶状が変化して、水に対する不溶物が認められたことについて、白濁の程度と試料中のグアニン混在量の関係について尋ねたところ、申請者から、原薬中のグアニン混在量と溶状試験での白濁の程度には良い相関がみられるとの回答が示されたことから、これを了承した。

ニ. 急性毒性（単回投与）、亜急性・慢性毒性（反復投与）、催奇形性（生殖発生毒性）その他の毒性に関する資料

急性（単回投与）経口投与毒性試験は雌雄ラット及び雄性サルを用いて実施されており、概略の致死量はラットで雌雄とも5,000mg/kg以上、サルで2,000mg/kgであると推察されている。

亜急性（反復投与）毒性試験は経口投与により雌雄ラット及び雌雄サルを用いて3ヶ月間実施されており、無毒性量はラットで50mg/kg/日、サルで200mg/kg/日と推定されている。また、慢性毒性試験は経口投与により雌雄ラット及び雌雄サルを用いて12ヶ月間実施されており、無毒性量はラットで60mg/kg/日、サルで500mg/kg/日以上と推定されている。

る。両試験で両動物に共通してみられた毒性は BUN・クレアチニン上昇などの所見に代表される腎障害であった。

生殖・発生毒性試験は経口投与によりラット (Seg. I 及び Seg. II) 及びウサギ (Seg. II 及び Seg. III) を用いて実施されている。その結果、Seg. I (妊娠前及び妊娠初期投与試験) では出生児の骨格検査に異常はなく、形態変化・行動機能検査も変化は認められなかった。Seg. II (胎児の器官形成期投与試験) では、ラットで母動物に体重増加抑制等がみられ、胎児の体重減少及び骨格変異の発現頻度の増加がみられたが、奇形の発生頻度に増加はみられなかった。Seg. III (周産期及び授乳期投与試験) では、母動物の体重増加抑制がみられたが、胎児に対する影響は認められなかった。

抗原性試験は、モルモットを用いて全身性アナフィラキシー試験、受動的皮膚アナフィラキシー試験及び遅延型皮膚反応試験が実施されたが抗原性は認められなかった。

変異原性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ試験、ラット骨髓細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施され、マウスリンフォーマ試験で本薬の活性代謝物であるアシクロビルの作用と考えられる変異原性がみられたがその他の試験では変異原性はみられなかった。

がん原性試験はマウスとラットを用いて検討されたが、発がん性は認められなかった。不純物を含む原薬の毒性試験は、ラットを用いて検討されたが、不純物に起因すると考えられる所見はなかった。

本薬の活性代謝物であるアシクロビルの主たる毒性所見は腎障害であった。また、アシクロビルはマウスリンフォーマ試験、ラット骨髓細胞染色体異常試験、小核試験で変異原性を示した。

依存性試験は実施されていない。

審査センターでは、ラット 12 ヶ月投与試験において、120mg/kg/日群で 50 匹中 2 匹の死因が本薬に起因するものではなく、歯の障害によって腎障害が悪化して死亡した、との説明であったため、その「歯の障害」について説明を求めたところ、「同様の歯の障害はラットに自然に発生するものであり、他の群、他の試験でも同様の頻度で発生しており、本薬投与との因果関係はない」との回答を得て、これを了承した。

以上、審査センターでは、本薬の毒性試験ではアシクロビルでみられなかった新たな毒性所見は認められず、本薬とアシクロビルの毒性所見は質的に同様であったことから、今回の申請資料に特段の問題はないものと判断した。

ホ. 薬理作用に関する資料

今回の申請で新たに加えられたデータは、海外データ 3 報、及び国内データ 1 報 (一般薬理試験) の計 4 報であり、その他の資料は、アシクロビル申請時のデータの再掲である。本薬がアシクロビルに加水分解されてからの薬理作用は、アシクロビルと同一である。

本薬の *in vitro* における抗ウイルス作用をヒト胎児線維芽細胞 (MRC-5) を用いた水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) に対する作用で検討したところ、培地中で自然に変換して生成したアシクロビルに起因すると推察される抗ウイルス作用が認められ、本薬による抗ウイ

ルス作用を評価するための実験系は、*in vitro* では確立できなかった。

in vivo での抗ウイルス作用の評価系として、サル水痘ウイルス(SVV)を感染させたサルでの抗ウイルス作用を検討した。ウイルス接種後 48 時間後より、本薬 0mg、200mg 及び 400mg/kg/日を経口投与し、皮疹の程度(スコア)で評価したところ、各 3 群のうち、対照群で、2 例が重篤な水痘で死亡したのに比べて、本薬投与群では、皮疹の発現は認められなかった。また、血中ウイルス価は、200mg 投与群と 400mg 投与群では、200mg 群の 3 例中 2 例で、本薬投与開始後 5 日目まで増加傾向であったが、400mg 群では 3 例中 2 例で、血中ウイルス価はほとんど上昇しなかった。

今回、新たにアシクロビル三リン酸のヒト DNA ポリメラーゼに対する親和性(見かけの K_i)が求められた。この値を dGTP の見かけの K_m と比較したところ、ヒト DNA ポリメラーゼ α 、 β 、 γ 及び ϵ における K_i と K_m の比は、0.04 ~ 0.94 であり、本薬の活性化体がヒト DNA 合成を阻害する可能性は低いことが示唆された。

その他の薬理作用は、アシクロビルを用いて検討されている。

本薬の一般薬理において、用量依存的に変化が認められた項目は、一般症状及び行動、自発運動、心拍数及び心電図、消化管輸送能、並びに尿量・電解質排泄に及ぼす影響であった。

審査センターでは、*in vitro* での本薬の評価系が確立しなかった理由の詳細について説明を求め、培地中での本薬のアシクロビルへの変換は、酵素による加水分解ではなく、また水溶液中での本薬の安定性が低いことを意味しないとの回答を了承した。また、*in vivo* の実験において、ウイルス接種から本薬投与開始までの時間を変えての検討は行われていないことを確認した。さらに、皮疹スコアの推移と血中ウイルス価の推移に時間的な乖離が認められた理由について回答を求め、水痘ウイルスは血中でウイルスが増殖してから、皮膚や気道で発疹が出現するため、水疱が認められる時期には既に血中ウイルス量は減少し始めているとの回答を了承した。

