

審議結果報告書

平成 19 年 3 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] 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 18 年 5 月 19 日

[審 議 結 果]

平成 19 年 1 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 4 年とされた。

今回の承認に関連して、塩酸バラシクロビルの錠剤に、成人水痘の効能・効果、用法・用量を追加することを検討するよう申請者を指導することとした。

審査報告書

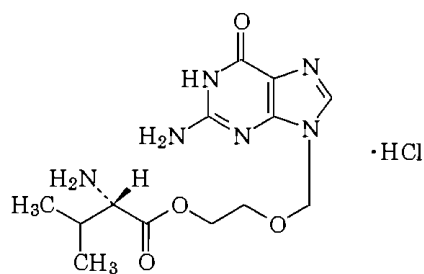
平成 19 年 1 月 17 日

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] 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 18 年 5 月 19 日
[剤型・含量] 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
[申請区分] 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] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

、 審査結果

平成 19 年 1 月 17 日作成

[販 売 名]	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 18 年 5 月 19 日
[審 査 結 果]	・提出された資料より、本剤の安全性・有効性は確認出来たと判断した。 ・実施された臨床試験成績からは、安全性について大きな問題点は検出されていないが、本剤の曝露量は、既承認のアシクロビル経口剤の曝露量を上回ることから、安全性については引き続き情報を収集し、得られた結果については適切に評価、情報提供していくことが重要である。

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]	単純疱疹、帯状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制、水痘
[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。 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 $100/\text{mm}^3$ 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。 水痘：通常、小児には体重 1kg あたりバラシクロビルとして 1 回 25mg を 1 日 3 回経口投与する。ただし、1 回最高用量は 1000mg とする。

審査報告（１）

平成 18 年 12 月 13 日

I. 申請品目

- [販 売 名] 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 18 年 5 月 19 日
- [剤型・含量] 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
- [申請時効能・効果] 単純疱疹、帯状疱疹、水痘
- [申請時用法・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。
- 水痘：通常、小児には体重 1kg あたりバラシクロビルとして 1 回 25mg を 1 日 3 回経口投与する。ただし、1 回最高用量は 1000mg とする。

（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は、アシクロビル（以下、ACV）の吸収性を改善したプロドラッグ（L-バリシエステル体）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抗ウイルス薬である。消化管より吸収された塩酸バラシクロビル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、2001 年 7 月に「帯状疱疹」、2002 年 9 月に「単純疱疹」、2006 年 9 月に「性器ヘルペスの再発抑制」【注：今回の「水痘」申請時（2006 年 5 月時点）において「性器ヘルペスの再発抑制」は審査中であり、未承認であった】の適応を承認取得している。

本申請の効能・効果である「水痘」は、Varicella-Zoster ウイルス（以下、VZV）の初感染による臨床像であり、発症年齢ピークは 1 歳とされ、1～4 歳までに全体のおよそ 70%、6 歳以前に 95%以上が発症すると報告されている（小児科臨床 1997;50(2):273-9）。一般的に、水痘は発症後 7～10 日間で軽快・治癒する経過を辿るが、時として重症化により入院加療を必要とする場合や、死亡例の報告もあり、学校保健法施行規則では第二種の伝染病と定められている。

本邦においては、既に ACV 製剤（経口、注射）が水痘の適応を有しているものの、既存の ACV 経口剤では 1 日 4 回投与が必要なのに比し、本剤 1 日 3 回の投与で同等の有効性が期待できることから、服薬回数の減少による患者及びその保護者の治療薬投与にかかる負担軽減及び服薬コンプライアンスの向上を期待し、臨床開発、申請がなされるに至っている。

なお、塩酸バラシクロビル顆粒剤は日本独自の剤型であり、海外においては販売されていない。

また、海外において、顆粒剤のみならず体重あたりの用量調整が容易な塩酸バラシクロビル経口投与製剤（ドライシロップや液剤等）は開発されておらず、20■年■月現在、水痘を含む小児科領域の適応について承認を取得している国はない。

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

<提出された資料の概略>

非臨床薬物動態試験では、吸収に関する試験が2試験実施された。各試験において、本薬を生後2日目（生後1日目＝出生日）のWistar Hanラットに反復経口投与時の血漿中バラシクロビル（VACV）及びACVの薬物動態が検討された。なお、VACV濃度の定量にはHPLC-UV法が、ACV濃度の定量にはラジオイムノアッセイ法が用いられた。

(1) 幼若ラットにおける25日間反復経口投与試験（参考資料、CTD 4.2.3.5.4.1）

生後2日目（生後1日目＝出生日）の雌雄ラットに、VACVとして50、150及び300mg/kg/日を25日間反復経口投与後、生後10日目（投与9日目）及び26日目（投与25日目）に算出されたVACV及びACVの薬物動態パラメータを下表に示す。生後10日目及び26日目のVACVの t_{max} は1時間であり、 C_{max} はいずれも投与量増加に伴い増加した。生後10日目のVACVの C_{max} 及び AUC_{0-t} はいずれの投与量においても雌雄でそれぞれ同程度であったことから、性差はないと考えられた。一方、生後26日目の150及び300mg/kg/日群の雌でのVACVの C_{max} 及び AUC_{0-t} は雄よりも高かった。

幼若ラットに本薬（VACVとして50～300mg/kg/日）を反復投与時の
VACV及びACVの薬物動態パラメータ

測定項目	生後 (日)	投与量 (mg/kg/日)	性別	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)
VACV	10 ^{#1}	50	♂	181	1	NC
			♀	187	1	NC
		150	♂	1602	1	2566
			♀	1481	1	2326
		300	♂	3933	1	7029
			♀	3767	1	7327
	26 ^{#2}	50	♂	318	1	NC
			♀	180	1	NC
		150	♂	1147	1	NC
			♀	1774	1	NC
		300	♂	2833	1	4530
			♀	5776	1	9262

ACV	10 ^{#1}	50	♂	18118	1	46639
			♀	13199	1	42903
		150	♂	31006	1	133246
			♀	36077	3	154806
		300	♂	51395	3	216303
			♀	56120	3	216303
	26 ^{#2}	50	♂	2707	1	5219
			♀	4234	1	7782
		150	♂	15163	1	28217
			♀	17630	1	32836
		300	♂	46513	1	81676
			♀	31777	1	76515

雌雄各2匹/時点の血漿中濃度を用いて算出

NC：算出不可

#1：投与9日目、#2：投与25日目

(2) 幼若ラットにおける62日間反復経口投与試験（評価資料、CTD 4.2.3.5.4.2）

生後2日目（生後1日目=誕生日）の雌雄ラットに、VACVとして25、75及び150mg/kg/日を62日間反復経口投与後、生後10日目（投与9日目）及び63日目（投与62日目）に算出されたVACV及びACVの薬物動態パラメータを下表に示す。生後10日目及び63日目のACVの t_{max} は0.5～1時間であり、曝露量はいずれも投与量増加に伴い増加した。生後10日目のACVのAUCは生後63日目のAUCの4.7～5.5倍であったが、 C_{max} は同程度であった。また、ACVの $t_{1/2}$ （平均値）は生後10及び63日目でそれぞれ約2.7及び約0.88時間であった。

幼若ラットに本薬（VACVとして25～150mg/kg/日）を反復投与時の
VACV及びACVの薬物動態パラメータ

測定項目	生後 (日)	投与量 (mg/kg/日)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC ^{#1} (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
VACV	10 ^{#2}	25	BQL	NA	NA	NC
		75	171	1	NC	NC
		150	905	1	NC	NC
	63 ^{#3}	25	334	0.17	NC	NC
		75	1102	0.5	NC	NC
		150	2535	0.5	1995	0.39
ACV	10 ^{#2}	25	5836	1	30017	2.83
		75	21004	1	95484	2.66
		150	26899	1	189026	2.52
	63 ^{#3}	25	5365	0.5	6324	0.82
		75	14685	0.5	17498	0.87
		150	26607	0.5	37637	0.96

雌雄各1～3匹/時点の血漿中濃度を用いて算出

BQL：定量限界（162ng/mL）未満

NA：適用なし、NC：算出不可

#1：生後10日目はAUC_{0-∞}、生後63日目はAUC_{0-24hr}を示す、#2：投与9日目、#3：投与62日目

<機構における審査の概略>

申請者は、生後10日目の幼若ラットにおけるACVのAUC及び $t_{1/2}$ は、生後26日目及び生後63日目のラットにおけるACVのAUC及び $t_{1/2}$ に比べて高値を示した理由を、幼若ラットは腎機能が未熟であることに関係していると考察している。機構は、この検討結果を踏まえた上で、ヒトの腎機能の発達（月齢、年齢）について、幼若ラット（日齢）との比較を行い、薬物動態成績が得られていない1歳未満の小児におけるACVの薬物動態について、

申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

薬物動態に影響を及ぼす糸球体ろ過率及び尿細管分泌能は、ヒトでは生後 180 日（約 6 カ月）までに成人レベルに達し、ラットでは生後 21 日までに成熟動物レベルに達するとされている（Guidance for Industry, Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products, February 2006, Pharmacology and Toxicology, U.S. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research, the Food and Drug Administration.）。また、一般にヒトでは、腎機能が成熟した生後 6 カ月目以降の腎クリアランスについては体表面積と良好に相関することが知られている（メルクマニュアル第 17 版日本語版 1999; 2559-2564、日経 BP 社）。下表に示すとおり、VACV の活性代謝物である ACV を生後 0～3 カ月目の新生児及び未熟児に点滴静脈内投与時の $t_{1/2}$ は成人に比べて延長すること、体表面積で補正した全身クリアランスは成人よりも小さいことが示されている。

