

衛研発第 3241 号
平成 14 年 8 月 8 日

厚生労働省医薬局長 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以下の通り報告する。

記

〔販 売 名〕 バルトレックス錠 500、バルトレックス顆粒 50%

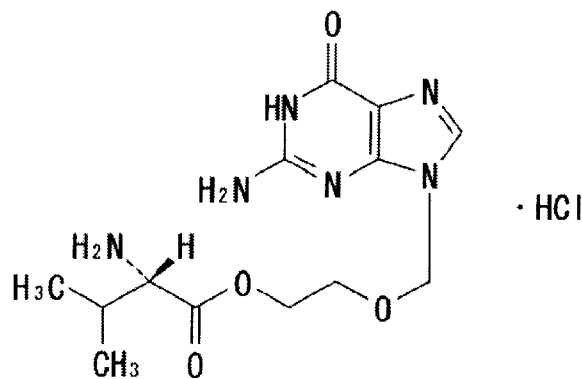
〔一 般 名〕 塩酸バラシクロビル

〔申 請 者〕 グラクソ・スミスクライン株式会社

〔申請年月日〕 平成 13 年 8 月 16 日
(バルトレックス錠 500：輸入承認事項一部変更承認申請
バルトレックス顆粒 50%：製造承認事項一部変更承認申請)

〔申 請 区 分〕 1-(4) 新効能医薬品

〔化学構造式〕



分子式：C₁₃H₂₀N₆O₄ · HCl

分子量：360.80

〔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

〔審査担当部〕 審査第一部

審査結果

平成 14 年 8 月 8 日

[販 売 名] バルトレックス錠 500、バルトレックス顆粒 50%

[一 般 名] 塩酸バラシクロビル

[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社

[申請年月日] 平成 13 年 8 月 16 日

(バルトレックス錠 500：輸入承認事項一部変更承認申請

バルトレックス顆粒 50%：製造承認事項一部変更承認申請)

[審 査 結 果] (1) 有効性について、対照薬であるアシクロビルとの非劣性が検証されている。
(2) 安全性について、既承認用量よりも低用量であり、提出された資料からも大きな問題はみられていない。
(3) 既存薬であるアシクロビルは 1 日 5 回投与であるのに対し、本薬は 1 日 2 回投与であることから、服薬コンプライアンスの向上が期待できる。
以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] 単純疱疹、帯状疱疹（下線部：今回追加）

[用法・用量] 単純疱疹：通常、成人にはバラシクロビルとして 1 回 500mg を 1 日 2 回経口投与する。

帯状疱疹：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。

（下線部：今回追加）

審査報告（１）

平成 14 年 7 月 25 日

1. 申請品目

[販 売 名]	バルトレックス錠 500、バルトレックス顆粒 50%
[一 般 名]	塩酸バラシクロビル
[申 請 者]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 13 年 8 月 16 日 (バルトレックス錠 500：輸入承認事項一部変更承認申請 バルトレックス顆粒 50%：製造承認事項一部変更承認申請)
[剤型・含量]	バルトレックス錠 500： 1 錠中に塩酸バラシクロビル 556mg (バラシクロビルとして 500mg) を含有するフィルムコート錠 バルトレックス顆粒 50%： 1g 中に塩酸バラシクロビル 556mg (バラシクロビルとして 500mg) を含有する顆粒剤
[効能・効果]	<u>単純疱疹、帯状疱疹</u> （下線部：今回追加）
[用法・用量]	<u>単純疱疹： 通常、成人にはバラシクロビルとして 1 回 500mg を 1 日 2</u> <u>回経口投与する。</u> 帯状疱疹： 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。 (下線部：今回追加)

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（以下、本薬）は、抗ウイルス薬であるアシクロビル（ACV）の吸収性を改善したプロドラッグ（L-バリンエステル体）であり、19 年に米国のバローズウエルカム社（現：グラクソ・スミスクライン社）において開発された。消化管より吸収された本薬は速やかに加水分解され、活性代謝物である ACV が抗ウイルス作用を示す。

本薬は本邦において先に臨床試験が終了した「帯状疱疹」の適応症について、錠剤が 2000 年 7 月、顆粒剤が 2001 年 7 月にそれぞれ承認を取得している。本申請は、「単純疱疹」の効能追加のために輸入・製造承認事項一部変更承認申請が行われたものである。

単純疱疹はヒトヘルペスウイルスである単純ヘルペスウイルス 1 型及び 2 型が皮膚、粘膜に感染し限局性の水疱性病変を形成する疾患である。その感染様式や発症部位により、口唇・顔面ヘルペス、性器ヘルペス、カポジ水痘様発疹症、ヘルペス性瘰癧、ヘルペス性歯肉口内炎、臀部ヘルペスなど様々な病型に分類される。化学療法として ACV が有効であるが、ACV 経口製剤はそ