なお、本薬の一般薬理の項に、参考のため、アシクロビルの一般薬理試験結果を再掲させた。また、イヌにおける 50mg/kg の静脈内投与において、3 例中 2 例に投与直後より QTc の高値が、残りの 1 例でも投与 10 分で高値が認められ、全例に心拍数の増加が認められたことから、これら変化の程度及び頻度を概要に追記させた。消化管輸送能及び尿量・電解質排泄に対して本薬は影響を及ぼしたため、その詳細を概要中に明記させた。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本薬の薬物動態パラメータを求めるために、 $[^{14}\text{C}]$ 塩酸バラシクロビルまたは塩酸バラシクロビル、及びそれらの遊離体が用いられた。

雄性ラット、雄性マウス及び雄性サルへの本薬の 25mg/kg 単回経口投与時で、ラット及びマウスでは 1 時間以内に血漿中バラシクロビル濃度は定量限界以下となり、サルでは血漿中に本薬は検出されなかった。それに対して、本薬の活性化体であるアシクロビルの血漿中濃度は上昇し、その消失半減期($t_{1/2}$)はラット 0.8±0.2 時間(hr)、マウス 0.34hr、及びサルで 1.4±0.2hr であった。

ラット及びサルにおけるバラシクロビルの反復投与試験では、アシクロビルの AUC は非線形に上昇し、その原因は本薬による腎障害による腎機能低下のためと考えられた。

〔¹⁴C〕 標識した本薬及びアシクロビルの分布に関して、特定の組織への高濃度分布や残留性は認められていない。なお、妊娠ラットでの胎盤、子宮及び胎児への放射能の移行は、認められなかった。

本薬の主排泄経路は尿中であつた。また、妊娠ラットにおいて、本薬は乳汁中に排泄されることが明らかになった。

ラットに 〔¹⁴C〕 標識したバラシクロビル 25mg/kg を経口投与した時の吸収率は 69%であり、同様の標識アシクロビルの経口投与時の吸収率は 8%と考えられたので、プロドラッグ化により吸収率が上昇することが示された。

ヒトにおける薬物動態の検討のために、国内健康成人男子 6 名に本剤 250mg、500mg、1000mg 及び 2000mg のそれぞれを空腹時に単回投与した。1000mg 投与群での血漿中アシクロビルでは、Tmax 2.17±0.61hr、Cmax 5.84±1.08ng/mL、t_{1/2} 3.55±0.27hr、AUC_{0-∞} 22.26±5.73ng·hr/mL 及び CLR 232±26mL/min であった。また、アシクロビル錠 800mg を単回投与した場合のアシクロビルの Cmax が 0.94±0.23ng/mL、t_{1/2} が 2.43±0.55hr 及び CLR 312±33mL/min であり、バラシクロビルはアシクロビルに比べて経口吸収性が改善されたことが示唆された。血漿中アシクロビル濃度から求めた本薬の生物学的利用率は 54.2%であった。

また、バラシクロビル錠 1 回 1000mg 1 日 3 回 3 日間投与時の血漿中アシクロビル濃度推移のシミュレーションを、アシクロビル錠 1 回 800mg 1 日 5 回反復投与した時と比較したところ、両薬物のトラフレベルが同程度であることが示された。

本薬はペプチドトランスポーター PEPT1 の基質であり、消化管吸収における本薬の輸送は β-ラクタム系抗生物質、有機カチオン及び有機アニオンで抑制されることが示された。

本薬の腎臓における排泄には、糸球体ろ過及び尿細管分泌が関与することが示唆され、〔¹⁴C〕 標識バラシクロビル投与後の糞中及び尿中への放射活性の累積排泄率は、それぞれ 47.1%(168hr まで)及び 45.6%(96hr まで)であった。なお、腎機能障害患者では、腎機能低下に応じた用量調節が必要とされている。

審査センターでは、本薬の開発がアシクロビル錠のコンプライアンスを向上させることを目的としていたことから、バラシクロビル錠とアシクロビル錠でのヒトにおける薬物動態パラメータの比較を求めた。その結果、アシクロビル錠申請時のデータが追記され、バラシクロビル錠 1000mg 単回投与では、アシクロビル錠 800mg 単回投与に比べて Cmax 及び AUC_{0-∞} が、それぞれ 6.2 倍及び 4.6 倍に上昇し、吸収過程は、バラシクロビルはアシクロビルと異なる機構によると推察された。また、消失過程は、本薬のクリアランスはアシクロビルに比較して 20%低下したものの、大きな変化はなく、バラシクロビルは吸収後、速やかにアシクロビルに変換され、消失過程では大部分がアシクロビルとして存在すると考えるとの回答を了承した。また、バラシクロビル錠 1000mg 投与での血漿中アシクロビル濃度のピークは、アシクロビル錠に比して 2～3 倍高いことから、安全性に関する考察を求めたところ、この値は、既に市販されている点滴静注用アシクロビル 5mg/kg を 1

時間点滴静注投与直後の Cmax よりも低値であるとの回答を得て、これを了承した。

薬物相互作用に関しては、最近、本薬が PEPT1 及び PEPT2 の基質となるとの論文が公表されたことから、その情報収集を求めた。その結果、1998 年末までに 4 報の論文が公表されており、本薬が PEPT1 及び PEPT2 の基質となることを確認したが、PEPT2 は主に腎尿細管に発現しているため、アシクロビルに速やかに分解される本薬では、PEPT2 の関与は少ないと考えたとの回答を了承した。さらに、PEPT の基質となる薬剤（例えば β -ラクタム剤）と本薬との薬物相互作用について考察を求めたところ、概要中に小腸透過係数に対する輸送担体の阻害剤の影響に関するデータを明記し、考察がなされたので、これらの回答を了承した。また、食事中的アミノ酸や高蛋白食による影響を検討したところ、本薬投与群では胃内容排出速度の低下による Tmax の遅延が認められたが、臨床上本剤の吸収量に問題となる影響は及ばないととの回答を了承した。