小児に ACV を点滴静脈内投与時の薬物動態パラメータ

年齢	被験者数	$t_{1/2 \beta}$ (hr)	CL_{tot} (mL/min/1.73m ²)
0 - 3 カ月	11	4.05 ± 1.22	105 ± 42
1 - 2 歳	4	1.86 ± 0.42	325 ± 76
2 - 7 歳	5	2.16 ± 1.08	366 ± 101
7 - 12 歳	6	2.81 ± 1.10	353 ± 142
12 - 17 歳	3	3.58 ± 0.59	263 ± 95

平均値 ± 標準偏差

以上より、生後 6 カ月未満の小児（新生児及び乳児）では、幼若ラットと同様に腎機能が未熟であるため、成人と比べて ACV の $t_{1/2}$ が延長し、AUC は上昇すると予測されるが、生後 6 カ月～1 歳未満の小児（幼児）では、体表面積換算により生後 1 歳以上の小児と類似した薬物動態を示すものとする。

機構は、生後 6 カ月未満の小児の腎機能は成人に比べて未熟であること及び生後 0～3 カ月の小児における ACV の薬物動態成績を踏まえた上で、VACV の薬物動態成績が得られていない 1 歳未満の小児（特に、腎機能が未熟である生後 6 カ月未満の小児）に投与した際の安全性には十分注意が必要であると考え。したがって、VACV を固定用量（25mg/kg）で投与した場合の曝露量の増加が懸念される生後 6 カ月未満の小児については、本剤の 1 回投与量を調節する必要があるか検討を要するものとする。また、申請者は、ACV を生後 6 カ月～1 歳未満の小児患者に投与時の薬物動態パラメータについては体表面積による補正が可能であるとしているが、ACV の投与量は体表面積を基に設定されるものではないことを踏まえると、当該年齢の小児における ACV の薬物動態が生後 1 歳以上の小児と類似するという申請者の回答は理解し難いものとする。VACV の薬物動態成績が得られていない 1 歳未満の小児への投与については、医療従事者への注意喚起として、添付文書への記載等、安全対策に関する事前の検討が必要と考える（「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項、参照）。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請区分では、原則として毒性試験を必要としないが、小児への適用にあたり、幼若ラットを用いた試験を実施し、その試験成績が提出されている。

(1) 生殖発生毒性

各群雌雄各 12 匹の幼若ラットを用いて、VACV として 25、75、150mg/kg/日の 61 日間反復経口投与試験が実施された。耳介展開、眼瞼開裂、膣開口及び陰茎亀頭包皮分離の時期に影響は認められず、協調運動性試験、眼瞼反射検査及び聴覚試験においても影響は認められなかったことから、本薬は生後の発育分化に影響を及ぼさないと考えられた。また、全投薬群において、用量依存的なカリウムの低値（7～20%）が認められ、本薬の腎臓に対する影響に関連している可能性も考えられたが、25、75mg/kg/日群で観察された血中電解質濃度の変動は、腎臓の病理組織学的変化を伴うものではないこと等の理由から、いずれの変化も可逆的と考えられた。150mg/kg/日群で、腎臓に軽微～軽度の集合管上皮の肥大及び好塩基性変化、腎乳頭の浮腫及び先端部のうっ血が認められたが、これらの病理組織学的変化は休薬期間終了時に消失又は軽減した。以上より、無毒性量は 75mg/kg/日と推定された。なお、8 日間経口投与時点（生後 10 日）の 75mg/kg/日群における ACV の C_{max} 及び AUC_{0-8} は、小児（1 回 25mg/kg を 1 日 3 回経口投与）のそれぞれ約 3.1 及び 1.6 倍に相当する。

<機構における審査の概略>

機構は、毒性試験に用いた動物種及び投与期間の妥当性について、申請者に説明を求めた。申請者は、以下のとおり回答をした。

幼若動物を用いた試験に先立ち実施した成熟動物を用いた反復経口投与毒性試験では、ラット及びサルを使用した。これらの試験では、主たる毒性所見として両動物種で尿濃縮に伴い析出した ACV 結晶による尿細管閉塞が原因と考えられる腎障害がみられ、さらにラットでは赤血球系パラメータの低値、胸腺・精巣の萎縮が認められたが、サルでは腎障害以外の毒性所見は認められなかった。このことから、本薬の毒性に対する感受性はラットの方が高いと考えられた。また、12 カ月間反復経口投与毒性試験の無毒性量はラットの方が低値だった（ラット：60mg/kg/日、サル 500mg/kg/日以上）。以上のことから、本薬の毒性をより詳細に評価するためにはサルよりもラットの方が適切と判断し、幼若動物の試験ではラットのみを選択した。

また、本剤の臨床投与期間は最大 10 日間とされているが、本剤を服用する小児患者の年齢層は様々であり、年齢に応じて各器官の発達状況も異なっていることから、毒性試験では、幼若ラットに対して各器官の発達時期を網羅できると考えられる期間にわたり本薬を投与し、発達発育に及ぼす影響を評価する必要があると考える。本試験は、新生児期から性成熟に達する成熟期までの期間に相当する生後 2 日から 61 日間反復経口投与しており、この投与期間は、生殖器、神経系、呼吸器、心血管系、腎臓等の主要器官の発達時期を網羅していると考えられることから、当該影響を評価できていると考えている。なお、幼若ラットを用いた試験において成熟ラットに認められた毒性と比較して、著しい増強、又は新たな毒性が認められた場合には、その発現機序を明らかにするために、適切な投与時期と期間を設定した

試験の実施を検討する必要があると考えるが、本薬の毒性試験では、幼若ラットで観察された主な毒性所見は成熟ラットと類似したもので、両者で本薬の毒性学的特徴に明らかな差はないものと判断している。また、一般状態、体重又は摂餌量に特定の時期に著しい変化も認められていないこと、及び投与期間終了時（生後63日目）剖検例では成熟ラットと同様に腎臓の病理組織所見が見られたものの、生後10日目に剖検したラットでは150mg/kg/日群で、雄性ラットにおいて、病理組織学的異常を伴わない軽度な腎重量の高値が認められたのみであったことから、本薬の標的臓器と考えられる腎臓を含め、その他の器官に対しても幼若期の特定時期に本薬による強い毒性が発現した可能性は低いと考えられる。したがって、新生児期から性成熟に達する成熟期までの期間に相当する生後2日目から生後62日目の間、本薬を投与した当該試験は、本薬の小児適用を考慮した毒性試験として、妥当なものであったと考えている。

機構は、今回実施された試験結果から、腎臓への影響が認められたことから、臨床使用にあたっては、当該臓器への影響に注意する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

申請者は、当初、小児水痘患者を対象とした国内臨床試験（HS2101951 試験）におけるACVの薬物動態と健康成人を対象とした国内臨床試験におけるACVの薬物動態との類似性を確認し、小児水痘に対する本剤の有効性の評価において、成人帯状疱疹に対する本剤の有効性に関する成績を外挿するデータパッケージを構築し、申請資料として提出した。しかしながら、機構は、帯状疱疹と小児水痘の起因ウイルスはいずれもVZVであるものの、水痘は接触又は空気感染による初感染であるのに対し、帯状疱疹は神経節後根の潜伏感染の再活性化に基づくものであることから、薬物動態の類似性を以って、成人帯状疱疹における有効性に関する成績を小児水痘に関する成績として外挿することは困難であると判断した。

一方、本剤の活性本体はACVであり、ACV経口剤（錠剤は除く）は水痘の適応を有していること、申請された用法・用量においては、本剤はACV経口剤の既承認用量投与時より、高度曝露が得られることから、有効性については、既承認のACV経口剤を下回る可能性は低いと考えられる。安全性については、ACV経口剤よりも曝露量が増加することから、リスクの増大が懸念されるものの、提出された国内外の臨床試験成績より評価可能であることが予測された。したがって、機構は、本剤の成人帯状疱疹に対する有効性に関する成績を小児水痘に関する成績として外挿するのではなく、小児におけるACV経口剤と本剤の曝露量との関係から、小児水痘患者に対する本剤の有効性を評価した申請資料を提出するよう申請者に指示した。

申請者はこれを了承し、小児水痘患者に対する本剤の有効性を評価した申請資料が再提出された。

機構は、当該申請資料に基づき、今般申請された効能・効果の審査を実施した。

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、本剤の薬物動態及び安全性の評価資料として、小児水痘患者を対象とし

た国内臨床試験 1 試験 (HS2101951 試験) の成績、小児 HSV 感染症患者及び小児 VZV 感染症患者を対象とした海外臨床試験 2 試験 (HS210915 試験及び HS210916 試験) の成績が提出された。本剤の薬物動態及び安全性の参考資料として、乳幼児及び小児患者を対象とした海外臨床試験 1 試験 (HS210914 試験) の成績が提出された。なお、上述の海外臨床試験における薬物動態試験成績については、既に試験が終了している HS210915 試験及び HS210916 試験の成績のみが提出された。

小児における ACV 製剤と本剤との薬物動態を比較するために、小児単純疱疹患者に ACV 錠を経口投与時の薬物動態試験成績 (小児科臨床 1987; 40: 3153-3162) 及び小児白血病患者に ACV を静脈内投与時の薬物動態試験成績 (Med Pediatr Oncol 2002; 38(4): 240-246) が提出された。また、小児と成人の薬物動態を比較するために、健康成人における薬物動態成績として、本邦における 2000 年 7 月 3 日承認時の資料概要、2001 年 7 月 17 日承認時の資料概要、2002 年 9 月 26 日承認時の資料概要 (1.13.1 資料概要へ、1.13.2 資料概要へ、1.13.3 資料概要へ参照) が提出された。

(1) 国内試験

1) 小児水痘患者を対象とした薬物動態試験: HS2101951 試験 (評価資料、CTD 5.3.5.2.1、2005 年 3 月～2005 年 8 月実施)

日本人小児水痘患者 (1 歳以上 12 歳未満) を対象に、本剤を VACV として 25mg/kg 1 日 3 回、5 日間経口投与時の初回投与時及び 5 日目の ACV、VACV の薬物動態が検討された。

