

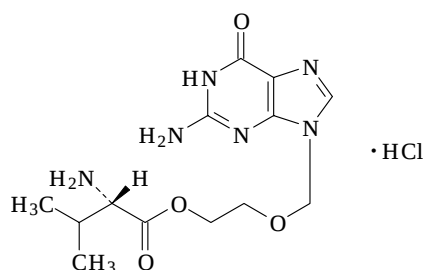
審査報告書

平成 18 年 8 月 10 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	①バルトレックス錠 500 ②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 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 3 月 15 日
[剤型・含量]	①1 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 ②1g 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
[申 請 区 分]	①②医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[化学構造]	



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 一塩酸塩

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

[特記事項] 平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号 医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発
振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取
扱いについて」に基づく効能・効果の追加申請

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 18 年 8 月 10 日作成

- [販 売 名] ①バルトレックス錠 500
②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 17 年 3 月 15 日
- [審 査 結 果] ・本剤の性器ヘルペス再発抑制に対する効果は、公知であると判断し、申請された効能・効果、用法・用量にて承認して差し支えないと判断した。
・長期投与時の安全性・有効性、並びに、耐性株出現の有無（頻度）については情報収集を行い、得られた情報について適切に医療現場に情報提供していくことが必要であるとする。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能・効果] ①②単純疱疹、帯状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制
- [用法・用量] ①②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。
性器ヘルペスの再発抑制：通常、成人にはバラシクロビルとして 1 回 500mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、HIV 感染症の成人（CD4 リンパ球数 100/mm³ 以上）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。

審査報告（１）

平成 18 年 7 月 14 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①バルトレックス錠 500 ②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 17 年 3 月 15 日
[剤型・含量]	①1 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 ②1g 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
[申請時効能・効果]	①②単純疱疹、帯状疱疹、 <u>性器ヘルペスの再発抑制</u>
[申請時用法・用量]	①② 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。 <u>性器ヘルペスの再発抑制：通常、成人にはバラシクロビルとして 1 回 500mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、HIV 感染症の成人 （CD4 リンパ球数 100/mm³ 以上）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。</u> (下線部が今回の申請箇所)

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

塩酸バラシクロビル（VACV）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、1987 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。

本邦においては、「帯状疱疹」の適応を、錠剤が 2000 年 7 月、顆粒剤が 2001 年 7 月にそれぞれ取得し、「単純疱疹」については、錠剤、顆粒剤共に 2002 年 9 月に承認取得している。

今回申請の「性器ヘルペスの再発抑制」とは、単純疱疹の一病型である性器ヘルペスに対し、抗ウイルス薬を継続的に投与し、再発を抑制する治療法である。米国で 1997 年 9 月に免疫正常患者における性器ヘルペス再発抑制に関する効能が追加されたのをはじめ、2006 年 7 月現在、欧州、アジアなど世界 54 カ国で性器ヘルペス再発抑制の適応が承認されている（免疫不全患者に対しても承認されている国はノルウェーを除く 53 カ国）。また、本療法は、Harrison's Principles of Internal Medicine や CECIL Textbook of Medicine などの権威ある医学教科書、CDC

(Centers for Disease Control and Prevention) や WHO などによるガイドラインにも記載されており、国内においても社団法人日本化学療法学会、日本性感染症学会から性器ヘルペスに対する再発抑制療法の早期保険適応についての要望書が提出されていることから、臨床試験を新たに実施することなく、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日、研第 4 号、医薬審第 104 号)に基づき、今般、申請されるに至った。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

<提出された試験成績の概要>

本申請に際しては、国内において新たな臨床試験は実施されておらず、海外臨床試験成績として、免疫正常患者及び HIV に重複感染し免疫不全状態にある患者を対象に各 2 試験、異性パートナーへの性器ヘルペス感染抑制を検討する 1 試験の計 5 試験が提出されている。

(1) 免疫正常患者を対象とした試験

1) 再発性器ヘルペス患者を対象とした用法・用量比較試験<実施期間 19■■年■■月～19■■年■■月、米国、欧州、豪州において実施。123-026 試験。J Infect Dis 1998;178:603-10.>

免疫正常の性器ヘルペス患者(年間再発回数 6 回以上)を対象(目標症例数 1100 例)として、本剤の 4 種類の用法・用量による有効性(性器ヘルペス再発抑制効果)及び安全性を検討する目的で、アシクロビル(ACV)及びプラセボを対照薬とした多施設共同ランダム化二重盲検比較臨床試験が実施された。本剤の用法・用量は、1 回 250、500 又は 1000mg を 1 日 1 回投与あるいは 1 回 250mg を 1 日 2 回投与(以下、250QD 群、500QD 群、1000QD 群及び 250BID 群)と設定され、ACV は、1 回 400mg を 1 日 2 回投与(ACV 群)と設定された。投与期間は 52 週間と設定された。また、250QD 群、500QD 群、1000QD 群、250BID 群、ACV 群は、プラセボ群に対して各々 2 倍の症例数(250QD 群:500QD 群:1000QD 群:250BID 群:ACV 群:プラセボ群=2:2:2:2:2:1)になるようにランダムに割り付けられた。

総投与症例数は、1479 例(250QD 群、500QD 群、1000QD 群、250BID 群、ACV 群及びプラセボ群に各々 269、266、269、274、267 及び 134 例)であり、有効性及び安全性の

解析対象とされた (ITT 集団)。このうち 429 例 (29%) が試験途中で脱落し、1050 例 (71%) が試験を完了した。

有効性の主要評価項目は、治験薬の投与開始後に最初の再発（紅斑・丘疹）が起こるまでの期間（日）と定義され、最初の再発までの期間における解析では、250QD 群、500QD 群、1000QD 群及び 250BID 群はプラセボ群に比べて性器ヘルペスの再発を有意に抑制することが検証され（いずれも $p < 0.0001$ 、Cox 比例ハザードモデル：共変量：投与群、年間再発回数、施設）、プラセボ群に対するハザード比及び 95%信頼区間は、250BID 群、1000QD 群及び ACV 群で同様の値であった。12 カ月（投与後 360 日）の投与終了時における無再発例の割合は、250BID 群、1000QD 群及び ACV 群でほぼ同様の値 (34.2～34.5%) を示し、500QD 群、250QD 群及びプラセボ群ではそれぞれ 28.2%、14.9%及び 4.5%であった (Kaplan-Meier 法)。

	ハザード比	95%信頼区間	p 値
250QD 群 vs プラセボ群	0.463	0.364～0.590	$p < 0.0001$
500QD 群 vs プラセボ群	0.286	0.221～0.369	$p < 0.0001$
1000QD 群 vs プラセボ群	0.222	0.171～0.287	$p < 0.0001$
250BID 群 vs プラセボ群	0.210	0.161～0.274	$p < 0.0001$
ACV 群 vs プラセボ群	0.209	0.160～0.271	検定せず

Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群、年間再発回数、施設）

本剤 1 日 1 回投与（QD）の用量反応関係（250QD 群、500QD 群及び 1000QD 群）については、用量の増加に伴い再発抑制効果は有意に増加し（ハザード比 0.782、 $p < 0.0001$ 、Cox 比例ハザードモデル＜投与量を共変量とした解析＞）、1000QD 群は 500QD 群より優っていた（ハザード比 0.776、95%C.I.：0.611～0.985、 $p < 0.0001$ 、Cox 比例ハザードモデル）。また、1000QD 群と 250BID 群とを比較した結果、有意差は認められず（ハザード比 0.948、95%C.I.：0.739～1.216、 $p = 0.676$ 、Cox 比例ハザードモデル）、250BID 群と ACV 群とを比較した結果においても、同様であった（ハザード比 1.007、95%C.I.：0.783～1.296、Cox 比例ハザードモデル）。

なお、12 カ月間再発しなかった患者の割合の比較では、年間再発回数が 9 回以下及び 10 回以上の患者層における効果は、下表の通りであった。

年間再発回数	投与群	12 カ月間再発しなかった症例割合 (%) *
9 回以下	250QD 群	27
	500QD 群	46
	1000QD 群	50
	250BID 群	59
	ACV 群	53
	プラセボ群	3
10 回以上	250QD 群	16

	500QD 群	30
	1000QD 群	47
	250BID 群	40
	ACV 群	45
	プラセボ群	8

*：Kaplan-Meier 法により算出

安全性については、有害事象は、250QD 群、500QD 群、1000QD 群、250BID 群、ACV 群及びプラセボ群において、82%（220/269 例、991 件）、88%（234/266 例、1084 件）、84%（225/269 例、1152 件）、84%（231/274 例、1071 件）、85%（227/267 例、1176 件）、81%（108/134 例、448 件）であり、投与薬剤及び用法・用量による差異は認められなかった。いずれかの群で 10%以上の症例に認められた有害事象は、頭痛（34～38%）、感染（15～21%）、インフルエンザ（12～20%）、背部痛（6～13%）、腹痛（6～11%）、疼痛（4～11%）、損傷（3～10%）、悪心（8～12%）、下痢（7～14%）、消化不良（3～10%）、鼻炎（18～26%）、鼻咽頭炎（8～14%）及び副鼻腔炎（5～12%）であり、器官分類別では、一般的全身障害、消化器系障害及び呼吸器系障害が多く認められた。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）は、250QD 群、500QD 群、1000QD 群、250BID 群、ACV 群及びプラセボ群において、32%（85/269 例、169 件）、33%（88/266 例、178 件）、36%（96/269 例、173 件）、32%（87/274 例、173 件）、31%（83/267 例、164 件）、31%（41/134 例、79 件）に認められ、各群を通じて最も頻度が高かったのは頭痛（11～14%）で、次いで悪心（5～8%）、下痢（2～7%）の順であり、いずれの投与群でもほぼ同様の発現率であった。