のバイオアベイラビリティの低さを補うための服薬回数の多さから、服薬コンプライアンスが不良であった。

国内では、抗ウイルス薬としては ACV（錠剤、顆粒剤、軟膏剤及び点滴静注剤）並びにピダラビン（軟膏剤及びクリーム剤）が単純疱疹の効能について承認されている。

本薬は、「単純疱疹」の適応については海外 65 カ国以上で、また「帯状疱疹」の適応についても 85 カ国以上で既に市販されている。

ホ．薬理作用に関する資料

本申請にあたって、本薬の薬理作用に関する資料としては、*in vivo*における本薬の抗 HSV 作用を検討した試験と一般臨床試験で分離した HSV 株の ACV 感受性を *in vitro* で検討した試験の 2 つの試験報告が添付資料として提出されている。

*In vivo*における本薬の抗 HSV 作用を検討した試験では、本薬の抗 HSV-1 作用を、ウイルス接種によって惹起される皮膚病巣を指標に検討されている。その結果、対照群では HSV-1 感染による皮膚病巣は次第に悪化した。本薬投与群及び ACV 投与群ではいずれも対照群に比べて病巣の悪化は顕著に抑制された。本薬と ACV は同一濃度（1mg/mL）で、病巣悪化抑制作用も同程度であったが、モル換算すると本薬は ACV の約 0.7 倍であり、この点を考慮すると本薬は ACV より優れた効果を示す可能性が示唆された（添付資料ホー1）。

一般臨床試験で分離した HSV 株の ACV 感受性を *in vitro* で検討した試験では、患者から分離された HSV-1（6 株）、HSV-2（31 株）に対する ACV の抗ウイルス作用がプラーク減少法で測定されている。その結果、ACV の HSV-1 に対する IC_{50} は 0.07～0.12 μ g/mL であり、国内の臨床分離株に対する IC_{50} は 0.02～0.32 μ g/mL 及び外国臨床分離株に対する IC_{50} は 0.01～1.25 μ g/mL の範囲内であった。一方、ACV の HSV-2 に対する IC_{50} は 0.04～0.56 μ g/mL であり、国内の臨床分離株に対する IC_{50} は 0.17～0.70 μ g/mL 及び外国臨床分離株に対する IC_{50} は 0.01～3.20 μ g/mL と顕著な差は認められなかった（添付資料トー4）。

審査センターでは、*in vivo*における本薬の抗 HSV 作用が確認された点については特段の問題はないと考えるが、さらに本薬が ACV より優れた効果を示す可能性が示唆された、とする申請者の見解は明確に証明されたものではなく根拠が不十分であると判断する。また、一般臨床試験で分離した HSV 株の ACV 感受性を *in vitro* で検討した試験では、HSV-2 に対する ACV の感受性がわずかながら上がっているとも見ることができ、HSV-1 も含めて今後も感受性については十分に観察を行っていく必要があるものと考えている。

ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本申請にあたって、単純疱疹患者を対象とした前期第Ⅱ相試験及びカポジ水痘様発疹症患者を対象とした後期第Ⅱ相試験における血漿中の本薬及び ACV 濃度の測定結果が提出されている。

前期第Ⅱ相試験では、本薬錠剤 500mg を 1 日 2 回 5 日間反復投与し、組み入れ症例 55 例中 53 例について、最終服薬後に症例あたり 1 時点の血漿中濃度が測定された（添付資料トー1）。また、後期第Ⅱ相試験では、本薬錠剤 250mg、500mg または 1000mg を 1 日 2 回 5 日間反復投

与し、組み入れ症例 152 例中 140 例について、投与開始 3 日目に症例あたり 1 時点の血漿中濃度が測定された（添付資料ト-2）。

本薬の血漿中濃度は、投与後 4 時間以降、ほとんどの症例で $0.1\mu\text{g/mL}$ 以下であり、本薬は吸収された後、体内で速やかに ACV に変換されていることが示唆された。また、血漿中 ACV 濃度は、投与量の増加に伴って上昇する傾向が認められた。

また、海外における試験成績から、腎機能障害患者における投与量の調節方法の検討結果について、参考資料へ-1 として提出された。

現在、国内で承認されている帯状疱疹については、通常用量は $1000\text{mg}\times 3/\text{日}$ であり、クレアチニンクリアランス（CLcr）による投与間隔の調節の目安として