本試験に組み入れられた 43 例 (1 歳 2 カ月から 9 歳) の被験者のうち、初回投与後に血漿中薬物濃度の経時測定 (1、2、4、6 時間) が行われた 11 例の薬物動態パラメータが算出された。なお、このうち 2 例では、VACV、ACV 共に $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ が明らかに小さく、はずれ値と考えられたことから、 $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ については中央値を用いて評価された。

ACV の $AUC_{0-\infty}$ の中央値は $19.37\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、 $C_{\max}$ の中央値は $6.72\mu\text{g/mL}$ であり、 $t_{1/2}$ の平均値は 1.34hr、 $t_{\max}$ の中央値は 1.03hr であった。また、 $AUC_{0-\infty}$ の中央値により算出された $AUC_{24\text{hr}}$ の推定値は $58.11\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。VACV の $t_{\max}$ の中央値は 1.02hr と ACV とほぼ同じであったが、 $C_{\max}$ の中央値は $0.27\mu\text{g/mL}$ と ACV に比べて低値であった。なお、本試験において、本剤 1 日 3 回の反復投与による蓄積性はないものと考えられた。

2) 健康成人を対象とした薬物動態試験: 単回投与試験 (既承認資料、CTD 1.13.1)

日本人健康成人男性を対象に、本剤を 250mg、500mg、1000mg 及び 2000mg (VACV として) の用量で単回経口投与時の ACV、VACV の薬物動態が検討された。ACV の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量に依存して増加した。 $t_{\max}$ は投与量の増加に従って 1.17hr から 2.33hr まで徐々に遅延したが、 $t_{1/2}$ には投与量間で大きな差は認められず、平均 $3.25\pm 0.48\text{hr}$ であった。

3) 健康成人を対象とした薬物動態試験: 反復投与試験 (既承認資料、CTD 1.13.1)

日本人健康成人男性を対象に、本剤を VACV として 500mg を 1 日 2 回、又は 1000mg を 1 日 3 回、6 日間反復経口投与時の ACV、VACV の薬物動態が検討された。初回及び最終投与時の ACV の各薬物動態パラメータの間に差は認められなかった。なお、本試験において、本剤の反復投与による蓄積は認められず、また、定常状態には数回の投与で達するものと考えられた。

4) 小児単純疱疹患者を対象とした ACV 錠薬物動態試験（文献〔小児科臨床 1987; 40: 3153-3162〕）

日本人小児単純疱疹患者（19 例、4～15 歳、15.5～66.2kg）を対象に、ACV 錠 200mg を単回経口投与後 8 時間までの血漿中 ACV 濃度を測定した結果が報告されている。この報告の血漿中 ACV 濃度データを用い、以下の解析が行われた。

ACV 顆粒の投与量が承認用量である 20mg/kg と一定用量になっている体重 40kg 未満の患者のうち、終末相の消失速度が算出可能であった小児患者（11 例、4～15 歳、15.5～33.5kg）の薬物動態パラメータを、ACV 顆粒の承認用量である 20mg/kg の投与相当値に換算した要約統計量が算出された。解析結果は、下表に示すとおりである。

日本人小児単純疱疹患者に ACV 20mg/kg を単回経口投与時の
血漿中 ACV の薬物動態パラメータ（予測値）

薬剤	ACV *
例数	11**
体重(kg)	15.5-33.5
実投与用量(mg/kg)	6.0-12.9
用量(mg/kg)	20 [#]
C _{max} (μg/mL)	1.53(0.53-4.75) 1.83±1.12
AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	8.06(2.87-14.36) 8.90±3.28
t _{max} (hr)	1.50(1.00-4.00)
t _{1/2} (hr)	2.54±1.08
AUC _{24hr} *** (μg·hr/mL)	32.24

（文献〔小児科臨床 1987; 40: 3153-3162〕の濃度データを用いて算出した値）

* : C_{max}、AUC_{0-∞}は 20mg/kg 投与相当に換算した計算値

** : 論文中的の 19 例から比較可能なデータ(体重 40kg 以下)として選択した例数

*** : 1 日 4 回投与として AUC_{0-∞}の中央値を 4 倍して算出

[#] : 各被験者で投与用量(mg/kg)が異なるため承認用量である 20mg/kg 投与相当に比例計算により換算した

(2) 海外試験

1) 小児単純疱疹患者を対象とした薬物動態試験：HS210915（評価資料、CTD 5.3.3.2.2、20 年 月～20 年 月実施）

外国人小児単純疱疹患者（6 歳～12 歳未満、2 歳～6 歳未満、1 歳～2 歳未満）を対象に、塩酸 VACV 経口懸濁液を VACV として 10mg/kg 1 日 2 回、3 日間経口投与後、初回投与時の薬物動態が検討された。すべての症例による ACV の薬物動態パラメータの平均値±標準偏差は、AUC_{0-∞} 6.94±2.12μg·hr/mL、C_{max} 2.47±0.73μg/mL であり、t_{1/2} 1.57±0.54hr、CL/F 18.46±6.21mL/min/kg であった。t_{max} の中央値（範囲）は 1.00 (0.50-2.07)

hr であった。1 歳から 6 歳未満の症例における曝露 ($AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max}) の平均値は、6 歳から 12 歳未満での値と比較してより小さく、CL/F はより大きかった。

2) 小児帯状疱疹患者を対象とした薬物動態試験：HS210916 (評価資料、CTD 5.3.3.2.3、20■年■月～20■年■月実施)

外国人小児帯状疱疹患者 (6 歳～12 歳未満、2 歳～6 歳未満、1 歳～2 歳未満) を対象に、塩酸 VACV 経口懸濁液を VACV として 20mg/kg 1 日 3 回、5 日間経口投与後、初回投与時の薬物動態が検討された。すべての症例による ACV の薬物動態パラメータの平均値±標準偏差は、 $AUC_{0-\infty}$ 12.01±4.42 μ g·hr/mL、 C_{max} 4.11±1.24 μ g/mL であり、 $t_{1/2}$ 1.64±0.54hr、CL/F 21.87±7.93mL/min/kg であった。 t_{max} の中央値 (範囲) は 1.00 (0.97-2.08) hr であった。2 歳から 6 歳未満の症例における曝露 ($AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max}) の平均値は、1 歳から 2 歳未満及び 6 歳から 12 歳未満での値と比較してより小さく、CL/F はより大きかった。

3) 小児を対象とした ACV 静脈内投与時薬物動態試験 (文献 Med Pediatr Oncol 2002; 38(4): 240-246)]

免疫不全状態の白血球減少症である外国人小児患者 18 例 (糸球体濾過速度 >90mL/min/1.73m²) を対象に、ACV4.9～23.3mg/kg を 1 時間かけて点滴静脈内投与後の ACV の薬物動態パラメータを算出した結果が報告されている。この報告で算出された ACV の薬物動態パラメータ (平均値) を ACV 点滴静注剤の最大承認用量である 10mg/kg の投与相当値に換算した計算値は、下表に示すとおりである。

外国人小児被験者に ACV 10mg/kg を単回静脈内投与時の
ACV の薬物動態パラメータ (予測値)

薬剤	ACV	
例数	18	
体重(kg)	11.0-60.0	
実投与用量 [#] (mg/kg)	4.9-23.3	
用量(mg/kg)	11.0±4.9	10*
C_{max} (μ g/mL)	14.04±6.19	12.76*
$AUC_{0-\infty}$ (μ g·hr/mL)	25.43±11.25	23.11*
t_{max} (hr)	—	
$t_{1/2}$ (hr)	1.80±0.36	
AUC_{24hr} ** (μ g·hr/mL)	—	69.33

(文献[Med Pediatr Oncol 2002; 38(4): 240-246]の情報を用いて作成)

[#] : 1 時間かけて投与

* : 平均値を用いた比例計算により 10mg/kg 投与相当に換算した計算値

** : 1 日 3 回投与として 10mg/kg 投与相当の $AUC_{0-\infty}$ を 3 倍して算出

— : データなし

<機構における審査の概要>

機構は、主に以下の点について審査を行った。

(1) 中間年齢層で認められた本剤の曝露量 (C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$) の低下傾向について

機構は、海外臨床試験（HS210916 試験及び HS210915 試験）の 2～6 歳の中間年齢層及び国内臨床試験（HS2101951 試験）の 4～7 歳の中間年齢層における本剤経口投与時の曝露量（ACV の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ ）が、他の年齢層に比べて低下傾向となった理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

HS210916 試験及び HS210915 試験において、中間年齢層での ACV の曝露量が他の年齢層に比べて低下傾向になった理由は明確ではない。しかしながら、小児水痘患者を対象とした国内臨床試験では、ACV の曝露量が他の患者に比べて低値を示した患者が 2 例（2 歳と 4 歳）認められており、これらの症例が中間年齢層での ACV の曝露量に影響を与えていると考えられる。すなわち、年齢層別の集計においては、これらの症例は、それぞれ 1～4 歳未満又は 4～7 歳未満に含まれることになる。したがって、平均値による各年齢層間の比較においては、特に曝露量が小さかった 4 歳の症例が含まれる集団の $AUC_{0-\infty}$ の平均値が低くなり、その結果として当該集団の $AUC_{0-\infty}$ の平均値は他の集団の $AUC_{0-\infty}$ の平均値に比べて、相対的に小さな値（4～7 歳未満：15.08 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、1～4 歳未満：17.57 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、7～12 歳未満：19.02 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ）を示した。実際、極端な値の影響を受けにくい中央値による比較では、いずれの年齢層による集計であっても概ね同程度の値を示しており、本剤の曝露量（ACV の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ ）には年齢に依存した明確な変動はないものと考えられた。

また、機構は、HS2101951 試験においても、海外臨床試験と同様の年齢層で年齢別集計を実施し、各年齢別の薬物動態パラメータの差異を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