重篤な有害事象は本剤が投与された患者の 3%（36/1078 例、45 件）に認められ、ACV 群（4%、10/267 例）と同程度の発現頻度であり、プラセボ群（1%、2/134 例）よりも頻度はやや高かった。最も頻度が高かった重篤な有害事象はうつ病で、計 8 例（250BID 群 3 例、他の投与群では各 1 例）に発現し、次いで評価不能の反応（虫垂破裂、虫垂切除術、尿管膈フィステル、急性虫垂炎、食中毒、急性虫垂炎、稽留受胎産物）7 例、損傷 3 例、流産 3 例の順であったが、発現した重篤な有害事象について、用量依存性や各投与量に特定の有害事象が集中する傾向はなく、治験薬との因果関係を否定できないと報告されたものは白血球減少症（250BID 群 1 例）及び肝炎（1000QD 群 1 例）のみであった。

死亡例は 250mgQD 群の 1 例に認められ、詳細は以下の通りであった。

本剤 250mgQD 群の 49 歳女性が試験開始 58 日目に気管支喘息に伴う気管支痙攣により死亡した。なお、本有害事象については、治験分担医師により本剤との因果関係は否定されている。

2) 再発性器ヘルペス患者を対象とした多施設共同比較臨床試験＜実施期間 19■■年■■月～19■■年■■月、実施国：欧州、豪州、123-037 試験 公表論文 Genitourin Med 1997; 73: 105-9.＞

免疫正常の性器ヘルペス患者（年間再発回数 8 回以上）を対象（目標症例数 264 例）とし

て、本剤の有効性（性器ヘルペスの再発抑制効果）及び安全性を検討する目的で、プラセボを対照薬とした多施設共同ランダム化二重盲検比較臨床試験が実施された。また、本試験は、盲検期（第 1 期）を終了した患者を対象に、有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照デザインで本剤を継続投与可能とする継続投与期（第 2 期）が設定された。

本剤の用量については試験実施当時、海外で既に性器ヘルペスの再発抑制について承認されていた ACV の用法・用量（400mgBID）の約 1.5 倍の AUC が見込める本剤 500mg を 1 日 1 回投与（500QD 群）と設定された。投与期間は第 1 期として 16 週間、第 2 期として 48 週間（第 1 期からの通算）と設定された。なお、第 1 期の投与期間中にヘルペスの再発が認められた症例については、再発時点で第 1 期を終了し、本剤 500mg を 1 日 2 回投与の 5 日間投与による治療を受け、再発病巣が治癒した後に第 2 期の継続投与期に組み入れることとされた。また、第 1 期において、500QD 群とプラセボ群は 3：1 の割合で、無作為に割り付けられた。

総投与症例数は、382 例（500QD 群 288 例、プラセボ群 94 例）であり、有効性及び安全性の解析対象とされた（ITT 集団）。このうち、500QD 群 268 例、プラセボ群 92 例の計 360 例（94%）が試験を完了した。

第 1 期（盲検期）における有効性の主要評価項目は、最初のヘルペス再発（紅斑・丘疹発現）が起こるまでの期間（日）と定義され、最初の再発までの期間における解析では、500QD 群はプラセボ群に対して有意に再発を抑制していた（ハザード比 0.155、 $p<0.0001$ 、Cox 比例ハザードモデル、共変量：投与群、年間再発回数、施設）。16 週間（112 日間）の投与終了時まで再発しなかった症例の割合は、500QD 群で 69%、プラセボ群で 9.5%（Kaplan-Meier 法）であった。

安全性について、第 1 期（二重盲検期）において、性器ヘルペス再発により早期に第 1 期を終了する患者が 500mgQD 群に比べてプラセボ群で多く、第 1 期の延べ投与日数は 500QD 群及びプラセボ群で各々 24496 人・日及び 3264 人・日と約 7.5 倍の大きな違いが認められたことから、両群間における有害事象発現率は延べ投与日数の差を考慮して比較検討された。有害事象は、500QD 群 73%（209/288 例、500 件）、プラセボ群 48%（45/94 例、95 件）に認められ、個々の有害事象は、概してプラセボ群に比べて 500QD 群で多く認められたが、両群の有害事象発現件数を延べ投与日数で除すと、500QD 群及びプラセボ群において、各々 0.02（500 件/24496 人・日）及び 0.03（95 件/3264 人・日）と類似した値であり、延べ投与日数の違いが影響している可能性が考えられた。いずれかの投与群にて 10%以上の患者に認められた有害事象は、頭痛（本剤群 23%、プラセボ群 13%）及び鼻炎（本剤群 7%、プラセボ群 11%）であった。

また、副作用は、500QD 群 23%（66/288 例、112 件）、プラセボ群 15%（14/94 例、24 件）に認められ、最も頻度が高かったのは頭痛（本剤群 7%、プラセボ群 6%）であり、次いで悪心（本剤群 6%、プラセボ群 9%）の順であった。

なお、非盲検下で投与された第 2 期（継続投与期）において、10%以上の患者に認められた有害事象は、頭痛（21%）、鼻炎（17%）、感染（12%）及びインフルエンザ（11%）であり、第 1 期の 500QD 群での有害事象発現状況と大きな違いはなかった。副作用についても第 1 期の 500mgQD 群で認められた事象とほぼ同様であり、発現頻度が高かった事象は頭

痛 21 例（7%）21 件、悪心 10 例（3%）10 件及び腹痛 5 例（2%）5 件であった。

重篤な有害事象は、第 1 期（二重盲検期）では 500QD 群に腸管閉塞が 1 例に認められ、治験薬との因果関係はないと報告された。第 2 期（継続投与期）では関節痛、消化器癌、頭痛、損傷、片頭痛、膵炎、肺炎及び発疹（各 1 例）が認められたが、治験薬との因果関係を否定できないものは頭痛の 1 例（1 件）のみであった。

(2) HIV に重複感染し免疫不全状態にある患者を対象とした試験

HIV に重複感染した性器ヘルペス患者では、免疫能が正常な患者に比べて免疫機能が低下しているために、抗ヘルペスウイルス薬投与により期待できる再発抑制効果は免疫正常患者とは同一ではないと考えられたことから、より確実にウイルスの再活性を抑制するために、再発時の治療用法・用量である 500mgBID を用いて、HIV に重複感染した性器ヘルペス患者を対象とした試験が実施された。

1) 用量比較試験＜実施期間：1992 年 6 月～1996 年 9 月、実施国：米国等 11 カ国、123-007 試験 公表論文 Int J STD & AIDS 2002;13:12-21.＞

HIV に重複感染し免疫不全状態にある性器ヘルペス患者（CD4+リンパ球数 100/mm³ 以上）を対象（目標症例数 1050 例）として、本剤の有効性（性器ヘルペスの再発抑制効果）及び安全性を検討する目的で、アシクロビル（ACV）を対照薬とした多施設共同無作為化二重盲検比較臨床試験が実施された。用法・用量については、本剤 500mg を 1 日 2 回投与（500BID 群）又は本剤 1000mg を 1 日 1 回投与（1000QD 群）、ACV400mg を 1 日 2 回投与（ACV 群）すると設定され、投与期間は 48 週間と設定された。

総投与症例数は、1062 例（500BID 群 355 例、1000QD 群 358 例、ACV 群 349 例）であり、有効性及び安全性の解析対象とされた（ITT 集団）。このうち 500BID 群 196 例、1000QD 群 204 例、ACV 群 203 例の計 603 例（57%）が試験を完了した。

有効性の主要評価項目は、治験薬の投与開始後に最初の再発（紅斑・丘疹）が起こるまでの期間と定義され、ACV 群に対するハザード比は 500BID 群が 0.728（ $p=0.0996$ 、Cox 比例ハザードモデル、共変量：投与群、施設：以下同様）、1000QD 群が 1.308（ $p=0.1127$ ）であり、いずれの本剤群も ACV 群との比較において有意な差は認められなかったが、500BID 群は、1000QD 群と比較して有意に高い再発抑制効果を示し（ハザード比 1.796、 $p=0.0013$ ）、再発のリスクを 44%減少させることが示された。48 週時点の性器ヘルペス再発抑制率（HSV 再発抑制率）は、500BID 群、1000QD 群及び ACV 群で各々 94、90、94%（Kaplan-Meier 法）であった。