CLcr： $>30\text{mL/min}$ $1000\text{mg}\times 3/\text{日}$

CLcr： $15\sim 30\text{mL/min}$ $1000\text{mg}\times 2/\text{日}$

CLcr： $<15\text{mL/min}$ $1000\text{mg}\times 1/\text{日}$

とされている。

これに対し、単純疱疹に対する申請用量は $500\text{mg}\times 2/\text{日}$ であることから、米国における薬物動態試験成績をもとに投与量の調節方法が検討された。

米国において薬物動態が検討された 5 つの試験（健康成人単回投与（7 例）、健康成人反復投与（8 例）、腎機能障害者（9 例）、高齢者（9 例）、HIV 感染者（8 例））の結果に加え、第 I 相試験において本薬の投与量の増加に伴って血漿中 ACV の AUC の増加率に減少が認められることをふまえた結果、腎機能障害の程度に応じて 1 日あたりの ACV の AUC を同程度に維持するためには、CLcr が 15mL/min 未満の患者では $500\text{mg}\times 1/\text{日}$ へ投与回数を減らすことが妥当と考えられた。

審査センターは、腎機能障害患者における投与量調節について、AUC の推定値から設定されていることから、Cmax やトラフ値等、他の薬物動態パラメータを考慮する必要があるか説明を求めた。これに対し申請者より、本薬の活性代謝物である ACV で CLcr から算出した AUC の推定値に基づいた投与量の調節がすでに確立されていることから、本薬の帯状疱疹のときと同様にその方法で設定した、との回答がなされた。審査センターはさらに、外国人における成績をもとに投与量調節方法を設定したことの妥当性について説明を求めた。これに対し申請者より、国内及び海外での試験成績から ACV の薬物動態は国内外で類似していること、血漿中 ACV と CLcr との相関性を検討した結果、体重を考慮した投与量調節の必要性はないと考えられることから、投与量の調節法について外国人のデータを用いることは妥当である、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

ト．臨床試験成績に関する資料

1) 第 I 相臨床試験

本薬の第 I 相試験成績は、帯状疱疹に対する承認申請時（平成 10 年 11 月）に、評価資料として既に提出されている。健康成人男性を対象として、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とされている。

2) 単純疱疹に対する前期第Ⅱ相臨床試験（添付資料ト-1）

単純ヘルペスウイルスに起因する後述の疾患（いわゆる単純疱疹）に対する本薬の有効性及び安全性を検討する前期第Ⅱ相試験が平成 年 月～同年 月の期間に実施された。A 群（主に初感染例）として、カポジ水痘様発疹症、口唇・顔面ヘルペス初感染、性器ヘルペス初感染、ヘルペス性瘰癧及びその他の皮膚・粘膜単純ヘルペス初感染患者が、B 群（主に再発例）として、再発型口唇・顔面ヘルペス、再発型性器ヘルペス、臀部ヘルペス、及びその他の再発型皮膚・粘膜単純ヘルペス患者が、合わせて 55 例登録され、未成年患者の同意のみ取得した 2 例（症例 No. 及び No. ）が GCP 違反に該当するとして除外されたほか、対象外疾患（膿疱疹、带状疱疹等）で登録された 4 例、治療開始 3 日目以降来院しなかった 1 例を除く 48 例が PC 解析対象例とされている（有効性解析においては、さらに過量投与等の 3 例（症例 No. 、No. 、No. ）が除外されている）。本試験では、全例に本薬 1 回 500mg が 1 日 2 回、原則として 5 日間（A 群については 7 日間まで延長可）投与することとされ、臨床効果（有効性）は、皮疹及びその他の症状の臨床経過に患者背景を総合的に勘案し、「著効、有効、やや有効、無効、悪化、判定不能」の 6 段階で判定されており、安全性は、副作用の有無及び臨床検査結果を総合的に判断し、「問題なし、やや問題あり、問題あり、重大な問題あり、判定不能」の 5 段階で判定されている。

本試験における本薬の有効率（有効性解析対象例における「有効」以上の症例数の割合）は、A 群 100%（16/16 例）、B 群 89.7%（26/29 例）であり、全体では 93.3%（95%信頼区間（CI）：81.73～98.60）であった。

安全性については、91.7%（44/48 例）が「問題なし」と判断された。本試験で認められた有害事象は 5 例（10.4%）6 件（多形紅斑様皮疹、ふらつき感、頭痛、睡眠障害、嘔気、顔のほてり各 1 件）で、中等度の多形紅斑様皮疹（症例 No. ）以外は全て軽度と判断されている。多形紅斑様皮疹の症例は、再発したカポジ水痘様発疹症に対して、本薬 7 日間の投与を受けた最終日に同事象が発現し、翌日よりトラネキサム酸、マレイン酸クロルフェニラミン（1 日のみ）、ACV（1 日のみ）等による対症療法をうけた。同事象は、発症 7 日後に消失しており、ヘルペスウイルスによる可能性が高いと考えられたとされている（カポジ水痘様発疹症は本薬投与終了 4 日後に治癒）。臨床検査値異常変動は 8 例（16.7%）12 件（LDH 上昇 2 件等）に認められた。LDH 上昇を認めた 2 例（症例 No. 及び No. ）は、ともにアトピー性皮膚炎を基礎疾患としており、試験期間中にそれらの増悪が見られた。アトピー性皮膚炎の増悪により LDH が上昇することが報告されてはいる（J Dermatology 17:477-481,1990）が、症例検討会（19 年 月 日開催）において本薬との関連性も「可能性あり」と判断されている。