HS2101951 試験で得られた ACV の薬物動態パラメータの各年齢別（1～2 歳未満、2～6 歳未満、6～12 歳未満）の集計結果は、下表のとおりである。

日本人小児水痘患者に VACV として 25mg/kg を経口投与時の ACV の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	年齢層	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$t_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
25	1-2 歳未満	1(0)	4.16	—	4.08	—
25	2-6 歳未満	8(7)	6.90 (0.81-8.79) [#] 6.25±2.71	19.37 (2.25-23.41) ^{#**} 15.96±7.74 ^{**}	1.02 (1.00-4.03)	1.22±0.11 ^{**}
25	6-12 歳未満	2	7.08 (5.77-8.39) [#] 7.08	20.19 (19.02-21.36) [#] 20.19	1.10 (1.03-1.17)	1.76

（年齢層：1-2 歳未満、2-6 歳未満、6-12 歳未満による集計）

平均値±標準偏差、[#]：中央値(範囲)、^{**}：n=7、—：データなし

本集計においても、2 歳及び 4 歳の 2 例の症例が含まれる 2～6 歳未満の集団において相対的に小さな $AUC_{0-\infty}$ が算出されたが、中央値による比較では概ね同程度の値を示したことから、本剤の曝露量は、年齢に依存した明確な変動をしないものと考えている。

機構は、申請者の回答について以下のとおり考える。

極端に小さな $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ を示した 2 例が、該当する層の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値に大きな影響を与えていると考えられるため、各年齢層と曝露量の関係を $C_{\max}$ 及び

AUC_{0-∞}の平均値に基づいて評価すると、誤った結論を導く可能性があり、平均値は比較指標として適切でないと考える。したがって、当該比較においては、外れ値の影響を受けにくい中央値に基づく比較が適切であると考え。今回のデータについて、中央値に基づき各年齢層と曝露量の関係性を評価すると、本剤の曝露量は年齢に依存して変化しないものと推察されるものの、2例の患者のC_{max}及びAUC_{0-∞}が低値を示した原因は不明であること、海外臨床試験の中間年齢層（2～6歳未満）においても、原因は不明であるがC_{max}及びAUC_{0-∞}の平均値が低値を示していることを考慮すると、中間年齢層（2～6歳未満）におけるC_{max}及びAUC_{0-∞}の平均値が、他の年齢層に比べて低くなる可能性を完全に否定することはできず、現時点では、C_{max}及びAUC_{0-∞}は年齢に依存して変動しないと判断するのは困難であると考え。この点については、製造販売後において十分観察していく必要があると考える（「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項、参照）。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、有効性及び安全性の評価資料として、国内臨床試験1試験（HS2101951試験）、安全性の評価資料として海外臨床試験2試験（HS210915試験、HS210916試験）が提出された。また、安全性の参考資料として海外臨床試験1試験（HS210914試験）が提出された。

(1) 国内臨床試験

1) 国内小児第Ⅲ相試験（試験番号 HS2101951 CTD 5.3.5.2.1<2005年3月～2005年8月実施>）

1歳以上12歳未満の日本人小児水痘患者を対象（目標症例数：40例）に、ACV及びVACVの薬物動態、安全性及び有効性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内10施設で実施された（薬物動態については「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項、参照）。

用法・用量として、本剤をVACVとして1回25mg/kg、1日3回5日間経口投与することとされた。

なお、本剤の小児水痘に対する有効性に関する成績をACV顆粒の有効性成績と要約統計量及び図を用いて視覚的に比較するために、過去に実施したACV顆粒の小児水痘患者を対象とした臨床試験（ゾビラックス顆粒40% 申請資料ト-5：以下、ACV試験）と同じ有効性評価項目を用いて実施された。

【機構注：ACV試験の概要は下枠内の通りである。】

試験：ACV顆粒の水痘に対する有効性・安全性・有用性検討のための非盲検試験 登録症例数：66例（うち有効性評価対象症例51例） 用法・用量：1回20mg/kg、1日4回（上限1回800mg） 投与期間：5～7日間

本試験には、43例が組み入れられ、本剤が投与された43例全例がFull Analysis Set

(FAS) 及び Safety Population (SP) とされ、有効性及び安全性解析対象とされた。また、FAS のうち、水痘でなかったと考えられる 1 例及び除外基準である水痘ワクチンの接種歴が判明した 1 例の計 2 例を除いた 41 例が、Per Protocol Set (PPS) とされた。ACV 試験における有効性の評価は、治験実施計画書を遵守した集団を用いて行われており、この集団は当該試験の PPS と類似した集団であることから、本試験と ACV 試験の結果との比較の際には、患者集団の類似性を考慮し、PPS を有効性解析対象集団として用いることとした。FAS の年齢分布は、中央値 3 歳 2 カ月（範囲：1 歳 2 カ月～9 歳 0 カ月）、1 歳以上 4 歳未満 29 例（67%）、4 歳以上 7 歳未満 10 例（23%）、7 歳以上 10 歳未満 4 例（9%）、10 歳以上 0 例（0%）であった。

安全性について、5 日間の治療期間と 7 日間（最長 9 日間）の後観察期間に、有害事象は 43 例中 17 例（40%）に 24 件認められた。有害事象の内訳は、咳嗽 5 例（12%）、発熱 4 例（9%）、鼻漏 4 例（9%）、湿疹 2 例（5%）、鼻出血、頭痛、傾眠、便秘、リンパ節炎、引っかき傷、亀頭包皮灸、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加がそれぞれ 1 例（2%）であった。因果関係有りの有害事象（以下、副作用）【機構注：治験担当（分担）医師が治験薬との因果関係の有無を「有り」又は「無し」の 2 段階で判定】は、2 例（5%）に発現した。副作用の内訳は、本剤投与後 5 日目に ALT 増加及び AST 増加が発現した 1 例（2%）及び本薬投与後 6 日目に便秘が発現した 1 例（2%）であった。これらの事象はいずれも軽度であり、治験期間中に回復した。また、有害事象のために治験を中止した症例は無く、死亡、その他の重篤な有害事象の発現も認められなかった。

有害事象と判断された臨床検査値異常は、AST 増加及び ALT 増加が認められた 1 例のみであった。AST については、Visit1（投与開始日）で 44IU/L であったが、Visit2（投与開始後 5 日目）では 53IU/L に増加した。ALT については、Visit1 で 21IU/L であったが、Visit2 では 52IU/L に増加した。いずれの事象も無処置で、7 日後の Visit3（投与開始後 12 日目）において、AST が 32IU/L、ALT が 21IU/L まで回復した。これらの事象は副作用と判断された。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第 I 相試験、単純ヘルペスウイルス感染症小児対象（試験番号 HS210915 CTD 5.3.3.2.2<20 年 月～20 年 月実施>）

臨床的に単純ヘルペスウイルス（HSV）感染が疑われる 1 歳以上 12 歳未満の小児を対象（目標症例数：26 例）に、ACV 及び VACV の薬物動態、安全性及び忍容性を検討することを目的として、米国、南アフリカ、エストニア及びオーストラリアの 9 施設で非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項、参照）。

用法・用量として、塩酸 VACV 経口懸濁液を VACV として 1 回 10mg/kg、1 日 2 回、3～5 日間投与することとされた。

本試験には、28 例が組み入れられ、全例に 1 回以上治験薬が投与された。27 例（96%）が治験薬の投与を完了し、未完了例は、内服開始後、静脈ラインが抜去されたため代諾者が同意を撤回した 1 例のみであった。また、28 例全例が安全性解析対象とされた。

安全性解析対象の年齢分布は、コホート 3（1 歳以上 2 歳未満）7 例（25%）、コホート 2（2 歳以上 6 歳未満）13 例（46%）、コホート 1（6 歳以上 12 歳未満）8 例（29%）であった。治験期間は、スクリーニング期間を 21 日以内とし、その後 3 日間の治療期間と 2～4 日間の後観察期間とされた。

安全性について、治験期間中に、有害事象は 28 例中 9 例（32%）に 20 件認められた。有害事象の内訳は、下痢 2 例（7%）、脱水 2 例（7%）の他、各 1 例（4%）の単純ヘルペス（口唇ヘルペスの増悪）、麦粒腫、膿痂疹、外耳炎、好酸球増加症、好中球増加症、網状赤血球増加症、嘔吐、発熱、挫傷、血中ビリルビン増加、糖尿、高尿酸血症、ケトン尿、咳嗽、鼻漏であった。因果関係有りの有害事象（以下、副作用）

【機構注：治験担当（分担）医師が治験薬との因果関係の有無を「有り」又は「無し」の 2 段階で判定】は、3 例（11%）に 3 件認められた。副作用の 3 例全例が、コホート 2（2 歳以上 6 歳未満）の症例であり、その内訳は治験薬投与後 5 日目（投与終了後 3 日目）に中等度の好酸球増加症が認められた 1 例、治験薬投与後 7 日目（投与終了後 3 日目）にいずれも軽度の糖尿、ケトン尿及び高尿酸血症が発現した 1 例、治験薬投与後 1 日目に中等度の下痢が認められた 1 例であった。これらの有害事象はいずれも治験期間中に回復した。有害事象のために治験を中止した症例は無かった。なお、上記の中等度の下痢が認められた 1 例は、その後、治験薬投与終了後 3 日に下痢、嘔吐及び脱水を発症し入院を要したため、これらの事象は重篤な有害事象とされたが、治験薬との因果関係は「なし」と判断されている。重篤な有害事象とされたのはこの 1 例のみであった。

臨床検査は、本剤投与前 21 日以内、本剤投与直前、本剤投与終了後 2～4 日目の 3 時点で行われた。生化学的検査及び血液学的検査の各検査項目の平均値について、臨床的に重要と考えられる変動は認められなかった。尿検査では、上述の 1 例において糖尿、ケトン尿及び高尿酸血症が発現し、有害事象と判断されたが、それ以外の項目については、臨床的に重要と判断された変動は認められなかった。