有害事象は、500BID 群、1000QD 群、ACV 群において、各々 75%（268/355 例）、79%（284/358 例）、77%（267/349 例）に認められた。500BID 群、1000QD 群及び ACV 群のいずれかの群で 10%以上の症例に認められた有害事象は、下痢（500BID 群 19%、1000QD 群 21%、ACV 群 19%：以下、500BID 群、1000QD 群、ACV 群の順に記載）、頭痛（18%、18%、17%）、感染（16%、19%、13%）、発疹（14%、16%、14%）、悪心（16%、13%、12%）、鼻炎（13%、12%、14%）、鼻咽頭炎（11%、11%、13%）、腹痛（12%、10%、7%）、発熱（11%、10%、11%）、うつ病（9%、11%、7%）及び咳嗽（6%、10%、10%）であった。このうち重篤とされた事象は、肺炎（500BID 群 4 例、1000QD 群 6 例、ACV 群

6 例)、うつ病(500BID 群 4 例、1000QD 群 4 例、ACV 群 3 例)等であった。

副作用は、500BID 群、1000QD 群、ACV 群において、各々26%(94/355 例)、29%(105/358 例)、25%(86/349 例)に認められた。発現率が高かったのは、悪心(7%、7%、5%)、頭痛(5%、5%、7%)及び下痢(6%、6%、4%)であり、いずれの投与群でもほぼ同様の発現率であった。このうち、重篤とされた事象は、500BID 群で 4 例(1%) 4 件(うつ病 2 例 2 件、発熱、脱水各 1 例 1 件)、1000QD 群で 4 例(1%) 22 件(発熱が 2 例 3 件、悪心、嘔吐、歯の障害、関節痛、錯感覚、多汗症、結膜炎各 1 例 2 件、片頭痛、食欲不振、肝機能検査値異常、うつ病、精神病性障害各 1 例 1 件)、及び ACV 群で 3 例(1%) 6 件(腹痛、悪心、嘔吐、下痢、白血球減少、乳酸アシドーシス各 1 例 1 件)であった。

死亡例は 500BID 群 3 例、1000BID 群 5 例、ACV 群 2 例の計 10 例に認められた。その内訳は、AIDS の進行・悪化 2 例、殺人 2 例、肺炎敗血症、自殺、敗血症性ショック、敗血症/呼吸器障害、乳酸アシドーシス(HIV 感染者)及び損傷(事故による障害)各 1 例であり、因果関係が否定されなかったのは、ACV 群にみられた乳酸アシドーシスの 1 例のみであった。

2) プラセボ対照比較試験<実施期間：1999 年 5 月～2002 年 1 月、実施国：米国、英国、カナダ、HS230018 試験 公表論文 J Infect Dis 2003; 188: 1009-16.>

HIV に重複感染し免疫不全状態にある性器ヘルペス患者を対象(目標症例数 350 例)として、本剤の有効性(性器ヘルペスの再発抑制効果)及び安全性を検討することを目的で、プラセボを対照薬とした多施設共同ランダム化二重盲検比較臨床試験が実施された。用法・用量については、本剤 500mg を 1 日 2 回投与(500BID 群)又はプラセボ BID とされ、投与期間は 6 カ月間と設定された。なお、試験期間中(二重盲検期)に性器ヘルペスが再発した場合は、本剤 1000mgBID、5 又は 10 日間投与による治療を受け、6 カ月のうち治癒後の残期間は、本剤 500mgBID 投与による非盲検継続投与期へ移行することとされた。また、500BID 群とプラセボ群は 2:1 の割合で、ランダムに割り付けられた。

総投与症例数は、293 例(500BID 群 194 例、プラセボ群 99 例)であり、有効性及び安全性の解析対象とされた(ITT 集団)。このうち 500BID 群 155 例、プラセボ群 76 例の計 231 例(79%)が試験を完了した。

有効性の主要評価項目は、試験期間終了時(6 カ月時点)の性器ヘルペス再発抑制率(HSV 再発抑制率)と定義された。二重盲検期に計 89 例が性器ヘルペスを再発し(500BID 群 33 例[17%]、プラセボ群 56 例[57%])、試験期間 6 カ月間の性器ヘルペス再発抑制率において、本剤群はプラセボ群に比べて有意に高い再発抑制率を示した($p<0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。また、性器ヘルペスの最初の再発までの期間は、プラセボ群は本剤群に比較し有意に短く(ハザード比 0.20、 $p<0.001$ 、log-rank 検定)、6 カ月時点の再発抑制率(500BID 群 81.3%、プラセボ群 37.4%、Kaplan-Meier 法)の群間差は 44%であった。なお、500BID 群及びプラセボ群の投与期間の中央値は各々171.5、59.0 日と群間に大きな違いが認められたが、これは、プラセボ群で性器ヘルペスの再発により早期に盲検期を終了する患者が多かったことに起因すると推察されている。

また、本試験においては、症例の患部からウイルス分離された HSV-2 の ACV に対する感受性が検討された。48 例から 71 株の HSV-2 が分離され、うち 67 株は ACV に感性であり、

分離株の IC₅₀ は、いずれも HSV-2 に対する ACV 耐性の目安となる 2µg/mL 未満であった（平均値±標準偏差：0.155±0.124µg/mL）。分離された 71 株のうち 21 株が重複（同時期に同一症例から分離）していたため、分離株の正確な数は 50 株（プラセボ群 41 株、500BID 群 9 株）であった。ACV に対する感受性を示さなかった 3 株（検出の 4 株中、重複の 1 株を除く。3/50=6%、プラセボ群 1 株、500BID 群 2 株。）における IC₅₀ は 3.71~34.71µg/mL であった。2 株は試験開始前に各々 1、4 年間の抗ウイルス薬による性器ヘルペス再発抑制療法を受けた症例から分離されたものであった。他の 1 株は試験開始前 12 カ月間に 12 週間以上の抗ウイルス薬による性器ヘルペス再発抑制療法を受けていない症例から分離されたものであった。

二重盲検期において、有害事象は本剤群 75%（145/194 例）、プラセボ群 58%（57/99 例）に認められた。500BID 群又はプラセボ群いずれかの群で 10%以上の患者にみられた有害事象は、頭痛（500BID 群 13%、プラセボ群 8%）及び下痢（500BID 群 12%、プラセボ群 12%）であった。個々の有害事象の発現頻度は、一部の例外を除きプラセボ群に比べて 500BID 群で高かったが、前述したように投与期間の違いが影響している可能性が考えられている。副作用は、500BID 群 12%（23/194 例）、プラセボ群 15%（15/99 例）に認められ、発現頻度が高かったのは、頭痛（本剤群 5%、プラセボ群 3%）及び下痢（本剤群 3%、プラセボ群 2%）であり、両群間でほぼ同様の発現頻度であった。重篤な有害事象は 9 例（500BID 群 6 例、プラセボ群 3 例、各 3%）に認められ、500BID 群では、心筋虚血、虫垂炎、肺炎、過量投与、肝機能検査値異常、うつ病の増悪及び喘息増悪各 1 件であった。このうち、副作用とされた事象は、肝機能検査値異常（1 件）のみであった。

継続投与期（非盲検下で本剤 500mgBID）において、有害事象は 71%（62/87 例）に認められた。10%以上の症例に認められた有害事象は、悪心（14%）、上気道感染（11%）及び嘔吐（10%）であり、二重盲検期の 500BID 群での有害事象発現状況と大きな差はなかった。副作用も二重盲検期の 500BID 群で認められた事象とほぼ同様であり、発現頻度が高かったのは、悪心 4 例（5%）、嘔吐 4 例（5%）及び下痢 3 例（3%）であった。重篤な有害事象は 4 例（5%）に認められ、冠動脈疾患、嘔吐、発熱、胆石症、角膜感染及び肺炎（各 1 件）であった。このうち、副作用とされたものは、発熱及び嘔吐のみ（二重盲検期に重篤な肝機能検査異常を呈した 1 例において発現）であった。

(3) 免疫正常患者における異性パートナーへの性器ヘルペス感染抑制試験<実施期間：1998 年 2 月～2003 年 4 月、実施国：米国等 21 ヶ国、HS2AB3009 試験 公表論文 N Engl J Med 2004; 350: 11-20.>

一方が抗 HSV-2 抗体陽性の感染源被験者、他方が抗 HSV-2 抗体陰性の異性パートナーである 18 歳以上かつ全身状態良好の 1：1 の異性間カップルを対象（目標症例数各群 750 例）として、本剤の有効性（性器ヘルペスの初感染発症抑制効果）及び安全性を検討する目的で、プラセボを対照薬とした多施設共同ランダム化二重盲検比較臨床試験が実施された（盲検比較期）。また、本試験は、盲検比較期を終了した患者を対象に、安全性を検討する目的で、非盲検非対照デザインで本剤を継続投与する長期再発抑制試験（長期再発抑制期）が設定された。なお、盲検期に異性パートナーが性器ヘルペス初感染を発症した場合は、その時点で盲検期を終了し、感染源被験者は引き続き長期再発抑制試験へ移行することができることとされた。用法・用量