また、本剤はクレアチニンクリアランス値に基づき用量を変更するように使用上の注意（案）に記載されているが、このクレアチニンクリアランス値を決める目安として Cockcroft-Gault の式を用いた妥当性について申請者の見解を求め、本薬の薬物動態は腎機能の急激な低下、肝硬変、筋萎縮や体液貯留、肥満、急性疾患等では本式は当てはまらないことから、その旨を使用上の注意（案）に明記するととの回答を了承した。

高齢者における薬物動態パラメータの比較は、65 歳以上を、65 から 74 歳、75 から 79 歳及び 80 歳以上の 3 群に分けての比較を求め、本薬の薬物動態は腎機能以外には影響を受けないと考えたとの回答を了承した。

なお、薬物動態の検討に用いた測定方法、検出限界及び測定法のバリデーションについては、問題は認められなかった。

これらの審査センターの判断が妥当であるか、調査会において検討が必要と考える。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

本剤の臨床試験は、第 I 相単回及び反復投与試験、前期第 II 相オープン試験、後期第 II 相二重盲検試験、第 III 相二重盲検比較試験及び一般臨床試験が国内で実施された。

第 I 相試験では、健康成人男子を対象として、単回投与において 1 回 2000mg まで、反復投与において、1 回 1000mg 1 日 3 回 6 日間投与での忍容性が認められた。

臨床試験の評価方法及び評価項目として、有効性は「皮疹及び疼痛の臨床経過を 6 段階」で、安全性は「副作用の有無及び臨床検査結果から 5 段階」で、また、有用性は「有効性及び安全性を勘案して 6 段階」で評価された。各皮膚症状は紅斑・丘疹、小水疱・膿疱、びらん・潰瘍、痂皮の程度における平均スコアの推移、新しい皮疹の形成停止日、50%痂皮化日、治癒日及び疼痛消失日で集計された。なおプロトコール上、非ステロイド性消炎鎮痛薬、抗菌薬及びビタミン類の使用、並びに非ステロイド性外用消炎鎮痛薬の使用は認められていたが、後期第 II 相試験以降では、これらの併用薬について、症例記録用紙に薬剤名、投与経路、使用期間等を記載することとされた。

前期第 II 相試験は、带状疱疹患者に対する本剤 1 回 1000mg 1 日 3 回 7 日間投与の単一用法・用量でのみ実施された。有効率は 93.8% (45/48) であった。後期第 II 相用量設定試験では、皮疹出現後 72 時間以内の带状疱疹患者に対して 1 日 3 回 7 日間投与で検討され、1

日用量 750mg、1500mg、及び 3000mg 投与群で比較したところ、用量相関性が認められ、有効性においては 3000mg 群が最も高く、安全性においては 3 群間で差が認められなかったことから、本剤の帯状疱疹に対する臨床至適用量は「1 回 1000mg 1 日 3 回」であるとされた。

アシクロビルを対照とした第Ⅲ相二重盲検比較試験では、皮疹出現後 72 時間以内の帯状疱疹患者に対して、本剤 1 回 1000mg 1 日 3 回投与群とアシクロビル錠 1 回 800mg 1 日 5 回投与群での同等性検証を ITT 解析で行ったところ、有効率は本剤群 87.3%(89/102)、アシクロビル群 85.7%(84/98)で、同等性が示された。なお、本剤群と対照群では、投与される錠剤数が異なるため、外見上判別不能のプラセボ錠をマッチングプラセボ錠として使用した。

一般臨床試験は、腎機能低下を伴う患者への用量の調整方法を確認することもひとつの目的として 7 日間投与で実施され、対象患者のクレアチニンクレアランス値(mL/min)がわかっている場合には、30 以上で本剤 1 回 1000mg 1 日 3 回投与、15～30 で 1 回 1000mg 1 日 2 回、15 以下で 1 回 1000mg 1 日 1 回投与とし、不明の場合には、第 2 日目より前日に測定した血清クレアチニン値から Cockcroft-Gault の式によりクレアチニンクレアランス値を計算し、可能な限り早急に用法・用量の調整を行うこととされた。なお、最終的にクレアチニンクレアランス値が 30 以下の患者はエントリーされなかった。自覚症状、臨床検査値の異常変動いずれの場合においても、重篤な副作用は認められなかった。また投与 2 日目及び最終日にそれぞれ 1 症例につき 1 時点（ほぼ T_{max} 付近と考えられる投与 1.5～3 時間後）の血漿中濃度が測定され、血漿中アシクロビル濃度とクレアチニンクレアランスに相関性($R^2=0.441$)が認められた。また 1 例（症例 ）において血清クレアチニン値が 0.93 → 2.1 → 1.14(mg/dL)、BUN 値は 13.6 → 26.2 → 18.8(mg/dL)と悪化した事例が認められている。以上により、海外と同様国内においても腎機能低下患者に対する用法・用量に注意が必要であることが示唆されたとされている。

本剤の臨床効果は、有効性解析可能症例 329 例において 88.1%であった。有効例数は開始病日 24 時間未満が 39 例、24～48 時間未満が 85 例、48～72 時間が 140 例で、投与期間は、270 例が 7 日間であった。なお、申請用量での本剤の有効率は 92.6%(201/217)であった。

また、本剤が帯状疱疹・水痘ウイルスに対する抗ウイルス作用を薬理作用とすることから、ウイルス陽性例におけるウイルスの消長日の中央値を比較したところ、前期第Ⅱ相試験におけるウイルス陽性 38 例で 4 日、後期第Ⅱ相試験（カルテ照合後）の 1 日 3000mg 投与群におけるウイルス陽性 30 例で 3 日、第Ⅲ相比較試験における本剤群 68 例で 3 日であり、また、同試験ではアシクロビル群との有意差は認められなかった。