3) カポジ水痘様発疹症（疱疹性湿疹）に対する後期第Ⅱ相臨床試験（添付資料ト-2）

単純疱疹に対する本薬の臨床至適用量を検索することを目的に、単純疱疹の一病型であるカポジ水痘様発疹症（疱疹性湿疹）患者を対象に、二重盲検法により本薬 500mg/日、1000mg/日及び 2000mg/日（いずれも 5 日間投与）の 3 群間での用量比較試験が、平成 年 月～平成

年 月の期間に実施された。登録された 152 例のうち、GCP 違反に該当すると判断された未成年患者のみから同意取得した 6 例、同意能力を欠く患者（ ）を登録した 1 例、契約外医療機関で治験のための診察が行われた 1 例のほか、未服薬 2 例、間接照合（後述）未実施 3 例などの計 14 例を除く 138 例が PC 解析対象例とされている（有効性解析においては、さらに除外基準に抵触する 8 例、対象外疾患が登録された 4 例など計 15 例が除外され、安全性解析からは臨床検査実施違反と判断された 7 例が除外されている）。なお、GCP 違反の 8 例における有効性及び安全性（評価基準は前期第Ⅱ相試験と同じ）は以下のとおりであった；有効性：著効 2 例、有効 4 例、やや有効 1 例、悪化 1 例；安全性：問題なし 4 例、やや問題あり 4 例（有害事象として尿蛋白陽性・血小板増多症、LDH 上昇、便秘、好酸球増多症・尿糖陽性が認められたため）。本試験は旧 GCP で行われたが、平成 9 年 4 月に施行された新 GCP を考慮し、データの質と信頼性を確保するために、治験担当医師の合意が得られなかった の 3 例を除く全登録症例について、キーコード開票（平成 年 月 日）後に原資料と症例記録用紙の記載内容との間接照合が実施されている。

本試験における本薬の有効率は、500mg 群 78.9% (30/38 例)、1000mg 群 90.0% (36/40 例)、2000mg 群 95.6% (43/45 例) であり（間接照合後の成績）、Cochran-Armitage 検定により有効率には統計学的に有意な用量相関性が認められた ($p=0.0145$ ；片側)。また、500mg 群と 2000mg 群との間では、統計学的に有意な有効率の差が認められたとされている (χ^2 検定、 $p=0.0206$ ；両側)。なお、間接照合前の成績は 500mg 群 81.4% (35/43 例)、1000mg 群 89.4% (42/47 例)、2000mg 群 96.0% (48/50 例) であり、間接照合後と大きな違いは認められなかったとされている。

安全性については、131 例（間接照合後）の解析対象例において、500mg 群で 22.0% (9/41 例)、1000mg 群で 6.7% (3/45 例)、2000mg 群で 15.6% (7/45 例) の有害事象（自他覚症状）が認められた。本治験における死亡及び重篤な有害事象は認められなかったとされているが、中等度の感染 2 例（症例 (500mg 群)、 (2000mg 群)）と頭痛（症例 (500mg 群)、下痢（症例 (500mg 群)）各 1 例など 14 例 16 件（前述以外の事象は全て軽度）が重要な有害事象として挙げられている。安全性判定による安全率（解析対象例における「問題なし」の症例の割合）は、500mg 群 95.1% (39/41 例)、1000mg 群 95.6% (43/45 例)、2000mg 群 91.1% (41/45 例) であり、3 群間に統計学的有意な差は認められなかったとされている（間接照合前でも、500mg 群 97.8% (44/45 例)、1000mg 群 91.8% (45/49 例)、2000mg 群 93.6% (44/47 例) であり、3 群間に統計学的有意差はなし）。

本試験の結論として、1000mg 群の有効率 90.0% は、現在単純疱疹の治療に広く用いられている ACV の成績と比較しても臨床的に十分であり、海外での本薬承認用量が米国の初発型性器ヘルペスに対する用量（2000mg/日）を除き、1000mg/日であることから、安全かつ十分な有効性を示した「1 回 500mg、1 日 2 回、5 日間投与」が至適用法・用量と考えられたとされている。