については、本剤 500mg を 1 日 1 回投与（500QD 群）と設定され、盲検期の投与期間は 8 カ月、長期再発抑制試験の投与期間は 12 カ月と設定された。なお、感染源被験者は、異性パートナーの性別及び HSV-1 に対する抗体保有状況によって層別割付が実施された。

盲検比較期

総投与症例数は、1484 例（500BID 群 743 例、プラセボ群 741 例：感染源被験者として）であり、有効性及び安全性の解析対象とされた（ITT 集団）。このうち試験完了例は、感染源被験者が 1164 例（500BID 群 589 例、プラセボ群 575 例）、異性パートナーが 1162 例（500BID 群 585 例、プラセボ群 577 例）であった（機構注：パートナーのいずれかが脱落しても、一方が試験への参加を希望した場合には試験継続可能であったため、完了例数が異なっている）。感染源被験者における男女比は、両群ともおよそ 1:2 の割合であり、その他の患者背景データについても、両群間で大きな違いは認められなかった。

有効性の主要評価項目は、異性パートナーの HSV-2 による性器ヘルペス初感染発症率と定義された。異性パートナーの HSV-2 性器ヘルペス初感染発症率は、500BID 群 0.5%（4/743 例）、プラセボ群 2.2%（16/741 例）であり、統計学的に有意な差が認められた（ $p=0.011$ 、Gart & Cox の層別 2×2 分割表の直接検定法）。プラセボ群は本剤群に比べて初感染発症までの期間が有意に短く（ $p=0.008$ 、log-rank 検定）、8 カ月時点の非発症率は、本剤群で 99.3%、プラセボ群で 97.5%（Kaplan-Meier 法）であった。

感染源被験者 89 例（500BID 群 39 例、プラセボ群 50 例）の投与開始後 2 カ月間のウイルス排出状況が検討された結果、陽性日数の割合で算出した無症候性ウイルス排出率（平均値）は、本剤群 2.8%、プラセボ群 7.8%であり、両群間に有意な差が認められた（ $p<0.001$ 、層化 Wilcoxon 検定）。また、1 日以上は無症候性ウイルス排出が確認された症例の割合は、500BID 群 49%、プラセボ群 72%であった（ $p=0.040$ 、層化 Wilcoxon 検定）。

有害事象は、500BID 群 79%（588/743 例）、プラセボ群 75%（553/741 例）に認められ、主な有害事象は頭痛（500BID 群 29%＜215/743 例＞、プラセボ群 26%＜192/741 例＞）、鼻咽頭炎（500BID 群 16%＜122/743 例＞、プラセボ群 15%＜110/741 例＞）、上気道感染（500BID 群 9%＜69/743 例＞、プラセボ群 10%＜75/741 例＞）等であった。両群間で発現した有害事象の種類、発現率に大きな差は認められなかった。重篤な有害事象は 500BID 群 14 例、プラセボ群 12 例に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。副作用は、500BID 群 11%（84/743 例）、プラセボ群 9%（67/741 例）に認められ、いずれかの群において 2% 以上発現した事象は、頭痛（500BID 群 6%＜42/743 例＞、プラセボ群 4%＜29/741 例＞）、悪心（500BID 群 2%＜14/743 例＞、プラセボ群 2%＜16/741 例＞）、下痢（500BID 群 2%＜13/743 例＞、プラセボ群 1%＜9/741 例＞）であった。

長期再発抑制期

盲検期（総投与例数 1484 例：500BID 群 743 例、プラセボ群 741 例）から、1018 例（500BID 群 519 例、プラセボ群 499 例）が非盲検下で、長期再発抑制期として本剤が継続的に投与された。

長期再発抑制期において、「最初の再発までの期間」の中央値は 406 日であり、二重盲検比較期と併合した結果では、最初の再発までの期間の中央値は、500BID 群 405 日、プラセボ群

49 日であった。

長期再発抑制期において、性器ヘルペスが再発した症例は 450 例（44%）であり、8 カ月間の二重盲検比較期の 500BID 群の再発率（39%）と同様の結果であった。再発回数の中央値は 1 回（0～18 回）であり、82%の症例が 4 回以下の再発であった。

有害事象は、64%（656/1018 例）に認められ、主なものは、頭痛 16%（162/1018 例）、鼻咽頭炎 12%（121/1018 例）であり、本剤長期投与により安全性のプロファイルは変化しないことが示唆された。重篤な有害事象は 22 例に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、自然流産 3 例、胆石症 2 例であり、治験薬との因果関係が否定できないものは、胃炎の 1 例のみであった。

(4) ACV 長期投与時の安全性（公表論文 J.Med.Virology 1993; suppl.1:45-50）

性器ヘルペスの再発抑制を目的とした本剤長期投与時の安全性データは 20 カ月が最長（HS2AB3009 試験）であり、これ以上の期間にわたり安全性を検討した臨床試験データはない。しかしながら、123-026 及び 123-007 試験において、本剤と ACV の安全性プロファイルが同様であったことから、ACV 長期投与時の安全性プロファイルは、本剤長期投与時の安全性を予測する上で有益であると考え、性器ヘルペスの ACV による再発抑制治療の 5 年間にわたる長期投与時の安全性データが提出された。

年間再発回数 6 回以上の性器ヘルペス患者 1146 例を対象としてプラセボ対照比較試験が実施された（〔1 年目の二重盲検比較試験〕ACV400mgBID：575 例、プラセボ投与：571 例）。5 年間に認められた主な有害事象は、悪心（1 年目 4.8%、5 年目 0.2%：以下、1 年目、5 年目の順に記載）、下痢（2.4%、0.2%）、頭痛（1.9%、1.3%）、発疹（1.5%、0%）、膣カンジダ症（1.5%、2.7%）、無力症（1.2%、0.2%）、浮動性めまい（1.2%、0%）及び腹痛（0.9%、0%）であり、投与が長期間にわたっても増加傾向を示す有害事象は認められなかった。

<機構における審査の概要>

(1) 本申請の公知性及び海外臨床試験成績を基に本邦における本剤の安全性・有効性を評価することについて

機構は、今般申請された効能・効果については、本邦における臨床試験成績がないことから、下記の観点から、海外臨床試験を用いて、本剤の性器ヘルペス再発抑制効果について評価を行うことの妥当性について検討を行った。

1) 疾患類似性

性器ヘルペスは、HSV-1 もしくは HSV-2 が生殖器または肛門周囲に感染した場合に発症する単純疱疹の一病型であり、国内においては「外陰部に浅い潰瘍性や水疱性病変を認めたものについて、HSV 分離培養法、PCR 法、塗抹標本による巨細胞の証明（Tzank 試験）や蛍光抗体法による HSV 抗原の証明等によって診断する（性感染症診断・治療ガイドライン、日本性感染症学会編）」とされている。海外における診断方法については、Harrison's Principles of Internal Medicine（16th edition、McGraw-Hill Published、2005）、Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of infectious diseases（6th ed. Elsevier Churchill Livingstone）を確認したところ、同様の記載となっており、国内外の診断方法に

違いはないと判断した（再発回数については、「(2)本剤の臨床的位置づけについて」の項、参照）。

本邦における HSV 感染症の動向としては、1990 年には抗 HSV-2 抗体保有率は 10%前後である（橋戸円 他 医学のあゆみ 1990 152:669-70）と報告されており、後述する米国での抗 HSV-2 抗体保有率 21.9%(The National Health and Nutrition Examination Surveys III: NHANES III、1988～1994 年) よりも低いものであった。しかし、1999 年に国内で実施された無作為抽出による全国性行動調査では、初交年齢の早期化、多数の相手と性交渉をもつ傾向など若者の性行動が急速に変化していることが示されており、今後、さらなる性感染症（STD）の蔓延が懸念されている（木原雅子、木原正博、日医雑誌 2001; 126 (9): 1157-1160）。

本邦における ACV 耐性株の分離頻度等の疫学的データは提出されていないが、公表文献等のデータを見る限り、国内外の HSV の ACV 感受性分布に大差は無いと判断した。また、性器ヘルペス再発抑制療法は耐性株を誘導しないことが、国内外より報告されている（Honda M et al, Antiviral Chemistry & Chemotherapy 2001; 12: 233-239、Kenneth H. Fife et al, J. Inf. Dis 1994; 169: 1338-41）

2) 医療環境の異同

本邦では再発時の性器ヘルペスについては本剤、ACV、ビダラビンなどの抗ヘルペスウイルス薬の経口投与又は外用による治療について承認されているが、性器ヘルペス再発抑制を効能・効果とする薬剤は承認されていない。このため、殆どの性器ヘルペス患者は再発ごと又は症状がひどく治療の必要性を感じた際に医療機関を受診し、必要に応じて治療薬の処方を受けているが、このような状況では、症状が軽減されるまで、患者は外陰部の違和感、疼痛、水疱・潰瘍病変といった身体的苦痛に耐える必要がある。一方、米国では抗ヘルペスウイルス薬の経口剤又は外用剤による再発ごとの治療に加え、本剤、ACV 及び Famciclovir による性器ヘルペス再発抑制療法が承認されており、性器ヘルペスの再発頻度、重症度、患者のニーズなどを勘案し、再発ごとの治療又は再発抑制療法が選択されている。米国における 2003 年の本剤処方数の検討では、73%が再発ごとの治療への使用、27%が再発抑制療法への使用であり、2005 年には再発ごとの治療及び再発抑制療法の割合が、各々 63%及び 37%になっていることから、再発抑制療法を選択する患者数は増加傾向にある。また、米国では性器ヘルペスの再発による精神的苦痛に対する理解もなされており、CDC のガイドライン（Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR 2002; 51(RR-6): 12-7）にも性器ヘルペス患者に対するカウンセリングの重要性が記述されており、医療現場では専門カウンセラーによる心理的なケアも実施されている。