本剤の安全性に関しては、副作用は安全性解析対象症例 345 例中 24 例に 34 件認められ、主なものは腹痛 10 例、食欲不振 4 例、下痢 3 例、頭痛 2 例、倦怠感 2 例及びめまい 2 例であった。重篤な副作用は 2 例に認められ、本剤投与と関連性がありとされた「嘔吐・めまい・下痢」症例では、本剤投与 1 日後に副作用が発現し、それぞれの症状は軽度と判断されたが、本剤の投与は中止されている。また、本剤投与との関連の可能性がありとされた「急性腎不全」症例は、本剤投与開始 6 日後に副作用が発現し、重度と判断されたが、症状は投与開始 17 日後に消失した。

臨床検査値異常変動は、345 例中 52 例、82 件に認められ、主なものは、GPT 上昇、GOT 上昇、及び BUN 上昇であった。

審査センターでは下記のような審査を主として実施した。

【全般的事項】

有効性の評価は、全試験を通じ、「各皮膚症状の推移から、一旦、皮疹の全般改善度を評価し、さらに疼痛と患者背景を勘案し、総合的な観点から判定されている」とされている。しかしながら、後期第Ⅱ相試験において、主要評価項目である「有効性」については用量相関性が認められているにもかかわらず、各皮膚症状及び疼痛の判定については、新しい皮疹の形成停止日の中央値、50%痂皮化日、治癒日、疼痛消失日、最初に痂皮を認めるまでの期間及び急性期の症状（紅斑・丘疹と小水泡・膿疱）の改善のいずれについても用量相関性が認められておらず、ウイルス消失の推移についても用量相関性が認められていないことから、本剤の至適用量設定のプロセスは妥当であるのか尋ねた。申請者は明確にはこの齟齬の要因について説明できなかったが、種々臨床症状のわずかな違いが積み重なり、3 群間（1 日量 750mg vs 1500mg vs 3000mg）の有効性判定において統計学的に有意な用量相関が得られたとしている。また、海外で実施されたプラセボ対照二重盲検無作為化試験において、主要評価項目である「新しい皮疹の形成が停止するまでの時間」でプラセボ群と統計学的に有意な結果が得られており、本邦第Ⅲ相試験においても副次的評価ではあるものの同じくアシクロビル群と有意な差が確認されている。以上から、審査センターはこの申請者の回答を了解できるが、調査会において、この審査センターの判断が妥当であるのか検討が必要と考える。

前期Ⅱ相試験以降のプロトコル、並びに申請用法・用量において本剤の投与期間を 7 日間のみで実施した理由を尋ねたところ、本剤はアシクロビル錠の経口投与後の吸収性を改善したプロドラッグであり、体内ではほぼ完全にアシクロビルに変換されることより、带状疱疹に対するアシクロビル錠の用法・用量を参考にしたこと、また参考資料とされている海外臨床試験（Antimicrobial Agents and Chemotherapy 39:1546-1553, 1995）では、アシクロビル錠 7 日間投与群、本剤 7 日間投与群、本剤 14 日間投与群が無作為化して比較されているが、主要評価項目である「新しい皮疹の形成が停止するまでの時間」、「痂皮または治癒した皮疹が 50 % 以上になるまでの時間」において アシクロビル錠投与群と本剤 7 日間投与群の間に差が認められず、さらに、本剤 7 日間投与群と 14 日間投与群間においては、前述主要評価項目に加えて「疼痛消失までの時間」と「違和感消失までの時間」の主要評価項目について有意差が認められなかったこと、带状疱疹の自然経過では「新しい皮疹形成」は約 5 日間が一般的であり、この時期は水痘・带状疱疹ウイルスの活動期に該当するため、疾患の増悪（紅斑・丘疹、小水泡・膿疱出現部位の拡大）を防ぐためには、本剤の投与期間が少なくともこの 5 日間を満たすことが重要であると考えられたこと等が理由であるとの回答を得て、これを了承した。

【第Ⅰ相試験】

単回投与試験において追跡検査時（1 週間後）に CPK 高値であった 2 症例の詳細を尋

ねた。追跡検査時のみ CPK 高値 (240 IU/L) であった症例、及び 2000mg 投与前に 693 IU/L、投与 24 時間後に 780 IU/L、追跡検査時 564 IU/L かつ尿蛋白 (+) で、追跡検査からさらに 2 ヶ月経過した時点での再検査で 133 IU/L と CPK の正常化と尿蛋白 (-) が確認された症例のいずれについても「運動によるものであり、治験薬との関連性はない」と判断されたとの回答を得て、これを了承した。

[前期第Ⅱ相試験]

1 回 1000mg 1 日 3 回の 1 用量でのみ前期Ⅱ相試験を実施した経緯が不明確であったため、その詳細を尋ねたところ、当初より、本剤の開発意義は、国内、海外ともに、带状疱疹に対して塩酸バラシクロビル錠 1 日 3 回の投与により、アシクロビル錠の推奨用量である 1 回 800mg 1 日 5 回 7 日間投与時と同等またはそれ以上の有効性を得ることであったこと、国内第Ⅰ相試験の結果、本剤 1 回 1000mg 1 日 3 回投与時の血漿中アシクロビル濃度トラフ値は 0.94 ~ 1.18µg/mL と、既に知られていたアシクロビル錠 1 回 800mg 1 日 5 回投与時の血漿中アシクロビル濃度トラフ値は 1.18 ~ 1.36µg/mL とほぼ同程度となっていたこと、さらに Cmax 及び AUC はアシクロビル錠投与時よりも高くなることも判明していたことから、本剤 1 回 1000mg 1 日 3 回投与により、アシクロビル錠と同等またはそれ以上の有効性を得ることが可能であると申請者は判断していたこと、また前期Ⅱ相試験開始前に成績の得られていた海外臨床試験も踏まえて 1 用量での試験を実施したとの回答を得て、これを了承した。