4) 単純疱疹に対する第Ⅲ相臨床試験（ACV を対照とした二重盲検比較試験）（添付資料ト-3）

単純疱疹に対する本薬（1000mg/日、5 日間投与）の有効性及び安全性を、ACV 錠（1000mg/

日、5日間投与)を対照に検証する多施設、無作為化並行群間、二重盲検比較試験が平成 年 月～平成 年 月の期間に実施された。本試験の対象疾患は、カポジ水痘様発疹症及び口唇・顔面ヘルペスとされたが、重症化することが多い前者と同一の基準で評価が可能となるように、後者は「10個以上の」丘疹・小水疱を有する中等症以上の患者に規定したとされている。全300例の登録例のうち、有効性評価については、対象外疾患4例など計7例を除く293例がFAS解析対象例とされ、安全性評価については、砕錠して服薬した本薬群の1例とACV群の未服薬例及び後期第Ⅱ相試験との重複登録例各1例を除く297例が解析対象とされている。本試験の有効性は、皮疹の推移と患者背景を勘案した「著効、有効、やや有効、無効、判定不能」の5段階(参考として、投与開始時の皮疹の総数を100%とした場合、著効は「投与開始5日後以内」に皮疹総数が50%以下に減少した場合とされ、以下同様に、有効は「6～8日後以内」に50%以下に減少、やや有効は「9～13日後以内に」50%以下に減少、無効は「13日後以内に50%以下に減少しなかった場合」とされている)で評価され、安全性は、副作用の有無及びその内容を総合的に判断し、「問題なし、やや問題あり、問題あり、重大な問題あり、判定不能」の5段階で判定されている。

本試験のFAS解析集団における有効率は、本薬群95.9%(141/147例)、ACV群89.7%(131/146例)であり、有効率の差の95%CIは0.3～12.1であり、非劣性が検証された(非劣性の $\Delta=10\%$)。なお、群間に統計学的有意差が認められたとされている(Fisherの直接確率計算法、 $p=0.0439$)。

本試験における有害事象(自他覚症状及び臨床検査値異常変動)は、本薬群の55.7%(83/149例)、ACV群の57.4%(85/148例)に認められ、主な事象として、頭痛(本薬群15.4%(23/149例)、ACV群8.8%(13/148例))、眠気(本薬群10.1%(15/149例)、ACV群3.4%(5/148例))、倦怠感(本薬群5.4%(8/149例)、ACV群2.0%(3/148例))、かぜ症候群(本薬群5.4%(8/149例)、ACV群5.4%(8/148例))などが挙げられているが、いずれも軽度又は中等度であり、それらのほとんどが無処置又は対症療法の実施により消失又は軽快したとされている。本試験における死亡又は重篤な有害事象は認められなかったが、以下の5例が重要な有害事象として挙げられている；症例No. (本薬群)動悸、No. (本薬群)頭痛、嘔気、No. (ACV群)嘔気、No. (ACV群)急性蕁麻疹、No. (ACV群)頭痛、胃部不快感。なお、安全率は本薬群77.2%(115/149例)、ACV群73.0%(108/148例)、安全率の差の95%CIは-5.6～14.0であり、本薬のACVに対する非劣性が検証されたとされている(非劣性の $\Delta=10\%$)。

5) 性器ヘルペスに対する一般臨床試験(添付資料ト-4)

単純疱疹のなかでも、性器ヘルペス患者は、その発症部位が泌尿器・生殖器であることから、通常の単純疱疹において観察される水疱、膿疱、びらん、痂皮などの皮膚症状に加え、粘膜の痛み、特に初発時では排尿時の疼痛、全身性の発熱、鼠径リンパ節の腫脹など、皮膚科領域とは異なる臨床症状も評価の対象となることから、別途性器ヘルペス患者を対象として、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された(用量は1000mg/日で、

服薬期間は初発型が10日間、再発型は5日間とされている)。平成 年 月～平成 年 月の期間に登録された81例のうち、GCP違反に該当すると判断された未成年患者のみから同意取得した1例、対象疾患を有さない1例及び治験薬の投与を1回も受けなかった(治験薬投与前に治験終了となったため)10例を除く69例がFAS解析対象例とされている。

本試験における有効性の主要評価項目は皮疹の治癒日とされ、有効性解析においては、FAS解析対象例からさらに、重大な治験実施計画書違反の7例、皮疹が紅斑・丘疹以上に至らなかったか前駆症状のみであった4例など計14例が除外され、55例がPPS解析対象とされている。本試験における皮疹の治癒日の中央値は、Kaplan-Meier法により解析した結果、初発型及び再発型でそれぞれ8日及び5日であった。また、再発型における5日目の皮疹の治癒率は61.5%であったとされている。