機構は、上記 2 点について、本邦と米国との間に本剤の再発抑制に関する薬効評価に影響を及ぼすような要因の違いはないと判断した。なお、本剤の性器ヘルペスに対する治療の用法・用量は本邦では 500mgBID、米国では初発患者に対し 1000mgBID、再発患者に対し 500mgBID、英国では 500mgBID という状況である。米国では初発患者に対する用法・用量が設定されているという観点から、日英との相違はあるものの、今般の申請効能・効果に関連する再発患者に対する治療量は、日米英では同一であり、再発抑制においても米英と同様の用量を用いる点について大きな問題はないと推察される。

機構は、本剤の性器ヘルペス再発抑制における公知性について、下記の観点から検討を行った。

3) 国内における使用状況について

日本性感染症学会及び日本化学療法学会によるアンケート調査（回答率 55%（72/131 例）の結果、年間 6 回以上再発する性器ヘルペス患者であり、かつ、抗ヘルペスウイルス薬 ACV（400mgBID）又は本剤（VACV、500mgQD）を 3 カ月以上投与した／投与している患者として 10 例（ACV：2 例、VACV：8 例）が収集された。再発抑制療法により、再発頻度が低下したことが示されている。

投与薬剤	再発頻度（1 カ月間）	
	再発抑制療法開始前	再発抑制療法開始後
ACV（2 例）	25 回／24 カ月 1.04 回／月	5 回／13 カ月 0.38 回／月（36.5%）*
VACV（8 例）	86 回／96 カ月 0.90 回／月	5 回／65 カ月 0.08 回／月（8.9%）*

*：再発抑制療法開始前の再発頻度を 100 とした割合

4) 成書、ガイドライン等における記載について

① Harrison's Principles of Internal Medicine（16th ed. p. 1139-1145）

持続的な毎日の再発抑制療法は、頻繁に起きる粘膜ヘルペス患者の再発頻度を減少させる。症候性の再活性化を予防する治療方法として、VACV1000mgBID投与が記載されている。

② CECIL Textbook of Medicine（22nd edition. p. 1960-1963）

VACVは、初発型性器ヘルペスの治療、再発型性器ヘルペスの治療及び性器ヘルペスの再発抑制治療に対して承認されており、比較試験においてはACVと同程度に有効で、多くの患者で投与回数を1日1回に軽減することができることが記載されている。頻繁に再発する性器ヘルペスの再発抑制療法として、250～500mgQD又は1000mg/日が記載されている。

③ Sexually transmitted diseases treatment guidelines（2002、CDC）

性器ヘルペスの再発抑制療法は、頻回に再発がみられる患者（年間再発回数6回以上）において70～80%再発頻度を減少させ、多くの患者では症候性の再発が認められなくなる。また、確定的なデータはないものの再発回数が少ない患者においても効果があると考えられている。更に、頻回に再発を繰り返す患者では、QOLを改善すると紹介され、VACV 500mgQD又は1000mgQDが推奨されている。ただし、VACV 500mgQDは、年間再発回数10回以上の患者においては、VACV 1000mgQD又はACV 400mgBIDによる治療に比べやや効果が低い可能性が示唆されている。

なお、HIV感染症患者などの免疫不全患者においては、HSV感染症の重症化や遷延化が懸念されるため、VACVの性器ヘルペス再発抑制には500mgBIDが推奨されている。

④ Herpes Simplex Virus Type 2: Programmatic and Research Priorities in Developing Countries (WHO)

性器ヘルペスの再発抑制療法に有効な新規療法として、VACV 500mgQDが紹介されている。

以上より、国内における使用実績として提出された症例数は限られているものの、VACVによる性器ヘルペス再発抑制療法は医学薬学上、公知であると判断し、海外臨床試験成績を基に再発抑制について本邦における有効性及び安全性を評価しても差し支えないと機構は判断した。

(2) 本剤の臨床的位置づけについて

機構は、本邦の性器ヘルペス再発抑制療法における本剤の臨床的位置づけについて、申請者の見解を尋ねた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

現在、国内では性器ヘルペスの治療薬としては、本剤、ACV 及びピダラビンが承認されているものの、性器ヘルペス再発抑制の適応を持つ薬剤はない。

「性感染症サーベイランス 1998-2002 年度報告（性器ヘルペスの年間罹患症例数）」、「感染症発生動向調査事業報告書—第 21 報— [平成 14 年度] 大阪府・大阪市・堺市・東大阪市（初発/再発の比率）」、「兵庫県皮膚科医会調査の結果」（永井宏 他 皮膚科における外陰ヘルペスの現況と多因子の解析. 日性感染症会誌 1998; 9: 78-81）では、再発回数の分布を基に概算した結果、国内において診療施設を訪れる性器ヘルペスの再発患者数は、年間約 55,000 人と推定されており、このうち約 15%（8000～9000 人）が頻回に再発を繰り返す患者（年間再発回数 6 回以上を対象として想定）と考えられる。このような患者は再発ごと又は症状がひどく治療の必要性を感じた際に医療機関を受診し、必要に応じて経口又は外用の抗ヘルペスウイルス薬などの治療薬の処方を受けている。しかし、このような再発ごとの治療では、症状が軽減されるまで、患者は外陰部の違和感、疼痛、水疱・潰瘍病変といった不快な症状（身体的苦痛）や、パートナーを感染させるのではないかなど精神的苦痛も大きい。本剤による性器ヘルペス再発抑制療法はこのような患者に対し、性器ヘルペスの再発に伴うこれらの苦痛を和らげ、QOL を改善させるものと考えられる。

また、性器ヘルペス患者は病変がない時でも、無症候性に HSV を排泄している場合があり、再発ごとに治療を行っても無症候性の HSV 排泄を抑制することができないため、これらの患者が新たな性器ヘルペスの感染源となる可能性がある。本剤による性器ヘルペス再発抑制療法は、患者本人の性器ヘルペスの再発を抑制するばかりでなく、当該患者から異性パートナーへの感染抑制効果が確認されており、本邦における近年の性器ヘルペス患者数の増加傾向、特に若年層への性器ヘルペスの急速な拡大に対しての歯止めとなる可能性があると推察され、公衆衛生学的観点からも有益な治療法となる可能性がある。

機構は、上記の回答に対して、以下の通り考える。

本剤の投与により、性器ヘルペスの再発回数が抑制されること、及び、異性パートナーにお

ける性器ヘルペス発症率を低下させることは、海外臨床試験（HS2AB3009 試験）により検証されているものの、投与対象をどのように特定するかが重要であると考え。再発抑制効果が期待できるのは、本剤服用期間中のみであり、一度、再発抑制を目的に投与を開始すると半永久的に本剤が投与される可能性も否定できない。医薬品には、効果のみならず副作用も存在することから、性器ヘルペス患者に対する再発抑制においても、効果と副作用のリスク・ベネフィットバランスを考慮した上で、本剤の投与対象患者集団を特定する必要があると考える。

そこで、機構は、本剤の投与対象とされる患者の再発回数について申請者の見解を求めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。米国・英国における本剤及び ACV の添付文書中には再発抑制に関する適応について再発回数に関する記載はなかった。CDC の STD ガイドラインにも対象患者を再発回数に基づき明確に規定する記述はなかったが、「再発抑制療法は、頻回に再発がみられる患者（年間再発回数 6 回以上）において 70～80%再発頻度を減少させ、多くの患者では症候性の再発が認められなくなる。また、確定的なデータはないものの再発回数が少ない患者においても効果があると考えられている。」との記述がある。この記述を参照して、頻回に再発がみられる再発型性器ヘルペスを「年間 6 回以上再発する患者」と定義する場合があるが、同ガイドラインに年間再発回数が 6 回を下回る被験者においても確定的なデータはないものの効果があると考えられることが紹介されている。この記載の根拠は海外 123-026 試験の試験デザイン及び成績に基づくものであり、再発回数によって治療対象患者を制限する目的で記載されたものではないと考える。なお、123-026 試験において、年間再発回数 6 回以上の被験者を対象とした理由は、比較試験として治験に組み入れ可能な例数と再発抑制効果の検討においてプラセボに対し統計学的有意差を得るために必要な年間再発回数を勘案した結果であり、統計学的な配慮に基づき設定したものである。