[第Ⅲ相比較試験]

参考資料とされている海外臨床試験 (Antimicrobial Agents and Chemotherapy 39:1546-1553, 1995) においては、带状疱疹関連疼痛 (Zoster associated pain, ZAP; 带状疱疹発病後にみられる急性期疼痛と带状疱疹後神経痛 (PHN) とを明確に区別して取扱うことが困難なことが多いことから、急性期疼痛と PHN を合わせて ZAP として集計) に関して、アシクロビル群に比し本剤群の「疼痛消失促進」が有意に早くなっているが、国内第Ⅲ相比較試験ではアシクロビル群と本剤群でこの差異が認められなかった理由を尋ねたところ、海外では患者日誌を用いて毎日疼痛の有無を追跡し、疼痛消失日のデータを厳密に収集したのに対し、国内第Ⅲ相比較試験では医師による問診によったこと、及び海外試験では疼痛消失を主要評価項目として 1 群約 380 例で行ったのに対し、国内第Ⅲ相比較試験では有効性等の総合評価を主要評価項目として 1 群約 90 例程度で行ったことによるとの回答を得て、これを了承した。

[安全性のまとめ]

国内臨床試験において、本剤投与前に血清クレアチニン値異常、罹病期間の長い糖尿病 (糖尿病性腎障害の影響をみる)、肝硬変などの基礎疾患のある患者において、臨床検査値の著しい変動等を呈した症例がなかったか申請者に確認したところ、血清クレアチニン値、BUN 値等の腎機能検査値異常あるいは GOT, GPT, Al-P, LDH の肝機能異常などを投与前に認めた症例のうち、投与後にこれら検査値の著しい変動をみた症例はなかったことがまず回答された。一方、罹病期間の長い糖尿病症例に関しては、後期第Ⅱ相試験の 3 例

(症例) 及び第Ⅱ相比較試験の2例(症例) で腎機能検査の異常変動が観察されていた。このうち臨床的に特記すべきものは、後期Ⅱ相試験の症例(糖尿病治療薬使用なし)である。症例 では BUN が 12.5 (mg/dL) から 29.0 へ、血清クレアチニン値が 0.9 (mg/dL) から 2.7 へ上昇していた(本剤投与との因果関係について「関連の可能性あり」とされている)。但し、追跡検査時点ではいずれの異常も正常化している(なお、申請者は罹病期間3年以上あるいは罹病期間不明例を「罹病期間が長い」糖尿病として集計している)。以上の回答を審査センターは了承した。

【添付文書(案)・使用上の注意(案)】

国内臨床試験のうち、前期Ⅱ相、後期Ⅱ相及びⅢ相試験の選択基準は「発疹出現後 72 時間以内の症例」と規定されていたこと、「皮疹出現後 72 時間以内の患者が望ましい」と選択基準が規定されていた一般臨床試験においても皮疹出現後 72 時間を越えて登録された症例が9例しかなかったこと、また、本剤の活性代謝物であるアシクロビルの添付文書では「原則として発病後5日以内に投与を開始する」旨の記載があることを踏まえ、本剤についても同様の記載を使用上の注意に盛り込ませた。

国内からの文献報告(Biol Pharm Bull 19:1591-1595, 1996)に基づき、アシクロビルの添付文書においてテオフィリンとの相互作用に注意する旨の記述がなされているにもかかわらず、本剤の添付文書には反映されていなかったことから、その妥当性を尋ねたところ、テオフィリンとアシクロビルを併用投与した場合、テオフィリンの AUC が 45%増加したことから、テオフィリンの代謝が抑制されることは示唆されるものの血漿中濃度推移及び尿中排泄率に大きな影響を及ぼすほどのものではないと申請者は判断しており、英国グラクソウエルカム本社が把握している全世界の副作用情報においても本剤をテオフィリンと併用した場合に重篤な副作用が発現したとの報告もないことから、本剤の添付文書へのテオフィリンとの相互作用に関する記載は不要と判断した旨の回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

投与前血清クレアチニン値 0.7mg/dL 等で腎機能に問題のなかった国内第Ⅲ相試験症例(20歳・女：併用薬はエクセگران、ロキソニン、ムコスタ、ファナゾール軟膏、アンテベート外用)において、本剤7日間投与最終日に悪心・嘔吐、食欲不振、全身倦怠感出現、投与終了翌日には血清クレアチニン値 5.2mg/dL、その翌日には 6.6mg/dL に上昇した急性腎不全が認められている。本例は補液・利尿により本剤投与終了後 11 日で腎機能正常化しているものの重篤な有害事象であり、申請者も因果関係については「関連の可能性あり」と判断しているにもかかわらず、当初この情報を使用上の注意に反映させていなかったため、重大な副作用欄に反映すべく指導した。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合(注)があった他は、薬事法施行規則第 18 条の 4 の 3 に規定する基準(申請資料の

信頼性の基準)に適合すると考える。

(注)治験実施計画書からの逸脱、申請資料中の数値の転記ミス等。

医薬品機構より報告された資料適合性調査結果の報告を了承し、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、「適合」とされた。

4. 審査センターとしての総合評価

審査センターでは、提出された資料について、以上のような検討を行った結果、本剤の国内における至適用法・用量は適切に設定されており、また、アシクロビル錠を対照とした二重盲検比較試験において、対照薬との同等性が示され、安全性に関しても、アシクロビルと比較して本剤に特徴的な副作用及び臨床検査値異常変動は認められなかったと判断した。また、服薬コンプライアンスにおいては、本剤はアシクロビルに優ると考えられた。一般に抗ウイルス薬では、繰り返し使用によるウイルスの耐性化が問題とされるが、現在のところ、アシクロビルの高度耐性ウイルスは、高頻度では認められておらず、臨床現場では、ホスカルネットが点滴静注投与されている現状から、この服薬コンプライアンスの向上は、患者にとってメリットがあると審査センターは判断し、本剤の承認は可能であると考ええる。