2) 海外第 I 相試験 帯状疱疹ウイルス感染症小児対象（試験番号 HS210916 CTD

5.3.3.2.3<20 年 月～20 年 月実施>）

臨床的に VZV 感染が疑われる 1 歳以上 12 歳未満の小児を対象（目標症例数：26 例）に、ACV 及び VACV の薬物動態、安全性及び忍容性を評価することを目的として、米国、南アフリカ、エストニア及びオーストラリアの 7 施設で非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項、参照）。

用法・用量として、塩酸 VACV 経口懸濁液を VACV として 1 回 20mg/kg、1 日 3 回、5 日間投与することとされた。

本試験には、27 例が組み入れられ、全例に 1 回以上治験薬が投与された。26 例（96%）が治験薬の投与を完了し、未完了例は、同意撤回の 1 例のみであった。27 例全例が安全性解析対象とされた。安全性解析対象の年齢分布は、コホート 3（1 歳以上 2 歳未満）6 例（22%）、コホート 2（2 歳以上 6 歳未満）13 例（48%）、コホート 1（6 歳以上 12 歳未満）8 例（30%）であった。治験期間は、スクリーニング期間を 21 日以内とし、そ

の後 5 日間の治療期間と 2～4 日間の後観察期間とされた。

安全性について、治験期間中に、有害事象は 27 例中 6 例 (22%) に 8 件認められた。有害事象の内訳は、すべて 1 例 (4%) の単純ヘルペス (口唇ヘルペス)、肺炎、皮膚感染、悪心、歯痛、発熱、頭痛、そう痒症であり、いずれの有害事象も軽度あるいは中等度と判定された。因果関係有りの有害事象 (以下、副作用) 【機構注：治験担当 (分担) 医師が治験薬との因果関係の有無を「有り」又は「無し」の 2 段階で判定】は、8 歳男児の 1 例 (4%) において、軽度の悪心が治験薬投与後 6 日目 (投与終了後 2 日目) に発現したが、治験期間中に回復した。なお、有害事象のために治験を中止した症例はなかった。また、重篤な有害事象は 1 例に認められた。当該事象は 2 歳男児の肺炎であり、治験薬投与終了後 10 日目に発現し、治験薬との因果関係なしと判断され、回復が確認されている。

臨床検査は、本剤投与前 21 日以内、本剤投与直前、本剤投与終了後 2～4 日目の 3 時点で行われた。生化学的検査及び血液学的検査の各検査項目の平均値に、臨床的に重要と考えられる変動は認められなかった。また、各被験者の臨床検査値の変動のうち、担当医師により有害事象と判断されたものはなかった。

3) 海外第 I 相試験 ヘルペスウイルス感染症及び予防、生後 1 カ月～6 歳未満 (参考資料、試験番号 HS210914 CTD 5.3.3.2.1/ref<20■年■月～20■年■月実施>、中間報告)

当該試験は、20■年■月時点で終了していないため、20■年■月■日までに報告された有害事象が中間報告として示された。

組み入れ時に、ヘルペスウイルス (HSV、VZV、Epstein-Barr Virus (EBV) 等) 感染症に罹っている、又は、将来再発する可能性が考えられる、若しくは、ヘルペスウイルス感染症発症の可能性のある生後 1 カ月～6 歳未満の小児を対象 (目標症例数：36 例～40 例) に、ACV 及び VACV の薬物動態、安全性及び忍容性を評価することを目的として、米国、南アフリカ及びチリの 9 施設で非盲検非対照試験が実施された (試験継続中であり薬物動態については集計されていない)。

用法・用量として、塩酸 VACV 経口懸濁液を VACV として 1 回 25mg/kg を単回投与することとされた。

試験対象患者は、具体的には水痘、口唇ヘルペス、若しくは EBV 感染症を有する被験者、新生児期に獲得したヘルペスウイルスを有し再発する可能性がある被験者、免疫能が減弱している患者又は癌患者等である (ヘルペスウイルス感染症は必ずしも活動性でなくても良い)。なお、治験薬の単回投与後、主治医により継続的な治療が必要な活動性の感染があると判断された場合は、引き続き ACV の静脈内あるいは経口投与が行われた。

中間報告時点では、36 例が組み入れられ、36 例全例が安全性解析対象とされた。安全性解析対象の年齢分布は、コホート 1 (2 歳以上 6 歳未満) が 12 例、コホート 2 (1 歳以上 2 歳未満) が 6 例、コホート 3 (6 カ月以上 1 歳未満) が 10 例、コホート 4 (3 カ月以上 6 カ月未満) が 5 例、コホート 5 (1 カ月以上 3 カ月未満) が 3 例であった。目標症例数計 36～40 例であるものの、コホート 4 及び 5 の被験者数が目標数 (それぞ

れ 6～8 例) に達していないため試験は継続中である。治験期間は、スクリーニング期間を 21 日以内とし、その後 1 日間 (単回投与) の治療期間と 2～4 日間の後観察期間とされた。

安全性について、治験期間中に、有害事象は 36 例中 9 例 (25%) に 14 件認められた。有害事象の内訳は、下痢 2 例 (6%) のほか、すべて 1 例 (3%) の上気道感染、クロストリジウム性大腸炎、敗血症、皮膚カンジダ、細菌尿、感染性結膜炎、乳児性ざ瘡、湿疹、血小板血症、鼻漏、発熱、分裂赤血球陽性であった。いずれも、軽度、又は中等度と判定された。因果関係有りの有害事象 (以下、副作用) 【機構注: 治験担当 (分担) 医師が治験薬との因果関係の有無を「有り」又は「無し」の 2 段階で判定】は、3 例 (8%) に 4 件認められた。副作用の内訳は、治験薬投与後 1 日目に軽度の下痢が認められた 1 例 (8 カ月男児)、治験薬投与開始日 (0 日目) に中等度の下痢が認められた 1 例 (9 カ月男児)、治験薬投与後 3 日目に軽度の血小板血症及び軽度の分裂赤血球陽性が認められた 1 例 (7 カ月女児) であった。2 例に発現した下痢については治験期間中に回復した。1 例に発現した血小板血症及び分裂赤血球陽性については治験期間中に回復が確認されなかった。また、死亡、その他の重篤な有害事象の発現は認められず、臨床検査値は、試験継続中のため集計されていない。

<機構における審査の概略>

機構は、主に以下の点について審査を行った。

(1) 本剤の薬効と最も相関する薬物動態パラメータの特定について

機構は、本剤の薬効と最も相関する薬物動態パラメータを AUC と判断した根拠について、 $E_{\max}$ モデルを用いた解析に加えて、公表論文等も踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

健康成人における薬物動態データから、有効率が得られている成人の帯状疱疹患者を対象とした第Ⅱ、第Ⅲ相試験の用法・用量での定常状態における血漿中 ACV の薬物動態パラメータとして、ACV の AUC_{24hr} 、最高血漿中濃度 ($C_{\max(ss)}$) 及び最低血漿中濃度 ($C_{\min(ss)}$) を推定し、有効率との関係を検討することによって薬効と最も相関する薬物動態パラメータを検討した。健康成人の薬物動態データとして、①塩酸 VACV 錠を VACV として 250mg、500mg 又は 1000mg 単回経口投与、②ACV 錠を ACV として 800mg 反復経口投与時の薬物動態パラメータを用い、第Ⅱ、第Ⅲ相試験の用法・用量である、VACV 250mg、500mg 又は 1000mg を 1 日 3 回反復経口投与時及び ACV 800mg を 1 日 5 回反復経口投与時の定常状態における薬物動態パラメータ (AUC_{24hr} 、 $C_{\max(ss)}$ 、 $C_{\min(ss)}$) を推定した。有効率と推定した薬物動態パラメータを $E_{\max}$ モデルにより解析し、曲線による有効率の予測値と実測値の寄与率 (R^2) を算出し、薬効と相関する薬物動態パラメータの検討を実施した。

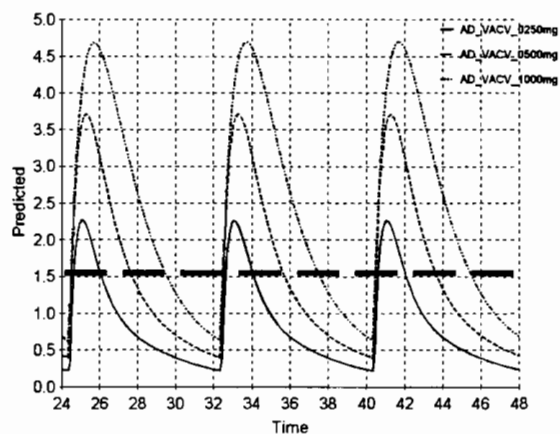
各薬物動態パラメータと有効率の係に $E_{\max}$ モデルを適合時の
予測値と実測値の寄与率 (R^2)

薬物動態パラメータ	寄与率(R^2)
AUC_{24hr}	0.957
$C_{\max(ss)}$	0.423
$C_{\min(ss)}$	0.817

各薬物動態パラメータと有効率に $E_{\max}$ モデルを用いて予測値と実測値の寄与率 (R^2) を算出した結果、 AUC_{24hr} が 0.957 と最も高いことが示され、本剤の薬効と最も相関する薬物動態パラメータは AUC_{24hr} であると考えられた。また、 AUC_{24hr} は投与回数には依存せず、1 日投与量に依存する薬物動態パラメータであることを考慮し、同程度の AUC_{24hr} において 1 日投与回数の違いによって生じる「ACV の平均血漿中濃度 ($AUC_{24hr}/24hr$) と実際の血漿中濃度推移の差」が、臨床上的薬効、すなわち有効率に影響を及ぼすか否かを考察した。ACV 800mg の 1 日 5 回経口投与時の $AUC_{24hr}/24hr$ は $1.54\mu g/mL$ であり、VACV 500mg の 1 日 3 回経口投与時の $AUC_{24hr}/24hr$ の $1.56\mu g/mL$ と同程度の値であった。ACV 800mg 及び VACV 500mg 経口投与時の有効率はそれぞれ 85.7% 及び 84.9% であり、 $AUC_{24hr}/24hr$ と同様に同程度の値であった。また、VACV 1000mg の 1 日 3 回経口投与時における $AUC_{24hr}/24hr$ は、 $2.43\mu g/mL$ と ACV 800mg の 1 日 5 回経口投与時及び VACV 500mg の 1 日 3 回経口投与時の値の 1.6 倍大きな値を示し、実際により高い有効率 (89.1% 及び 87.3%) が得られていた。