安全性については、70例の解析対象例において、初発型で64.3% (9/14例)、再発型で20.0% (11/55例 (治験薬投与2日日以降来院しなかった1例が分母より除かれている)) に有害事象(自他覚症状及び臨床検査値異常変動)が認められた。主な事象は、頭痛3件、胃痛、下痢、白血球増多症、皮膚炎各2件などで、ほとんどの症状は軽度又は中等度であったとされている。1例のみ重度の症状とされた膀胱炎の症例(症例番号：初発型 、2□歳女性)は、排尿痛、頭痛、発熱、疲労感を呈する性器ヘルペス症状に対し本薬投与が開始され、投与開始5日後に性器ヘルペスは治癒と判定されるも、投与開始9日後に、強い疲労感と尿検査悪化の所見から治験実施施設以外の病院へ入院し、翌日には症状が改善し退院したとされている。担当医によると、本薬投与開始翌日には血尿を認めていたことから、本症例は膀胱炎を合併していた可能性が考えられ、治験期間中も仕事を継続していたことによる疲労の蓄積から膀胱炎が悪化したことが本有害事象の原因と考えられ、本薬との「因果関係はない」と判断されている。その他に、本試験における死亡又は重篤な有害事象は認められなかったが、気分不良・食欲不振の1例(症例番号：再発型 、7□歳女性)が重要な有害事象として挙げられている。

<審査センターにおける審査の概略>

1) 本薬の臨床的位置付けについて

審査センターは、本薬が今般の効能追加申請により単純疱疹の効能を取得した場合、既に同効能を有しているACVとの使い分けはどうなるのか、申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

本薬によって得られる投与回数の減少による服薬コンプライアンス改善といった患者のメリットを考慮し、既に効能を取得している帯状疱疹に加え、単純疱疹についてもACVから本薬への切り替えを積極的に推奨し、一方で本薬で効能を有さない「骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制」及び「水痘」には、ACVを使用するよう、販売に際しては十分な情報提供を実施する予定である。

審査センターは、申請者の回答を概ね了承したが、本薬の小児適応(単純疱疹、水痘など)についても、後述のように、今後の状況を踏まえて検討すべきとも考えている。

2) 本薬の至適用量について

国内後期第Ⅱ相試験（用量設定試験）（評価資料ト-2）において、有効性の点では、本薬 2000mg/日が 500mg/日と比べ統計学的に有意に優っており、安全性の点では、500mg 群、1000mg 群及び 2000mg 群の間に差が認められなかった結果から、「臨床的に十分な有効性を示した」1000mg/日が至適用量と判断されたことについて、審査センターは、その後の第Ⅲ相比較試験（評価資料ト-3）において本薬 1000mg/日は有効性の面で ACV 1000mg/日に対する非劣性を示したこと、また、参考資料ではあるものの、海外での大規模比較試験においても本薬 1000mg/日が ACV 1000mg/日と同様の有効性を示している報告（参考資料ト-7）や、本薬の 1000mg/日と 2000mg/日で、有効性に差がなく同様の結果が報告されている（参考資料ト-8）ことなどから、結果的に、本薬 1000mg/日の用量は妥当であったと判断している。ただし、今回申請された効能の中では最も重症度が高く、米国で 2000mg/日までの用量が認められている「初発型性器ヘルペス」に対しては、国内一般臨床試験（評価資料ト-4）において検討された症例がわずか 13 例であることから、当該試験の用量である本薬 1000mg/日が本疾患患者においても臨床的に妥当な用量であるかどうか、あるいは、さらに高用量の使用の可否について検討することの必要性について、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

3) 本薬の有効性評価について

審査センターは、本薬の治験期間中に抗ウイルス剤やステロイド剤が併用された症例について、その投与目的などを踏まえて、それらの薬剤が本薬の有効性評価に影響していないかを確認した。

後期第Ⅱ相試験の症例 No. において、「本薬投与終了後もびらん面が残ったため、ACV の追加投与がなされたが、本薬そのものは「有効」であったと担当医師からコメントされている」など、他にも有効性評価の妥当性に疑問が持たれる症例が散見されたが、全体として本薬の承認の可否を左右するほどの問題はなかったと審査センターは判断している。

なお、申請時に提出された資料において国内第Ⅲ相試験の結果から、「重症化することがある疾患ほど、ACV 群より本薬群が有効であることが示唆された」と主張されていることについては、同試験における初発のカポジ水痘様発疹症患者のみを対象としたサブグループにおいて、統計学的に有意な差（U 検定により $p=0.0045$ ）が認められたことによる（なお、有効率に基づく評価では群間に統計学的な有意差は認められない）と申請者は説明しているが、同解析はあくまで複数の検定方法で多数行われたサブグループ解析の結果の一つに過ぎないこと、また、「重症化することがある疾患」の定義が明確ではないことから、審査センターは、「本薬の有効性は ACV に対して非劣性である」以上の主張は不適當であり、本薬の特徴について根拠の不明確な過度な主張がなされないよう注意すべきであると考えている。