性器ヘルペス抑制療法検討委員会による性器ヘルペス抑制療法解説書（第 1 版）（日本化学療法学会・日本性感染症学会）においても、対象患者は「年間 6 回以上性器（臀部等を含む）ヘルペスを再発する患者」とされている。この設定根拠を上記委員会に尋ねたところ、「初感染後短期間に 1 度の再発を認めただけで抑制療法の対象とする等、不要な抑制療法の実施を避ける必要があること、2 カ月に 1 回の再発頻度であれば複数回の再発を同一医師が診察することが可能で、年間 6 回の再発に相当し、かつ CDC ガイドラインに引用されている臨床試験の記載とも整合性が保たれるであろうことから、その対象を年間 6 回以上の性器ヘルペス再発患者と設定した。しかしながら、バラシクロビル transmission 抑制効果が認められたこと、性器ヘルペスが HIV 感染の大きなリスク因子であることから、国際的に再発回数の制限を撤廃してきている傾向にある」との回答を得た。

また、性器ヘルペス再発抑制療法を実施している最中に再発したとしても、多くの症例では、その症状は軽く推移すると報告されており（本田ら、単純ヘルペスの Patient-initiated therapy と suppressive therapy. 臨床皮膚科 2002; 56 (supple): 118-121）、再発抑制療法の意義は高いと考える。よって、性器ヘルペス再発抑制療法の対象となる患者の年間再発回数は一律に制限せず、個々の患者にもたらされる真の利益を考慮することが適切であると判断した。ただし、性器ヘルペス再発抑制療法を実施するには複数回の再発を診察・確認し、再発抑制療法の必要性を十分検討する必要があることから、重要な基本的注意に以下の記述を追加し、安易に再発抑制療法を開始することを避けるよう注意喚起し、「臨床成績」の項へ各試験における患者の選

択基準（年間再発回数）を追記する。

(4) 本剤による性器ヘルペスの再発抑制療法は、性器ヘルペスの発症を繰り返す患者に対して行うこと（「臨床成績」の項参照）。また、本剤を 1 年間投与後、投与継続の必要性について検討することが推奨される。

機構は、上記の回答について概ね了承するものの、不必要な予防投与を抑制するための方策については、専門委員の意見も踏まえた上で判断したいと考える。

(3) 用法・用量について

性器ヘルペスの再発抑制における用法・用量は 500mgQD のみであり、再発が認められた場合には治療としての用法・用量（500mgBID）で投薬し、治療終了後は、再び 500mgQD を投与するとされているが、この状況を繰り返す患者に対して、再発抑制の用法・用量として 250mgBID、1000mgQD などを選択できるようにする必要はないかという点について申請者の見解を求めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

本剤の性器ヘルペス再発抑制療法の用法・用量としては、用量比較試験（123-026 試験）及び二重盲検比較試験（123-037 試験、盲検期）の成績ならびに服用期間が長期となることから、500mgQD が妥当であると判断している。また、再発抑制療法中に性器ヘルペスが再発した場合には治療用量（500mgBID）に変更して治療を行い、再発病巣治癒後は再び 500mgQD による性器ヘルペス再発抑制療法に戻すという方法が多く患者に受け入れられる投与方法であると考え。実際、日本化学療法学会及び日本性感染症学会が共同して実施した実態調査（平成 16 年 9 月 24 日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課長宛報告）においても、年間 12 回以上の再発を繰り返していた 4 症例においても 500mgQD により 3 例は再発を認めておらず、1 例は 10 カ月間に 2 回の再発を認めたもののその頻度は著しく減少しており、高頻度に再発を繰り返す患者においてもこの用量でメリットのあることが示されている。しかしながら、123-026 試験（年間 6 回以上の性器ヘルペスの再発を繰り返す免疫正常患者 1479 例を対象に本剤を種々の用法・用量で 52 週間投与した試験）においては、本剤 500mgQD 投与患者では、投与開始 30 日目に約 15%、90 日目には約 32%、180 日目には約 46%の患者が再発を経験しており、患者によっては 500mgQD の再発抑制療法を実施しているにもかかわらず、再発を繰り返す患者が存在する可能性は否定できないことが示唆されている。

そこで、123-026 試験で、投与日数別に 2 度目の再発がなかった患者の割合を検討したところ、試験開始当初は 500QD 群、250BID 群及び 1000QD 群の患者の割合に大きな違いは認められなかったが、360 日目には 500QD 群及び 1000QD 群が各々 65.4%及び 68.9%であったのに対し 250BID 群では 75.4%となり、500QD 群と 250BID 群の間では 10%の差が認められた。

各時点における 2 度目の性器ヘルペス再発がなかった患者割合 (%)

(123-026 試験、Kaplan-Meier 法による推定)

	本剤				ACV	プラセボ
投与日数	250QD群 n=269*	500QD群 n=266*	1000QD群 n=269*	250BID群 n=274*	400BID群 n=267*	n=134*
30日	98.4	97.6	98.8	96.5	98.1	91.2
60日	90.9	94.4	92.8	93.4	96.1	69.8
90日	84.2	88.5	90.7	90.5	92.8	50.6
120日	76.3	85.5	89.9	88.0	91.9	36.7
180日	66.4	81.2	83.6	85.4	88.5	22.8
360日	44.4	65.4	68.9	75.4	75.2	13.8

*：組み入れ時の例数

また、プラセボに対するハザード比と良く相関する薬物動態パラメータである Time above HSV IC₅₀ と年間再発減少率の関係においても 250mgBID 群ならびに 1000mgQD 投与群でより強い再発抑制効果が認められている。

本剤及び ACV 投与時の血漿中 ACV の薬物動態パラメータとハザード比

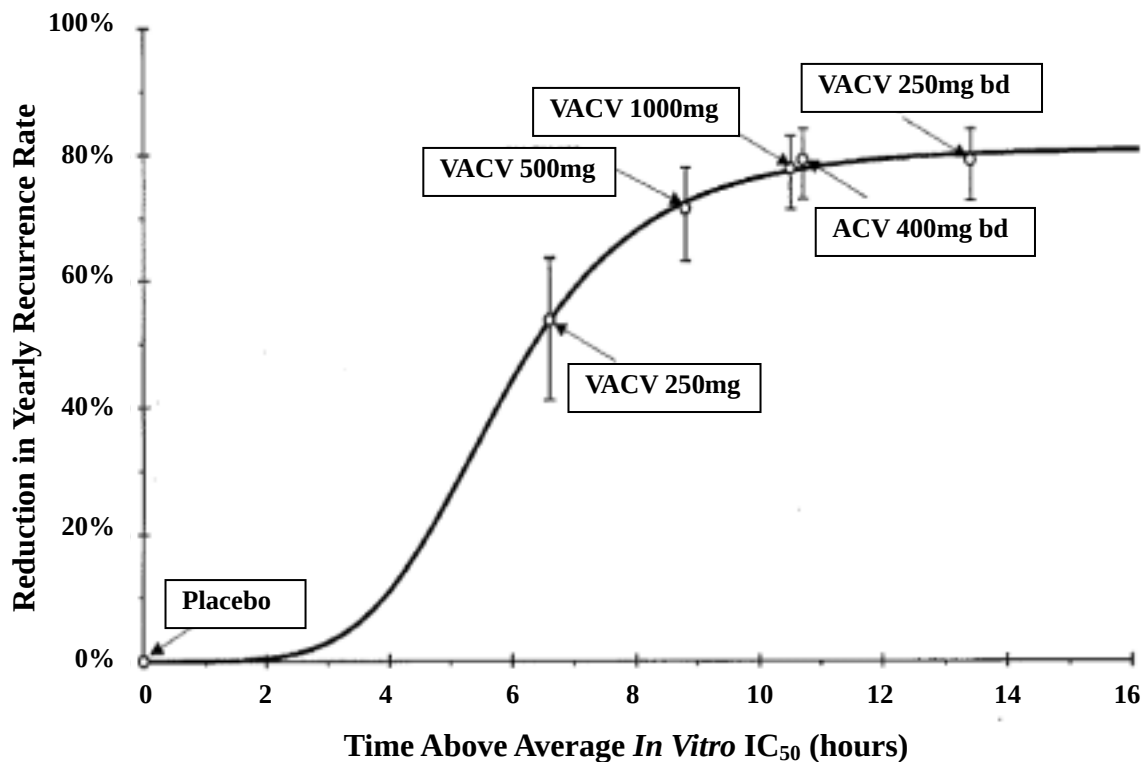
(123-026 試験)

薬剤	用量・用法	ハザード比 (95%CI)	Time Above HSV IC ₅₀ (hr)
本剤	250mg 1回/日	0.463 (0.364,0.590)	6.6
本剤	500mg 1回/日	0.286 (0.221,0.369)	8.8
本剤	1000mg 1回/日	0.222 (0.171,0.287)	10.4
本剤	250mg 2回/日	0.210 (0.161,0.274)	13.4
ACV	400mg 2回/日	0.209 (0.160,0.271)	10.7

ハザード比：プラセボ群を対照とした性器ヘルペス再発率の比

Time Above HSV IC₅₀：IC₅₀ を 0.25 µg/mL とし算出

本剤又は ACV を経口投与した時に血漿中 ACV 濃度が HSV-2 に対する
IC₅₀ を超えている時間と臨床効果との関係



(123-026 試験、IC₅₀ を 0.25µg/mL として算出)