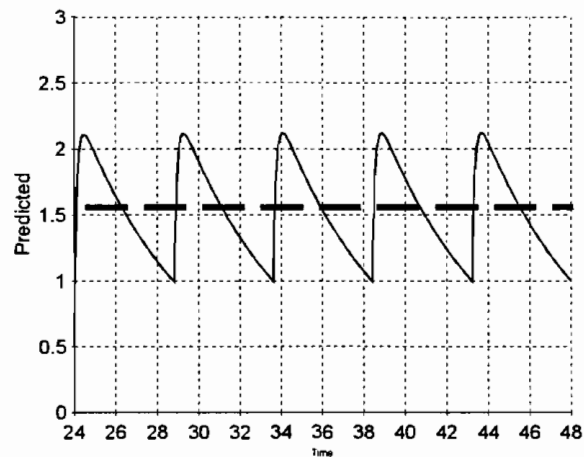
なお、公表論文は検索されなかった。

VACV 250、500、1000mg を 1 日 3 回経口投与時の定常状態における
血漿中 ACV 濃度推移 (予測値)



(点線は 500mg での $AUC_{24hr}/24hr$ による平均血漿中濃度)

ACV 800mg を 1 日 5 回経口投与時の定常状態における血漿中 ACV 濃度推移 (予測値)



(点線は $AUC_{24hr}/24hr$ による平均血漿中濃度)

機構は、本剤と小児水痘の適応を有する ACV 製剤との間で、薬物動態パラメータ（本剤の薬効と最も相関するパラメータ）を比較検討し、その結果から本剤の有効性を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

小児単純疱疹患者に ACV 錠経口投与時及び小児水痘患者に VACV25mg/kg 経口投与時の薬物動態パラメータは下表のとおりである。なお、本検討は、年齢は 4-15 歳（体重：15.5-66.2kg）の 19 例によるものだったが、VACV の小児における試験結果との比較検討においては体重が 40kg 未満の 11 例を用い、元データから薬物動態パラメータを再算出すると共に ACV 顆粒製剤の承認用量である 20mg/kg の投与量に換算し、要約統計量を算出して比較した。

日本人小児水痘患者に VACV として 25mg/kg 及び日本人小児単純疱疹患者に ACV 20mg/kg を経口投与時の ACV の薬物動態パラメータ

	ACV **	VACV
例数	11*	11
体重(kg)	15.5-33.5	9.4-19.1
実投与用量(mg/kg)	6.0-12.9	25
換算用量(mg/kg)	20	25
C_{max} (µg/mL)	1.53(0.53-4.75) 1.83±1.12	6.72(0.81-8.79) 6.21±2.46
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	8.06(2.87-14.36) 8.90±3.28	19.37(2.25-23.41) 16.90±6.99
t_{max} (hr)	1.50(1.00-4.00)	1.03(1.00-4.08)
$t_{1/2}$ (hr)	2.54±1.08	1.34±0.29
AUC_{24hr} *** (µg·hr/mL)	32.24	58.11

ACV では論文[小児科臨床 1987; 40: 3153-3162]（既承認資料 ACV 錠 200 ト-6）の濃度データを用いて再算出した

*：論文中の 19 例から比較可能なデータとして選択した例数

**： t_{max} 、 $t_{1/2}$ を除き 20mg/kg 投与に補正した計算値

***：ACV は 1 日 4 回投与、VACV は 1 日 3 回投与として $AUC_{0-\infty}$ の中央値を投与回数倍して算出

比較検討の結果、VACV 25mg/kg を 1 日 3 回経口投与時の AUC_{24hr} ($58.11\mu g \cdot hr/mL$) は、ACV の承認用量である 20mg/kg を 1 日 4 回経口投与時の AUC_{24hr} ($32.24\mu g \cdot hr/mL$) の 1.8 倍の高値であると推定された。小児における ACV と VACV の AUC_{24hr} の関係は、上述した成人に対して ACV 800mg を 1 日 5 回経口投与時と VACV 1000mg を 1 日 3 回経口投与時の AUC_{24hr} の関係と同様であった。

以上より、VACV 25mg/kg の 1 日 3 回経口投与時においては、ACV 20mg/kg の 1 日 4 回経口投与時よりも高い AUC_{24hr} が得られると考えられることから、成人で得られている AUC_{24hr} と有効率との関係と同様に、小児においても VACV 投与時に ACV の投与時の有効率と同等、又はそれ以上の有効率が期待できると考える。

機構は、上記の申請者の回答に対して以下のとおり考える。

Pharmacodynamics (PD) が評価された成人における臨床試験において、Pharmacokinetics (PK) が得られていない限られた状況を踏まえると、申請者の本剤の薬効と相関する薬物動態パラメータ (PK/PD パラメータ) の検討において、PK パラメータの推定値を用い、PK/PD パラメータを AUC_{24hr} であるとするのはやむを得ないものとする。また、小児水痘患者において、本剤投与時の ACV の AUC_{24hr} が、既承認の ACV 製剤の AUC_{24hr} を下回らない (同程度以上である) と推測されることを踏まえて、本剤の有効率は ACV 製剤の有効率と同等若しくはそれ以上であるとする申請者の見解については一定の理解を示すことは可能と考える。しかし、ACV の $AUC_{24hr}/24hr$ を平均血漿中濃度とみなした上で、「ACV の平均血漿中濃度と実際の血漿中濃度推移の差」が有効率に及ぼす影響を、 $AUC_{24hr}/24hr$ の比較により考察することについては、その他の PK パラメータとして $C_{max(ss)}$ や $C_{min(ss)}$ (特に、寄与率が比較的高い $C_{min(ss)}$) についても比較考察し、投与回数の違いに基づく血漿中濃度推移の違いと有効率との関係について考察しておく必要があると考える。また、ACV の AUC_{24hr} 増大に伴う曝露量依存的な副作用の発現が懸念されるため、小児水痘患者に本剤を経口投与時と小児単純疱疹患者に ACV 製剤を経口投与時の安全性データについても副作用の発現頻度・種類・時期等を比較し、本剤の曝露量増大に伴う安全性への影響及び注意喚起の必要性について検討する必要があると考える (「(4) 安全性について」の項、参照)。

(2) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて申請者に説明を求めた。

申請者は、Red Book (American Academy of Pediatrics, 1993)、International Herpes Management Forum (2002、<http://www.ihmf.org/guidelines/rcmmnd1.asp>) を引用し、説明した。概要は下記のとおりである。

- 水痘予防の基本は、ワクチン接種である
- 免疫機能が低下している VZV 感染症患者においては、ACV の静脈注射製剤が勧められる

- 免疫機能が低下している小児が VZV の曝露を受けた際には、水痘高力価のガンマグロブリンの予防投与を考慮する
- 免疫正常小児における水痘治療においては、ACV 経口剤をルーチンに投与することは推奨されないが、治療の選択肢とすることは推奨される
- 乳児期前半（移行免疫が存在する時期）及びワクチン接種者における水痘については、そのほとんどが軽症であることが予測されるので、ACV の投与は通常必要としない

また、申請者は Red Book や論文報告等に併せ、国内専門医の意見を聴取したところ、①専門医でも重症化を事前に予測することは困難であること、②発症後速やかに投与を開始する必要があることから、以下のような場合の重症化因子のみならず、実際の医療現場における抗ウイルス剤による治療の必要性の判断は、症例ごとに総合的に判断しているとのことであった。

- 家族内感染、院内感染等、感染源との濃厚接触が疑われる場合
- 気管支喘息や慢性的な皮膚の炎症性疾患を有する場合
- ステロイドの投与を受けている場合
- 全身の皮疹数が 200～300 個を超える場合
- 比較的年齢の高い小児である場合

申請者は、これらを踏まえ、水痘予防・治療におけるワクチン、ACV 製剤（経口剤・注射剤）及び本剤の位置付けに関する申請者の見解を以下のとおり述べた。

①抗癌化学療法下、自己免疫疾患等の免疫低下状態にある小児水痘患者

ACV 注射剤の点滴静脈内投与による治療を行うことが適切である。

②免疫機能の低下していない小児水痘患者

気管支喘息や慢性的な皮膚の炎症性疾患を有する場合、比較的年齢の高い小児である場合など、水痘重症化の可能性があると考えられる患者で、抗ウイルス剤による治療の必要性があると医師が総合的に判断した場合に、ACV 顆粒剤または本剤による治療が行われるべきである。

③水痘ワクチン接種後の小児水痘患者

一般にその重症度は自然発症の水痘と比較して軽症であり（永井崇雄、臨床とウイルス. 1997;25(4):271-81.）、これらの小児水痘患者に対しては、抗ウイルス剤による治療は必要なく、通常は経過観察を行うのみで良いと考えられる。しかし、水痘ワクチンを接種しても抗体価の上昇が認められない場合もあり、そのような小児では、抗ウイルス剤による治療が必要になる可能性もある。通常の外来診療において抗ウイルス剤の投与前に抗体価の測定を行うことは現実的に困難であること、また、水痘の重症化を予測することは難しいことから、本剤投与の必要性については、ワクチン接種歴の有無のみで判断すべきではなく、水痘重症化の予知因子等を考慮し、医師が総合的に判断すべきと考える。