4) 本薬の安全性について

審査センターは、国内第Ⅲ相試験（評価資料ト-3）における有害事象のなかで、倦怠感、眠気、頭痛が本薬群で多く認められる点について、申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

国内第Ⅲ相試験で認められた上記事象のうち、因果関係が「関連なし」とされたものにおいて、本薬群に倦怠感、眠気、頭痛が多く認められたのは、原疾患（カポジ水痘様発疹症）や基礎疾患・合併症の影響（生理痛、風邪症状、扁桃腺炎）、併用薬剤の影響などが一因と考えられた。一方、「関連性が否定できない」症例について、これらの症状の重症度は全て「軽度」であり、頭痛の1例にのみ対症療法（鎮痛剤投与）が実施された以外は無治療で症状は消失している。しかしながら、本薬群におけるそれらの発現率がACV群より高い理由については、明確には分らなかった。なお、本邦で実施した带状疱疹に対する各臨床試験及び海外で実施した単純疱疹（性器ヘルペス）に対する臨床試験（参考資料ト-5～8）における、倦怠感、眠気、頭痛の発現率を本薬群とACV群とで比較したところ、本薬群で特に発現率が高いということとはなかった。

審査センターは、申請者の回答からは、国内第Ⅲ相試験でのみ本薬群に上記事象が多かった理由は不明であるものの、本試験の用量よりも多い（3000mg/日）既承認の带状疱疹に対する国内第Ⅲ相試験において、倦怠感、眠気、頭痛の発現率はそれぞれ0.9%（2/234例）、0%、3.8%（9/234例）であり、重篤な有害事象も認められていないことから、今回の国内第Ⅲ相試験における有害事象の発現状況が本薬の安全性を否定するものではないと判断した。

5）小児科領域における本薬開発の必要性について

審査センターは、本薬の小児科領域のヘルペスウイルス感染症（単純疱疹、水痘など）における本薬の開発予定について、申請者に尋ねた。それに対し申請者は、当初、小児科領域の治療においては保護者が服薬管理を行うため、1日4回投与が必要とされるACVから本薬に切り替えるメリットは少なく、医療上の必要性は高くないと考え、開発の予定はないと回答した。

審査センターは、上記の回答に対し、投与回数を減らせる薬剤の開発は、小児医療現場では要望が高いことが予想されることから、申請者に再考を求めた。これに対し、申請者は以下のように回答した。

本薬に対する医療現場からの直接の声として、多数の問い合わせの中には小児に対する適応の確認や用法・用量に関するものもあり、小児適応の関心は少なくないものと思われる。小児科領域において、ACV（顆粒剤）は水痘に対しては1日4回、また単純疱疹に対しては小児に対する用法・用量は定められていないものの、主治医判断にて1回100～200mgを1日5回投与する場合が多いものとするが、本薬の小児における用法が成人と同一になった場合、水痘では1日4回が1日3回、単純疱疹では1日5回が1日2回に減少し、服薬コンプライアンスの向上をもたらす可能性が考えられる。しかし、本薬の小児を対象とした臨床試験はこれまでのところ世界的に実施されておらず、小児にそのまま成人の用法を設定できるかを判断することは現時点では困難である。また、小児への本薬の適用に関し、

であることから、本邦においては、
小児科領域における本薬の開発を検討していく予定である。

審査センターは、本邦ではすでに顆粒剤があることを踏まえ、小児医療現場からの要望があれば速やかに小児適応の開発が行われること、また、海外での開発と本邦における開発の進捗状況に大きな乖離が生じないことが望ましいと考えている。

3. 医薬品機構による承認審査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

医薬品機構により薬事法第 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、治験実施計画書からの逸脱等の GCP 違反が多く認められたが、評価に際しての症例の取扱いが適切になされていることから、提出された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審査センターは判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により GCP 実地調査を行った結果、問題となる点は認められず、提出された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審査センターは判断した。

4. 総合評価

審査センターは、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、本薬の「単純疱疹」に対する有効性及び安全性は確認されていると判断し、本効能の承認は可能であると考える。

審査報告（2）

平成 14 年 8 月 8 日

1. 申請品目

[販 売 名]	バルトレックス錠 500、バルトレックス顆粒 50%
[一 般 名]	塩酸バラシクロビル
[申 請 者]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 13 年 8 月 16 日