なお、本剤は、毒薬・劇薬には該当しないと考える。

審査報告(2)

平成12年2月18日

〔販売名〕 塩酸バラシクロビル、バルトレックス錠500
〔一般名〕 塩酸バラシクロビル
〔申請年月日〕 平成10年11月25日(輸入承認申請)
〔申請者〕 日本ウエルカム株式会社(現 グラクソ・ウエルカム社)

審査内容

本品目は旧新医薬品第四調査会において審議されている。

調査会審議：平成11年9月20日

調査会審議において以下の5点が指示事項とされた。

- 1) 腎障害者に対する本剤の投与方法、及び本剤で懸念される腎障害に関して見解を述べる
こと。
- 2) 当初からアシクロビルとの比較が考えられるにもかかわらず、第Ⅰ相試験は6日間反復
投与で実施した理由を説明すること。
- 3) 後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験での評価項目における用量相関性、あるいは対照群と
の比較から、本剤の特徴と至適用量設定の過程について説明すること。
- 4) 前期第Ⅱ相以降の臨床試験における、非ステロイド性消炎鎮痛薬の種類による層別解
析を行うこと。
- 5) 添付文書(案)、使用上の注意(案)の記載について、「原則として発病後5日以内に投
与を開始する」と記載する科学的根拠の説明し、「発病」と「皮疹発現」の用語の使い
分けを再検討すること。

- 1) 腎障害者に対する本剤の投与方法、及び本剤で懸念される腎障害に関して見解を述べる
こと。

高齢者への投与に関しては腎機能のみではなく、著しい体重の変化がある場合には体重
を考慮に入れる必要があると考えられることから、海外で高齢者を対象として実施した試
験
の個々のデータについて詳細を検討したが、体重とCmax及び
AUCの相関性は認められなかった。また図ヘー19の血漿中濃度を体重で補正した場合
もクレアチニンクリアランス(CLcr)との相関性は低いままであった。これらの解析からは
体重を考慮した投与量の必要性は明確には示されなかった。年齢や体重を含め種々の要因
を考慮した投与量の調節は必要と考えるが、実地医療上の実用性に乏しく、適切な方法も
ない。一方、本剤の投与量を調節する上で腎機能の評価は極めて重要であり、CLcr値を
指標とする投与量調節の意義は大きいと考える。

高齢者を含む腎機能障害者に対するバラシクロビル投与量を、CLcrを指標として、1回1000mgを、CLcr >30mL/minでは1日3回、15~30mL/minでは1日2回、<15mL/minでは1日1回とした根拠は、米国において実施した5つの臨床薬理試験からCLcrとアシクロビルの全身クリアランスの相関を検討し、導かれた相関式から各投与量に対応するAUCを推定し、1日投与量を決定した。またCLcrが0と考えられる透析患者においても、Cmaxは腎機能正常患者にアシクロビルを点滴静注したときの点滴終了直後の血漿中濃度と同程度であったことから、1回投与量を減ずる必要はなく投与回数のみで調節できると判断している。

アシクロビル錠と比較した場合、本剤投与後には急性腎不全の症例がみられたり、BUNや血清クレアチニンが上昇する症例が多いなど、本剤の腎機能に及ぼす影響が、アシクロビルと比較して高いことが懸念された。この点については、本剤に関する外国データ、及びアシクロビルの錠剤、顆粒剤、注射剤に関する国内外のデータも含めて有害事象が認められた症例における本剤の血中濃度、併用薬剤との関連性等を踏まえて分析した。その結果、国内臨床試験において本剤投与により腎機能異常に関する副作用を発現した11例中9例が60歳以上（うち65歳以上は5例）であり、これら11例について併用薬を検討すると、6例に非ステロイド性抗炎症剤、2例に高血圧症治療剤、1例に抗てんかん剤が使用されていた。これらにより「使用上の注意（案）」には、重大な副作用として「急性腎不全」、その他の副作用として「腎障害」、重要な基本的注意には「水分摂取」の記載を行い、注意喚起を行っているとしている。

審査センターは、これらの回答を了承した。しかしながら、添付文書（案）に非ステロイド性抗炎症剤、高血圧症治療剤、抗てんかん剤等の併用薬に関する注意喚起を記載すること、高齢者に対して適切な情報提供を行うことが必要であると考えている。

2) 当初からアシクロビルとの比較が考えられるにもかかわらず、第Ⅰ相試験は6日間反復投与で実施した理由を説明すること。

申請者は通常、薬剤の臨床使用期間は様々な場合が想定されるため、第Ⅰ相試験においては、海外の第Ⅰ相試験成績をもとに、本剤1000mgを1日3回投与した場合に血漿中濃度が投与5日以内に定常状態に達すると予想し、試験計画を立案した。すなわち、反復投与による薬物動態の変化の有無・定常状態の確認・蓄積性の検討などのためには定常状態に達するまでの期間の反復投与が必要と考え、定常状態に達しうると推定した6日間を投与期間と設定し、忍容性を評価した。しかし本剤については当初からアシクロビルとの比較が考えられたことから、第Ⅰ相試験においてもアシクロビルの臨床投与期間である7日間投与での検討がより適切であったと考えている。

審査センターは、これらの回答を了承した。

3) 後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験での評価項目における用量相関性、あるいは対照群との比較から本剤の特徴と至適用量設定の過程について説明すること。

申請者は、本剤の特徴としては、第Ⅲ相試験では、「新しい皮疹の形成停止日」においてアシクロビル群と有意な差が認められたことから、本剤はアシクロビルに比較して新しい皮疹の形成に対する抑制効果が強いと考えており、投与回数、投与量ともにアシクロビル錠より少なくより簡便な投与が可能であることとしている。