④ACV 経口剤と本剤との関係について

経口抗ウイルス薬の投与が必要と判断された全ての患者に対して、本剤はその曝露量から ACV 経口製剤よりも推奨される。

⑤本剤の予防適応について

水痘患者に接触した小児に対して、発症予防の目的で ACV を経口投与したところ有効であったとの報告 (Asano Y et al. Pediatrics. 1993;92:219-22.) があり、本剤においても同様の有効性が得られると考える。しかしながら、現時点においては本適応での本剤の使用経験はなく、有効性、安全性及び用法・用量に関するデータが不足していることから、水痘患者に接触した小児に対する、発症予防の目的での本剤の使用を推奨することは考えていない。

また、申請者は、上記の回答及び投与開始タイミングに関する考察を踏まえ、添付文書中の使用上の注意の記載を以下のとおり変更すると述べた。

【変更前】

2.重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は、発病初期に近いほど効果が期待できるので、早期に投与を開始するのが望ましい。なお、帯状疱疹の治療においては、原則として皮疹出現後 5 日以内に投与を開始すること。
- (2)～(5) 省略

【変更後】(変更部下線)

2.重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は、発病初期に近いほど効果が期待できるので、早期に投与を開始するのが望ましい。なお、原則として帯状疱疹の治療においては皮疹出現後 5 日以内に、また、水痘の治療においては皮疹出現後 3 日以内に投与を開始すること。
- (2)～(5) 省略
- (6) 水痘の治療において、悪性腫瘍、自己免疫性疾患などの免疫機能の低下した患者に対する有効性及び安全性は確立していない (使用経験がない)。
- (7) 水痘の治療における本剤の使用経験は少ないため、本剤を水痘の治療に用いる場合には、治療上の有益性と危険性を勘案して投与すること。

機構は、上記の申請者の回答に対して以下のとおり考える。

免疫低下状態にある水痘患者に対しては ACV 注射剤の点滴静脈内投与による治療が行われるべきであるとする点については、申請者が提示した Red Book の他、Nelson Textbook of Pediatrics (17th ed., W.B.Saunders) や Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease (6th ed., Elsevier Churchill Livingstone) 等の記載と一致しており、申請者の見解は妥当であると考ええる。

一方、免疫機能の低下していない患者における水痘は基本的に自然治癒が期待出来る疾患であり、抗ウイルス薬をルーチンに使用することは適当ではないと考えられる。ア

アメリカ小児科学会は、合併症のない健康小児の水痘に対する抗ウイルス薬の使用に関して、治療による利益が小さいこと、薬剤費がかかること、多数の小児に投与されることによる未知の副作用発現の可能性等をあげて、ACV 経口製剤をルーチンに投与することは推奨しないとしている（Committee on Infectious Diseases, Pediatrics 1993;91;674-676）。これらの点も踏まえ、機構は、免疫機能の低下していない患者への本剤投与に関する申請者の見解は妥当であるものと考えるが、水痘ワクチン接種者への本剤投与の要否や、本剤の投与対象の選択並びにそれに関する添付文書への記載については、専門委員の意見も踏まえた上で、最終的に判断したい。

(3) 用法・用量について

小児水痘患者（対象年齢 1～12 歳）に対する国内臨床試験（HS2101951 試験）の用量（25mg/kgTID）は、VZV 感染症患者（対象年齢 1～12 歳）に対する海外臨床試験（HS210916 試験）の用量（20mg/kgTID）より高用量となっていることから、機構は、本邦における用法・用量の設定根拠について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

海外臨床試験（HS210916 試験）では対象年齢を 1～12 歳とし、6～12 歳未満を 8 例、2 歳～6 歳未満を 12 例、1 歳～2 歳未満を 6 例組み入れることを計画していたため、試験対象集団の体重として想定される 10～40kg を用いて共通の小児用量を算出した。すなわち、成人体重を 70kg と仮定し、成人用量 1000mg から、Rowland の式（体重の 0.7 乗から算出される小児と成人の体表面積比に基づき、成人用量から小児用量を算出する）を用い計算すると 16.9～25.6mg/kg となることから、小児用量を 20mg/kg とした。一方、本邦の小児水痘患者に対する国内臨床試験（HS2101951 試験）では、対象年齢を 1～12 歳としているものの、その組入れは本邦における小児水痘患者の年齢分布の実態に即して行うことを計画していたため、小児用量の算出には本邦での水痘の罹患年齢のピークである 1 歳の小児の平均体重に対応する 10.8kg を用い、同様に、成人体重 70kg、成人用量 1000mg から Rowland の式により小児用量を 25mg/kg と設定した。試験計画の用量設定時に用いた成人の体重 70kg 及び水痘患者の 10.8kg は、薬物動態の比較に用いた日本人の各集団の実際の平均体重（成人体重：61.4kg、水痘小児体重：15.04kg）とは若干異なる値であったものの、実際の平均体重に基づいて Rowland の式により小児用量を計算すると 24.8mg/kg となり、用量の設定は結果的に妥当なものであったと考えられる。【機構注：国内臨床試験における患者の体重範囲は 9.4～29.0kg であり、これに対応する Rowland の式による小児用量範囲は、20.4～28.6mg/kg となる。】なお、国内臨床試験（HS2101951 試験）においては 29kg を超える体重の小児は組み入れられなかったが、より高体重の小児患者に 25mg/kg で本剤が投与された場合、体重あたりの腎クリアランスが体重の増加と共に減少するため、ACV の血中濃度が上昇する懸念がある。これについては、1 回投与量の上限を 1000mg と規定しているため、想定される AUC は、体重 40kg（1 回投与量 1000mg）の患者で最も高くなり、HS2101951 試験で得られた値あるいは成人に投与した場合の値の約 1.0～1.5 倍の範囲であると考えられる。この AUC の範囲は、成人での AUC のばらつきの範囲と同程度で顕著なものではないことから、小児の用量 25mg/kg は 29kg を超える体重の患者を含めた小児水痘患者においても適切な用量であると考えられる。

機構は、以上の用法・用量の設定根拠に関する申請者の説明をおおむね了解する。本剤投与時の ACV の AUC は、ACV 経口製剤よりも高いことから、有効性については ACV を下回らないと判断するものの、高体重の小児においては、更に高度曝露を受ける可能性があり、安全性については「(4) 安全性について」の項に後述する点について、検討が必要になるものと考ええる。

(4) 安全性について

本剤経口投与時の ACV 曝露量は、ACV 経口剤の投与時よりも高くなると考えられることから、機構は、主に ACV の曝露量が増大することにより懸念される有害事象について以下のように検討を行った。

1) 薬物動態パラメータとの関連が予想される有害事象について

機構は、本剤の PK パラメータと関連して高頻度の発現が懸念される有害事象について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

報告された文献等の情報から、安全性と血中 ACV 濃度との関連性が推察される症状として「急性腎不全」及び「精神神経症状」がある。急性腎不全については、VACV は体内で活性代謝物である ACV に速やかに代謝され、その後、主に腎から排泄されることから、腎尿細管における ACV の濃度が溶解度を超えた際に ACV が析出する (Markowitz GS et al, Clinica Chimica Acta. 2005; 351: 31-47) ことに起因すると考えられている。このことから、尿中薬物濃度の上昇につながる高い血中 ACV 濃度と急性腎不全には関連性がある可能性が考えられるが、急性腎不全の発現と血中 ACV 濃度の関係が明確でないことから、急性腎不全の発現には合併症の状態、腎における障害の有無、腎毒性を有する薬剤との併用の有無等の血中 ACV 濃度以外の因子が関与している可能性も考えられる。精神神経症状については、本邦における自発報告によると、VACV の錠剤又は顆粒剤投与において精神神経症状を発現した患者の多くは透析患者であり、精神神経症状発現時の血中 ACV 濃度は多くの例で高値を示していた。また、血液透析実施後は血中 ACV 濃度が低下し、これに伴って精神神経症状が改善したと報告されている。一方で、本邦の血液透析、腹膜透析あるいは片腎摘出患者に ACV 又は VACV を投与し、血中 ACV 濃度として 26.7、23.1、70.5、7.61、49.5 $\mu\text{g/mL}$ が測定された患者においても精神神経症状が観察されず、29.7、12.23 $\mu\text{g/mL}$ が測定された患者において精神神経症状が観察されたとの報告もある (本田まりこ、臨床医薬 2004 20(5) 579-586)。これらのことから、精神神経症状と血中 ACV 濃度との関係は明確ではないが、血中 ACV 濃度の上昇が精神神経症状の発現の一因になっている可能性は否定出来ない。

機構は、申請者の回答を了承した。

2) ACV 高度曝露に関連した本剤の安全性について

小児における本剤投与時の ACV の AUC 及び C_{max} は、小児水痘に対して既承認である ACV 経口製剤投与時に比して高い。また、本剤 1000mg の成人への投与時の C_{max} (5.38 $\mu\text{g/mL}$ 、5.78 $\mu\text{g/mL}$) に比して、小児における本剤投与時の C_{max} (6.72 $\mu\text{g/mL}$) は

高い。機構は、本剤の小児における ACV の高度曝露に関連した安全性に関して申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

小児に ACV 20mg/kg を 1 日 4 回経口投与時及び ACV 10mg/kg を 1 日 3 回静脈内投与時の薬物動態パラメータの予測値と、VACV 25mg/kg を 1 日 3 回経口投与時に得られた ACV の薬物動態パラメータ並びに健康成人に本剤 1000mg を経口投与時に得られた ACV の薬物動態パラメータを下表に示す。

小児に VACV として 25mg/kg を経口投与、ACV 20mg/kg を経口投与及び ACV 10mg/kg を静脈内投与時の ACV の薬物動態パラメータ（予測値）