（バルトレックス錠 500：輸入承認事項一部変更承認申請
バルトレックス顆粒 50%：製造承認事項一部変更承認申請）

2. 審査の概要

審査センターは審査報告（1）をもとに専門に係る委員へ意見を求めた。委員との協議をふまえた審査結果を報告する。

1) 本薬の有効性について

提出された臨床試験成績から、単純疱疹に対する本薬の有効性は認められると判断した。また、第Ⅲ相試験の結果から、対照薬である ACV との非劣性が示されており、個別評価項目における Kaplan-Meier プロットの結果から ACV と同様の経過が示されていること、海外の性器ヘルペスを対象とした臨床試験においても ACV と同様の経過が示されていることから、本薬の有効性は ACV と大きく異なることはない判断した。

2) 用法・用量の設定について

申請用量では、性器ヘルペスに対して 1000mg/日と設定されているものの、米国では初発型性器ヘルペスについて 2000mg/日とされていることから、用量設定の妥当性について専門委員の意見を求めたところ、国内の臨床試験における初発型性器ヘルペス 12 例の結果（1000mg/日投与の皮疹の治癒日の中央値は 8 日）のみでは用量が不十分かどうかは判断できないこと、重症の場合には ACV 点滴治療が行われることを踏まえ、申請用量である 1000mg で差し支えないのではないか、との意見が出された。

審査センターは、米国では初発型性器ヘルペスに対して 2000mg/日による検討のみが行われ、1000mg/日での検討は行われていないこと、欧州では 1000mg/日とされていること、また、初発型では 10 日間までの投与が可能としていること（次項参照）から、初発型性器ヘルペスについて用量を変更する必要はないと判断した。

3) 投与期間について

(1) 初発型性器ヘルペスについて

審査センターは、一般臨床試験において初発型性器ヘルペス症に対しては 10 日間投与とした設定根拠を説明するよう求めた。これに対し申請者より、初発型性器ヘルペスは症状が強く、重症化することもあること、海外でも投与期間 10 日間で実施され、米国では 10 日間、英国では 10 日間までの投与が承認されていることから、10 日間と設定した、との回答がなされた。

また審査センターは、一般臨床試験の結果、投与 6 日後には全例でウイルスが消失していることを踏まえ、添付文書（案）の「重要な基本的注意」(2) として、「…初発型性器ヘルペスは重症化する場合があるため、本剤を 10 日間まで使用可能とする。」とされていることの妥当性について説明を求めた。これに対し申請者より、「6 日目でウイルスが消失しているのは、びらん面からウイルスが分離・培養できなくなったためであり、病巣全体からウイルスが消退したということではない」と本薬臨床開発の治験総括医師がコメントしていること、また、米国 CDC（Centers for Disease Control and Prevention）の推奨するガイドライン（MMWR 47(RR-1);1-118, 1998）では初発型性器ヘルペスに対するアシクロビル及び本薬の投与期間は 7～10 日間となっていることから、添付文書の記載は妥当であるとする、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

(2) その他の単純疱疹について

国内第Ⅲ相比較試験において、投与期間が 5 日間であるにもかかわらず、判定基準では投与開始後 8 日目までに皮疹の総数が 50%以下になった場合に「有効」とされていることの妥当性について、専門委員より質問が出された。これに対し申請者より、判定基準については本薬の 5 日間投与における有効性の判断を行うものであった、と回答された。

また、添付文書（案）の「重要な基本的注意」(2) として、「単純疱疹の治療においては、本剤を 5 日間使用し、改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、他の治療に切り替えること。…」と記載していることの妥当性について説明を求めたところ、申請者より、各皮疹状態の推移より投与終了時点で改善の兆しが認められる場合には本薬の効果が期待できること、一方、投与終了時点で症状が不変または悪化している場合には本薬の効果を期待することは難しいと考えられることから、漫然と投与を継続することを防ぐため注意事項として記載した、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

4) 小児適応の開発の必要性について

本薬の小児適応の開発の必要性について、専門委員より、エイズ、白血病、骨髄移植、臓器移植等の患児に対しては服薬コンプライアンス改善につながり、大きなメリットがあるとする、との意見が出された。しかし、健康小児については、家族が看病に付くことが多く、短期間であることから、ACV でもコンプライアンスについて大きな問題はないと考えられること、健康小児に対して本薬が広範に使用された場合、免疫獲得等に影響を及ぼす可能性が懸念されることから、海外での開発動向や小児医療現場からの要望等を踏まえて検討すべきである、との意見が出された。

3. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、申請された効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

また、本申請は新効能医薬品であるものの、既承認効能と作用機序は同じであること、また、既承認用量よりも低用量であることから、再審査期間は残余期間（平成 18 年 7 月 2 日まで）とすることが適当であると判断する。