本剤の臨床推奨用量設定の過程については、各臨床症状の推移において、統計学的に有意な差を認めた項目はなかったが、「ウイルス消失日」及び追加で解析をおこなった「最初に痂皮を認めた日」について用量依存的な結果が示唆されたこと、有効性判定において用量依存性が認められたことから、より高用量を臨床推奨用量と判断し、この判断は、安全性判定において各用量間に有意な差が認められなかったことから裏付けられ、1回1000mg、1日3回が臨床推奨用量であると判断したとしている。

審査センターは、これらの回答を了承した。

4) 前期第Ⅱ相以降の臨床試験における、非ステロイド性消炎鎮痛薬の種類による層別解析を行うこと。

併用された主な非ステロイド性酸性抗炎症剤(NSAIDs)の種類別の層別解析として、国内臨床試験において10例以上併用された各NSAIDsについて、各症例の疼痛消失日をKaplan-Meier推定法による生存時間解析を行った。その結果、疼痛が認められた318例のうち、NSAIDsの非併用例は79例、併用例は239例であり、10例以上併用された NSAIDsの内訳は、ロキソニン（ロキソプロフェンナトリウム）単独併用例が115例、ボルタレン（ジクロフェナクナトリウム）単独併用例が39例、ロキソニンとボルタレンの併用例が13例であった。これらNSAIDs併用例の疼痛消失の推移について、NSAIDs非使用例、NSAIDs併用例の疼痛消失日の中央値はそれぞれ投与14日後、20日後であり、またボルタレン単独併用例、ロキソニン単独併用例の疼痛消失日の中央値は、それぞれ投与16日後、19日後であり、ロキソニン、ボルタレン併用例は13例中8例が疼痛の消失を認めなかった。NSAIDsが併用されていた症例は、NSAIDs非併用例と比べ、開始時の疼痛が強い症例が多く、そのため疼痛の消失が遅かったと考察している。

審査センターは、各臨床試験におけるNSAIDs併用例、非併用例のそれぞれの割合、及びNSAIDs併用の開始時期を確認する必要があると判断している。

5) 添付文書（案）、使用上の注意（案）の記載について、「原則として発病後5日以内に投与を開始する」と記載する科学的根拠の説明し、「発病」と「皮疹発現」の用語の使い分けを再検討すること。

「原則として発病後5日以内に投与を開始する」と記載する科学的根拠については、国

内臨床試験では、投与開始時に、個々の被験者の皮疹経過についてできるだけ均一にするために「皮疹発現後72時間以内」の制限を設けた。一方、実際の臨床現場においては、皮疹の発現後3病日以内に来院する患者は50%であり、3病日を過ぎてから5病日までに来院する患者を含めると70%になると報告されている。本剤の一般臨床試験において皮疹発現後72時間を超えて治験を実施した9例の有効率は100%(9/9)と国内全臨床試験における有効率88.1%(290/329)と比較しても、症例数は少ないものの有効率は高く、有効性は期待できると考えている。

「発病」と「皮疹発現」の用語の使い分けについては、带状疱疹では皮疹の発現前より神経痛様の疼痛や知覚異常といった前駆症状を伴うことが多く、このような場合「発病」と「皮疹発現」の時期は異なることから、重要な基本的注意の記載は「原則として皮疹出現後5日以内に投与を開始すること」と改訂した。

審査センターは、これらの回答を了承した。

総合判断

審査センターは、今回提出された回答内容より、本剤の臨床推奨用量の設定、及び、本剤の投与開始の目安に対しての回答を了承し、本剤は承認できるのではないかと判断している。

審査報告 (3)

平成12年4月21日

〔販売名〕 塩酸バラシクロビル、バルトレックス錠500
〔一般名〕 塩酸バラシクロビル
〔申請年月日〕 平成10年11月25日（輸入承認申請）
〔申請者〕 日本ウエルカム株式会社（現 グラクソ・ウエルカム社）

1. 審査内容

審査センターは審査報告（2）をもとに専門にかかわる委員への意見を求めた。調査会審議における5点の指示事項について専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

- 1) 腎機能障害者に対するクレアチニン・クリアランスを指標とした投与回数の調整による投与方法、及び本剤で懸念される腎障害に関しては、非ステロイド性消炎鎮痛剤等と併用すると腎機能障害を起こしやすい旨の記載をすることとの審査センターの判断に専門委員は同意した。また専門委員から腎機能に及ぼす影響について市販後調査で十分に調査する必要があるとの意見が出され、申請者より市販後調査基本計画書（案）骨子が提出された。腎機能に及ぼす影響については使用成績調査の重点調査事項とし、腎機能に関連した副作用が発現した症例については詳細調査するとの計画内容を、審査センターは妥当であると判断した。
- 2) 当初からアシクロビルとの比較が考えられるにもかかわらず、第Ⅰ相試験は6日間反復投与で実施したのは不適切であったとの回答を専門委員も同意した。
- 3) 後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験での評価項目における用量相関性、あるいは対照群との比較からの本剤の特徴と至適用量設定の過程についての申請者の説明に専門委員も同意した。しかしながら、個別症例の判定基準、及び第Ⅲ相試験について個別臨床症状に関する海外試験との整合性については確認しておく必要があるとの意見が出された。申請者より、試験実施当時は個々の症例について判定根拠を明確にすることが困難であると考えたことから、全試験を通じて皮膚科専門医師による皮疹の全般改善度により判定していたこと、外国試験と国内第Ⅲ相試験の比較の結果「新しい皮疹の形成停止日」と「50%痂皮化日」では類似の結果が得られていることが示された。審査センターはこれらの回答を了承した。
- 4) 前期第Ⅱ相以降の臨床試験における、非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)の種類による層別解析の結果に関しては、専門委員も各臨床試験におけるNSAIDs併用例、非併用例のそれぞれの割合、及びNSAIDs併用の開始時期を確認すれば、申請者の回答は妥当なものであるとの審査センターの意見に同意した。申請者より併用例、非併用例の割