なお、安全性については、有害事象の発現率及び臨床検査値の推移に、250BID 群及び 1000QD 群ともに 500QD 群及びプラセボ群との間に臨床問題となる差は認められていない。したがって、本剤 500mgQD、本剤 250mgBID 及び本剤 1000mgQD のいずれの用法・用量で治療を行っても大きな安全性上の問題は発現しないものと考えている。

以上のことから、本剤 500mgQD 投与下においても再発を繰り返す患者は存在すると考えるものの、前述の学会による実態調査報告においても 500mgQD による有効性が示されており、さらに、再発抑制療法実施中に再発した場合には病期も短く、症状も軽くすむことが知られていることから、500mgQD に加え、500mgQD 以外の用法・用量を設定する必要性は低いと考える。しかしながら、本剤 250mgBID 又は本剤 1000mgQD では 500mgQD よりも優れた効果が期待できる臨床試験成績が得られていることから「用法・用量に関連する使用上の注意」に下記の記載を行う。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 免疫正常患者において、性器ヘルペスの再発抑制に本剤を使用している際に再発が認められた場合には、1 回 500mg1 日 1 回投与（性器ヘルペスの再発抑制に対する用法・用量）から 1 回 500mg1 日 2 回投与（単純疱疹の治療に対する用法・用量）に変更すること。 治癒後は必要に応じ 1 回 500mg1 日 1 回投与（性器ヘルペスの再発抑制に対する用

法・用量)の再開を考慮すること。また、再発抑制に対して本剤を投与しているにもかかわらず頻回に再発を繰り返すような患者に対しては、症状に応じて1回 250mg1日2回又は1回 1000mg1日1回投与に変更することを考慮すること(「臨床成績」の項参照)。

機構は、この回答について以下の通り考える。①性器ヘルペス再発抑制療法は長期間にわたるものであることから、250mgBIDよりも1日の投与回数が少ない500mgQDの方がより良好なコンプライアンスが得られる可能性が高いこと、②1000mgQDについては、500mgQDより若干優れた効果が認められ、安全性上も大きな問題は発生しないとされているものの、500mgQDで十分な効果が得られる症例が多いこと、③海外の承認用法・用量も500mgQDであることから現状では500mgQDにおける有効性・安全性データが豊富であることから、通常用量を500mgQDとする点について問題は無いと考える。しかしながら、再発抑制の治療中にもかかわらず再発を繰り返す患者に対しての選択肢として、250mgBIDや1000mgQDを推奨する方法も考えられる。この点については、専門委員の意見も踏まえた上で判断したいと考える。

(4) 安全性について

性器ヘルペスの再発抑制においては、本剤の投与期間が既承認の効能・効果よりも著しく長期となることから、本剤の長期投与における安全性について機構は申請者に尋ねた。

申請者は、これに対し以下の通り回答した。本剤の長期投与に関する試験成績としては、下記に示す海外臨床試験がある。

目的	対象	試験名	投与期間	用法・用量
性器ヘルペス 再発抑制	免疫正常 患者	123-026試験	52週間	本剤 250mgQD 本剤 500mgQD 本剤 1000mgQD 本剤 250mgBID ACV 400mgBID プラセボ
		123-037試験 (二重盲検比較期)	16週間	本剤 500mgQD プラセボ
		123-037試験 (継続投与期)	32週間	本剤 500mgQD
	HIV感染 患者	123-007試験	48週間	本剤 1000mgQD 本剤 500mgBID ACV 400mgBID
		HS230018試験	6カ月間	二重盲検比較期：本剤500mgBID プラセボ 継続投与期：本剤 500mgBID

性器ヘルペス 感染抑制	免疫正常 患者	HS2AB3009試験 (二重盲検比較期)	8カ月間	本剤 500mgQD プラセボ
		HS2AB3009試験 (長期再発抑制期)	12カ月間	本剤 500mgQD

投与 30 日目までと比較して投与 31 日目以降に 1%以上の増加が認められた副作用について検討を行った結果、123-026 試験の本剤 250QD 群にそう痒症（0 例→3 例[1.1%]）及びうつ病（0 例→4 例[1.5%]）が認められたが、用量依存性がないこと、うつ病についてはプラセボ群でも認められていることから、本剤長期投与に特徴的な副作用は認められなかった。この他、国内外の市販後調査の結果についても検討を行ったが、国内においては 1 年を超える症例の収集はなく、海外においては 34 例 77 件の報告が認められたものの、本剤長期投与に特徴的な副作用は認められておらず、長期間にわたる性器ヘルペス再発抑制療法において安全性に特に問題はないと考えている。

機構は、申請者の見解について概ね了承するものの、国内における長期使用の成績は得られていないことから、市販後において本邦における使用実態の下での情報収集を実施することが必要であるとする。

(5) 妊婦に対する投与について

本剤による性器ヘルペス再発抑制療法は長期にわたり、その対象患者は、性行動の活発な年齢層の女性が含まれることから、妊娠に対するリスクについても検討が必要であると機構は考える。そこで、機構は妊娠期別（妊娠第Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期）に、そのリスクについて検討を行い、本剤の適応の要否について申請者の見解を求めた。

申請者は、これに対し以下の通り回答した。

①妊娠第Ⅰ期（妊娠 1～13 週）

すべての臨床試験において、妊娠可能年齢の女性で適切な避妊方法を講じていない患者及び妊娠中の患者は組み入れ時に試験対象から除外していたため、臨床試験での妊娠例は限られているが、合計 40 例（123-026 試験 14 例、HS2AB3009 試験 26 例（盲検期 11 例、同試験長期再発抑制期 15 例）の妊娠が確認されている。なお、いずれの臨床試験でも実施計画書にて妊娠が判明した場合には治験薬（プラセボ、ACV も含む）の投与を中止するよう規定していた。

40 例のうち、プラセボ投与を受けた 8 例と ACV 投与を受けた 2 例を除く 30 例が妊娠第Ⅰ期に VACV に曝露したものと考えられる。

30 例（123-026 試験 11 例、HS2AB3009 試験盲検期 4 例、同試験長期再発抑制期 15 例（以下同順で試験ごとの例数を括弧内で示す））の転帰は、出産 14 例（2、2、10）、自然流産 7 例（2、2、3）、人工流産 6 例（5、0、1）、転帰不明 3 例（2、0、1）であった。

本剤投与を受けた被験者で出産まで至った 14 例の新生児のうち、1 例に上室性期外収縮がみられたが、残る 13 例で児は正常であり、本剤投与期間中に妊娠し出産した場合（妊娠第Ⅰ期の曝露）でも先天異常の発現は認められなかった。なお、児のその後の健康状態について追跡調査は実施されていない。

自然流産の発現頻度は 23.3%（7/30 例）と一般に報告されている自然流産率（14.9%）（メ

ルクマニュアル 第 17 版 日本語版. 東京: 日経 BP; 1999) よりもやや高い値であった。しかし、今回、自然流産がみられた 7 例の被験者は比較的年齢が高く (48 歳、44 歳、40 歳、34 歳が各 1 例、32 歳が 3 例)、また、そのうち 32 歳の 1 例については過去に自然流産の既往を有していた。自然流産率は年齢により変化し、25～29 歳で 9.5%、30～34 歳で 12.0%、35～39 歳で 19.7%、40～44 歳で 40.8%、45 歳以上で 74.7%と報告されていること、過去に自然流産を経験した症例では次の妊娠で自然流産する確率は高くなると報告されていること、プラセボ投与群においても 7 例中 3 例 (31 歳、26 歳、24 歳) に自然流産が認められていることから、本剤投与により自然流産率が高くなるという結果は得られていない。また、出生に至った 14 例において早産は認められていない。

また、欧米においては、1984 年 6 月 (本剤については、19 年 月) から 1999 年に GlaxoSmithKline 社が実施した ACV 及び本剤に起因する先天異常のリスク確認のための妊婦登録調査の結果、計 777 例の妊婦、778 例の児について検討がなされたが、自然流産率、先天異常発現率やその種類について、本剤もしくは ACV 投与による影響は認められなかったとされている。

② 妊娠第Ⅱ期 (妊娠 14～26 週) 及び妊娠第Ⅲ期 (妊娠 27～40 週)

今回の臨床試験において、妊娠Ⅲ期に再投与を行った 1 例及び中止後に治験外で出産直前の 1 カ月間本剤投与を受けた 1 例の計 2 例が報告された。当該症例の分娩経過については特に異常はなかったとされているが、児のその後の健康状態について追跡調査は行われていない。

GlaxoSmithKline 社による妊婦登録調査においては、妊娠第Ⅱ期に本剤が投与された妊婦 31 例から 31 例の新生児が誕生し、うち 6.5% (2/31 例) が先天異常 (手足指のみずかき形成及び融合 [投与量: 1000mg/日]、歯肉裂 [投与量: 3000mg/日]) であり、6.5% (2/31 例) が死産で、残る 27 例 (87.1%) は正常児であった。妊娠第Ⅲ期に本剤が投与された妊婦 51 例から 51 例の新生児が誕生し、このうち 1 例が先天異常 (皮膚洞 [投与量: 1000mg/日]) であり、残る 50 例は正常児であった。ACV については、妊娠第Ⅱ期の先天異常発現率は 1.0% (2/196 例)、妊娠第Ⅲ期では 2.4% (7/289 例) であり、これらの症例における妊婦への投与量は最大 4800mg/日 (帯状疱疹に適用)、最小 200mg/日 (性器ヘルペスに適用) であった。自然流産発生率は、妊娠第Ⅱ期において 6.5% (2/31 例) であり、妊娠第Ⅲ期では認められなかった。

以上より、本剤をいずれの妊娠期に使用した場合でも、リスクが上昇する危険性を示唆する成績は得られていない。また、本剤は FDA による薬剤の胎児への危険度分類基準 (FDA Pregnancy Category) で、「分類 B」(人での危険性の証拠はない: 動物生殖試験では胎仔への危険性は否定されているが、ヒト妊婦での対照試験は実施されていないもの。あるいは、動物生殖試験で有害な作用 (または出生数の低下) が証明されているが、ヒトでの妊娠 3 カ月の対照試験では実証されていない、またその後の妊娠期間でも危険であるという証拠はないもの。) とされており、The American College of Obstetricians and Gynecologists は、ACV による妊婦における HSV 感染症の再発抑制は許容できるとされている (Baker DA. Management of herpes in pregnancy. ACOG practice Bulletin 8. ACOG, Washington, DC, October 1999.)。

しかしながら、非臨床試験において、ACV を大量投与 (200mg/kg/day 以上) 時に胎児に頭部及び尾の異常が認められたと報告されていることや、性器ヘルペスは発症した場合でも生命にかかわる重篤な疾患ではなく、抗ヘルペスウイルス剤による再発ごとの治療を実施すること

も可能であることから、本剤による性器ヘルペス再発抑制療法中に妊娠が判明した場合には、基本的に性器ヘルペス再発抑制療法を中止し、性器ヘルペスの再発ごとの治療に変更することが適切と考える。

機構は、この対応は適切であると判断した。

(6) 製造販売後調査について

本剤による性器ヘルペス再発抑制療法は、種々の成書に記載があるなど、医学薬学上公知であると考え。本邦においても使用の実態があるとされるものの申請資料として提出された症例数は限られていること、日本人における長期フォローアップ成績は提出されていないことから、製造販売後調査として、安全性を中心とした情報を引き続き集積することが必要であると機構は考える。詳細については、専門委員の意見も踏まえた上で、検討したいと考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料、及び成書等の記載より、本剤の性器ヘルペス抑制効果は公知であると機構は判断した。しかしながら、日本人における使用実績や、長期投与における安全性データについては、その情報量が限られていることから、引き続き情報を収集していく必要があると考える。

審査報告（2）

平成 18 年 8 月 10 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	①バルトレックス錠 500 ②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 17 年 3 月 15 日

II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

(1) 有効性について

本邦における本剤（ACV も含む）による性器ヘルペス再発抑制療法使用実績としては、日本性感染症学会及び日本化学療法学会によるアンケート調査として集積された 10 例に留まっているものの、海外臨床試験成績等より、日本人の性器ヘルペス再発抑制療法の有効性は期待できるという機構の見解は専門委員より支持された。また、国内外のガイドライン等にも記載があり、性器ヘルペス再発抑制療法における VACV の有用性は公知として差し支えないとの意見も専門委員より述べられた。

(2) 用法・用量について

250mgBID や 1000mgQD の方が、今般、本邦で申請された 500mgQD より優れた再発抑制効果を有するという海外臨床試験成績も得られているものの、500mgQD においても優れた有効性が認められていること、海外の承認用法・用量である 500mgQD における安全性・有効性データが最も豊富に存在していることから、500mgQD を用法・用量として承認とする機構の見解は専門委員に支持された。なお、500mgQD にてコントロール出来ない症例に対しては、1000mgQD と 250mgBID で再発抑制率に差はなく、Time Above HSV IC₅₀ において 250mgBID の方が優れている点を考慮すると 250mgBID の投与を推奨することが適切であると考えたとの意見が専門委員より述べられた。

(3) 適正使用の推進について

「性器ヘルペス再発抑制療法実施中に再発した場合、その症状は軽く推移すると報告されていることから、本剤による性器ヘルペス再発抑制療法の対象患者については、年間再発回数による制限を行わない」と申請者は述べているが、機構は、2 度目の発症があった程度で再発抑制療法が開始される等、必要以上に本剤による性器ヘルペス再発抑制療法が実施されることに対して懸念を抱いている。よって、CDC のガイドラインの記載や日本化学療法学会の「性器ヘルペス抑制療法解説書」にも記載があるように、年 6 回以上の再発を繰り返す患者を対象とす

る等、性器ヘルペス再発抑制療法対象者を明示的に添付文書に記載した上で、他の情報提供資料も用いながら、医療現場に適切に情報提供していく必要があると機構は考え、専門委員に意見を求めた。専門委員からは、CDC のガイドライン等において年 6 回との記載があるものの、その根拠は明確ではないことから、目安程度に留めるべきであり、限定的な基準とすべきではないとの意見が述べられた。また、本邦においては、抑制療法という概念はあまり浸透していないことから適正使用推進のための情報提供資料を作成すべきであるとの意見も述べられた。

機構は、以上の専門委員のコメントを踏まえ、性器ヘルペス再発抑制療法の対象とすべき患者のおおまかな要件を添付文書上で記載すること、並びに医療従事者向け及び患者向けの情報提供資料を作成するよう申請者に指示した。

申請者は以下の通り回答した。

性器ヘルペス再発抑制療法の対象患者に関しては、下記の通り、添付文書上に記載する。なお、医療従事者向け及び患者向けの情報提供資料も作成する。

【使用上の注意】

2.重要な基本的注意

(1)～3)、5)、6)は省略)

- (4) 本剤による性器ヘルペスの再発抑制療法は、性器ヘルペスの発症を繰り返す患者（免疫正常患者においては、おおむね年 6 回以上の頻度で再発する者）に対して行うこと（「臨床成績」の項参照）。また、本剤を 1 年間投与後、投与継続の必要性について検討することが推奨される。

機構は、申請者の回答を了承した。なお、情報提供資料の内容の詳細については申請者と協議をしている。

(4) 製造販売後調査について

提出された日本人の使用症例数は限られていること、日本人における長期フォローアップ成績は提出されていないことから、製造販売後調査として、安全性を中心とした情報を引き続き集積することが必要であるとする機構の見解は専門委員により支持された。

また、本療法は、長期投与であり、コンプライアンスが問題となることから、コンプライアンスに関する情報を収集することも重要であるとの意見、さらに、提出された資料においては本療法はウイルス耐性を招かないとされているが継続的な観察が必要であるとの意見が専門委員より述べられた。

機構はこれらの意見も踏まえ、長期投与時の安全性・有効性、並びに、耐性株出現に関する情報収集を行い、その結果について提出するよう申請者に求めた。

申請者はこれを了承した。

III. 総合評価

機構は、以上の審査の結果、提出された資料から性器ヘルペス再発抑制療法に対する本剤の安全性・有効性は確認でき、申請された用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

しかしながら、本邦における使用実績として提出された症例数は限られていたこと、本邦にお

ける長期投与時の情報は得られていないこと、使用期間の長期化に伴う耐性株出現が懸念されることから、関係学会等と協力し、情報収集を行い、得られた情報を適切に医療現場にフィードバックしていく必要があると考える。

V. 審査報告（１）の訂正

審査報告(1)の下記の点について、申請者の訂正ならびに機構の記載ミスが認められたが、下記の修正（記載ミス）によっても、審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

審査報告（１） 該当箇所	現行	訂正後
4. (1) 1)再発性器ヘルペス患者を対象とした用法・用量比較試験、21～22 行目	...同様の値（ <u>34.2～34.5%</u> ）を示し、500QD 群、250QD 群及びプラセボ群ではそれぞれ <u>28.2%、14.9%及び4.5%</u> であった...	...同様の値（ <u>48～50%</u> ）を示し、500QD 群、250QD 群及びプラセボ群ではそれぞれ <u>40%、22%及び 5%</u> であった...
4. (2) 1)用量比較試験、16 行目	...ACV 群で各々 <u>94、90、94%</u> ...	...ACV 群で各々 <u>82、71、78%</u> ...
4. (3) 免疫正常患者における異性パートナーへの性器ヘルペス感染抑制試験	<u>500BID</u>	<u>500QD</u>
4. ＜機構における審査の概要＞(1) ①Harrison's Principles of Internal Medicine、項目名及び 2 行目	Harrison's Principles of Internal Medicine (16 th ed. p. 1139-1145) ... <u>VACV1000mgBID</u> 投与...	Harrison's Principles of Internal Medicine (16 th ed. p. 1041) ... <u>VACV500mgQD</u> 又は <u>500mgBID</u> 又は <u>1000mgQD</u> 投与...
4. ＜機構における審査の概要＞(1) ② CECIL Textbook of Medicine、4 行目	...250～500mg <u>QD</u> ...	...250～500mg <u>BID</u> ...