合、開始時期が回答され、審査センターは申請者の回答が妥当であることを確認した。
5) 添付文書（案）、使用上の注意（案）の「原則として発病後5日以内に投与を開始する」との重要な基本的注意の記載は「原則として皮疹発現後5日以内に投与を開始すること」と改訂することに専門委員も同意した。

規格及び試験方法に関しては、審査センターより原薬における類縁物質及び水分、並びに製剤の溶出試験の規格値等について、規格値の設定根拠の説明を求めている。申請者はこれらの規格値の見直しを行い、規格値の再設定と設定根拠の説明を行った。審査センター及び専門委員は、新たな規格値が適切に設定されたと判断した。

安定性に関しては、製剤の36ヶ月までの安定性試験結果が提出され、本剤が36ヶ月まで安定であることが示された。原薬は36ヶ月までの安定性試験を現在継続中である。

なお、審査概要書（1）において、調査会に意見を求めた

- ① 本剤の薬物動態から、本剤の用法・用量の設定及び使用上の注意（案）等の記載が妥当であるか
 - ② 本剤の臨床試験成績から本剤の臨床推奨用量が適切に設定されているか
- の2点については、申請者からの回答及びその後の審査センターでの審査を踏まえた審査センターの判断に専門委員は同意した。

以上の結果、医薬品医療機器審査センターは本剤を承認して差し支えないと判断した。

2. 審査概要書(1)の訂正

- ・「同等性」との記載は、「同等性（非劣性）」と訂正する。
- ・イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料中の「性器ヘルペス」の記載は「カポジ水痘様発疹症、口唇・顔面ヘルペス」と変更する。
- ・ニ. 急性毒性（単回投与）、亜急性・慢性毒性（反復投与）、催奇形性（生殖発生毒性）その他の毒性に関する資料中の

「概略の致死量はラットで雌雄とも5,000mg/kg以上、サルで2,000mg/kgである」は「概略の致死量はラットで雌雄とも5,000mg/kg、サルで2,000mg/kg以上である」

「ラット（Seg. I 及び Seg. II）及びウサギ（Seg. II 及び Seg. III）」は「ラット（Seg. I、Seg. II 及び Seg. III）及びウサギ（Seg. II）」

「胎児に対する影響は認められなかった」は「出生児に対する影響は認められなかった」

「変異原性」は「遺伝毒性」

「マウスリンフォーマ試験で本薬の活性代謝物であるアシクロビルの作用と考えられる」は「マウスリンフォーマ試験及び小核試験で本薬の活性代謝物であるアシクロビルの作用と考えられる」

とそれぞれ記載を訂正する。

・へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料中の「また、本剤はクレアチニンクリアランス値に～回答を了承した。」の部分の記載を以下のように訂正する。

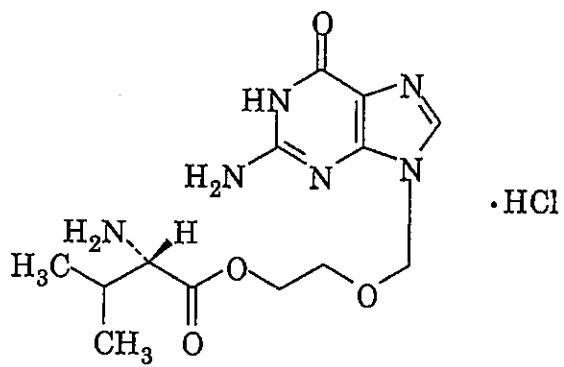
「また、本剤はクレアチニンクリアランス値に基づき用量を変更するように使用上の注意(案)に記載されているが、このクレアチニンクリアランス値を決める目安としてCockcroft-Gaultの式を用いた場合、本薬の薬物動態は腎機能の急激な低下、肝硬変、筋萎縮や体液貯留、肥満、急性疾患等では本式は当てはまらないとの問題を生じることを審査センターは指摘した。申請者よりクレアチニンクリアランスの算出方法を使用上の注意(案)に明記するとの回答を得、これを了承した。」

3. 再審査期間等

本剤は、新有効成分含有医薬品であるので、再審査期間は6年が適当であると判断する。また、原薬及び製剤は、共に毒薬及び劇薬には該当しないと判断した。

別紙

構造式：



平成12年 5月18日
医薬品安全局審査管理課

審査報告書(2)

[審査品目] 販売名：塩酸バラシクロビル、バルトレックス錠500
一般名：塩酸バラシクロビル
[申請年月日] 平成10年11月25日(輸入承認申請)
[申請者] 日本ウエルカム株式会社(現 グラクソ・ウエルカム株式会社)

[審査結果]

塩酸バラシクロビルの有効期間を「設定しない」に改めた上で承認して差し支えない。

(参考)

申請者より安定性に関する追加の試験成績が提出されたことから、医薬品医療機器審査センターにおいて審査を行った結果、本品目の有効期間を設定しないことは妥当と判断されたものである。

[審査概要書(その1)の訂正]

- ・ 15頁、4. 審査センターとしての総合評価 の「臨床現場では、ホスカルネットが点滴静注投与されている現状から」の記載は適正使用の観点から不適切なので削除する。

この訂正によって、審査結果に変更はない。

薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)]の第1の2(1)ウに該当する医薬品(平成12年7月3日承認)

販 売 名	申 請 会 社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備 考
塩酸バラシクロビル バルトレックス錠500	グラクソ・ウエルカ ム(株)	L-バリン 2-[(2-アミノ-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-9H-プリン-9-イル)-9-メチル]エチル 一塩酸塩 2-[(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)methoxy]ethyl L-valinate monohydrochloride (一般的名称: 塩酸バラシクロビル valaciclovir hydrochloride) 1錠中、塩酸バラシクロビルをバラシクロビルとして500mg含有する錠剤 効能・効果は 「带状疱疹」 (抗ウイルス剤: 625)	6 年	(注2)
			規制区分	
			指定医薬品 要指示医薬品	

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。