	ACV *	ACV **	VACV
例数	11***	18	11
体重(kg)	15.5-33.5	11.0-60.0	9.4-19.1
実投与用量(mg/kg)	6.0-12.9	4.9-23.3	25
投与経路	経口	静脈内投与	経口
用量(mg/kg)	20 [#]	10 ^{##}	25
C _{max} (µg/mL)	1.53(0.53-4.75) 1.83±1.12	12.76	6.72(0.81-8.79) 6.21±2.46
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	8.06(2.87-14.36) 8.90±3.28	23.11	19.37(2.25-23.41) ^{\$} 16.90±6.99 ^{\$}
t _{max} (hr)	1.50(1.00-4.00)	-	1.03(1.00-4.08)
t _{1/2} (hr)	2.54±1.08	1.80	1.34±0.29 ^{\$}
AUC _{24hr} **** (µg·hr/mL)	32.24	69.33	58.11

* : C_{max}、AUC_{0-∞}は 20mg/kg 投与に補正した計算値

** : C_{max}、AUC_{0-∞}は 10mg/kg 投与に補正した計算値

*** : 論文中的の 19 例から比較可能なデータ(体重 40kg 以下)として選択した例数

**** : ACV po は 1 日 4 回投与、ACV iv 及び VACVpo は 1 日 3 回投与として AUC_{0-∞}の中央値あるいは平均値を投与回数倍して算出

[#] : 各被験者で用量が異なるため承認用量である 20mg/kg 投与に比例計算により補正した

^{##} : 文献[Eksborg, 2002] (平均 11mg/kg 投与時の C_{max} が平均 14.04µg/mL、AUC_{0-∞}が平均 25.43µg·hr/mL) の値を用い、10mg/kg 投与の値を比例計算により算出した

^{\$} : n=9

- : データなし

日本人小児水痘患者に VACV として 25mg/kg、健康成人に VACV として 1000mg を単回経口投与時の ACV の薬物動態パラメータ

対象集団	例数	用量	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{24hr} ^{###} (µg·hr/mL)
小児	11	25 (mg/kg)	6.72 (0.81-8.79) [#] 6.21±2.46	19.37 (2.25-23.41) ^{##*} 16.90±6.99 [*]	1.03 (1.00-4.08) [#]	1.34±0.29 [*]	58.11
成人 (単回試験)	6	1000 (mg)	5.78 (4.23-7.42) ^{#&} 5.84±1.08	19.06 (17.73-31.35) ^{#&} 22.26±5.73	2.17±0.61	3.55±0.27	57.80
成人 (反復試験)	6	1000 (mg)	5.38 (3.69-6.61) ^{#&} 5.33±1.00	19.47 (13.05-26.19) ^{#&} 19.61±4.81	2.33±0.52	2.81±0.14	

平均値±標準偏差、[#] : 中央値(範囲)、^{*} : n=9、[&] : 個別データを用いて新たに算出した値

^{###} : AUC_{0-∞}の中央値 (小児)、または中央値を平均した値 (成人) から算出した推定値

ACV の C_{max} について、本剤 25mg/kg 経口投与時の C_{max} (6.72µg/mL) は、ACV20mg/kg 経口投与時の C_{max} (1.53µg/mL) の 4.4 倍、ACV10mg/kg 静脈内投与時の C_{max} (12.76µg/mL) の 0.53 倍と予測される。また、ACV の AUC_{24hr} について、本剤 25mg/kg を 1 日 3 回経口投与時の AUC_{24hr} (58.11µg·hr/mL) は、ACV20mg/kg を 1 日 4 回経口投与時の AUC_{24hr} (32.24µg·hr/mL) の 1.8 倍、ACV10mg/kg の 1 日 3 回静脈内投与時の AUC_{24hr} (69.33µg·

hr/mL) の 0.84 倍と予測される。したがって、小児においては ACV を 10mg/kg 静脈内投与時の $C_{\max}$ 及び AUC_{24hr} が、本剤の成人への投与時との比較も含めて、最も高値になると考えられる。そこで、以下に ACV 点滴静注製剤の使用成績調査データを用い、安全性について検討した。

ACV 注射製剤（ゾビラックス点滴静注用 250）は、発売から 20 年以上が経過し、小児患者における数多くの使用経験を有しているが、特に問題となる副作用は認められていない。ゾビラックス点滴静注用 250 の使用成績調査は昭和 60 年（1985 年）4 月から平成 3 年（2001 年）4 月にかけて行われており、当該調査期間中に収集された症例 4,447 例のうち、1 回投与量が 10mg/kg 以上であった小児患者（15 歳未満）への使用例は 95 例であった。これらのうち、副作用が報告された症例は 4 例であり、「急性腎不全」及び「精神神経症状」は認められなかった。副作用症例 4 例の内訳は、嘔吐が認められた生後 5 カ月の水痘の女児、肝機能障害、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇、貧血が認められた生後 8 カ月の脳炎の男児、肝障害、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇が認められた 1 歳のヘルペス脳炎疑いの男児及び顆粒球減少が認められた 1 歳の角膜ヘルペスの女児であった。いずれの副作用も回復が確認されている。小児における本剤 (25mg/kg) 投与後の $C_{\max}$ (6.72 μ g/mL) 及び AUC_{24hr} (58.11 μ g $\cdot$ hr/mL) は、ACV 注射製剤を 10mg/kg の用量で投与時の $C_{\max}$ (12.76 μ g/mL) 及び AUC_{24hr} (69.33 μ g $\cdot$ hr/mL) よりも低いことから、ACV 経口製剤投与時に比して本剤投与時に ACV 曝露量が高くなるとしても、安全性に大きな影響を及ぼす可能性は少ないものと考ええる。

また、機構は、体重 40kg の小児に申請用法・用量の本剤を投与時の AUC は、成人に本剤 1000mg 投与時よりも 50%程度高値を示す可能性が示唆されていることから、成人において平均 AUC よりも 50%程度高値であった集団において発現率が高かった有害事象及び副作用について調査し、AUC の増大が安全性に及ぼす影響について考察するよう申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。

VACV を外国人の健康高齢者（65 歳以上）に投与時の ACV の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は同じ用量を外国人の健康成人に投与時の値よりも、それぞれ 15～20%及び 30～50%高値を示している（CTD1.13.1 資料概要へ、3-4 参照）。このことから、日本人の帯状疱疹患者の使用成績調査における安全性情報を「15～65 歳未満」及び「65 歳以上」に分類し比較することによって、AUC が健康成人よりも 50%程度高値と考えられる集団の副作用等の検討を行った。

VACV の使用成績調査の安全性情報を年齢により分類した集計

	15～65 歳未満	65 歳以上
調査症例数	2113	1100
調査施設数	446	400
副作用等の発現症例数	23	16
副作用等の発現件数	31	19
副作用等の発現症例率 (%)	1.09	1.45
副作用の種類 *		

血液及びリンパ系障害	1(0.05)	-
心臓障害	3(0.14)	-
胃腸障害	8(0.38)	7(0.64)
全身障害及び投与局所様態	5(0.24)	3(0.27)
肝胆道系障害	2(0.09)	1(0.09)
臨床検査	1(0.05)	-
代謝及び栄養障害	1(0.05)	1(0.09)
神経系障害	4(0.19)	4(0.36)
腎及び尿路障害	2(0.09)	1(0.09)
皮膚及び皮下組織障害	4(0.19)	1(0.09)

*：発現件数(発現症例率)、-：発現なし

腎機能障害のない帯状疱疹患者における使用成績調査の安全性情報から、15～65 歳未満及び 65 歳以上の集団における副作用等の発現症例割合 (%) は、それぞれ 1.09%、1.45%であり、副作用の内容に差はみられなかった。このことから、AUC が健康成人よりも 50%程度高値となっても成人患者において得られている安全性プロファイルに影響を及ぼすことはないと考えられた。したがって、小児水痘患者に本剤を投与時に健康成人の AUC よりも 50%程度高い AUC が得られた場合においても、小児の安全性に影響を及ぼす可能性は少ないものと考えた。

また、機構は、PSUR 及び海外の臨床試験から、成人と小児の間で安全性プロファイルに相違がないかについて、申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

① PSUR 及び市販後の使用経験について

本剤は、現在までに本邦を含む 90 カ国以上で承認を取得しているが、いずれの国においても小児に対する適応を取得していない。このため、GlaxoSmithKline 社がこれまでに入手している小児患者における副作用症例報告は限られている。また、本邦において「単純疱疹」の承認を取得した 2002 年 9 月 26 日以降に 8 報の PSUR が発行されているが、これら PSUR において小児に関する安全性の問題についての記載はなかった。そこで、これら PSUR の調査期間に GlaxoSmithKline 社が入手した小児における副作用自発報告と、同調査期間に得られた成人における報告とを比較した。

上述の PSUR 8 報の調査期間である 20■年■月■日から 20■年■月■日まで(4 年間) *に GlaxoSmithKline 社にて収集した副作用発現症例数は、15 歳未満の小児 63 例、成人 2796 例であった。63 例の小児症例のうち、子宮内曝露あるいは母乳を介し薬物曝露した新生児、胎児における報告 20 例を除外し、本剤が投与された小児症例 43 例における発現事象を成人と比較した結果を下表に示す。

小児患者及び成人患者における器官別大分類別副作用発現件数

器官別大分類	小児		成人	
	件数	%*	件数	%*
感染症及び寄生虫症	3	3.2	244	3.0
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	—	—	10	0.1
血液及びリンパ系障害	3	3.2	118	1.4

免疫系障害	—	—	41	0.5
内分泌障害	—	—	5	<0.1
代謝及び栄養障害	2	2.1	158	1.9
精神障害**	13	13.7	835	10.1
神経系障害	8	8.4	1721	20.8
眼障害**	6	6.3	140	1.7
耳及び迷路障害	—	—	44	0.5
心臓障害	—	—	68	0.8
血管障害	—	—	55	0.7
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2	2.1	165	2.0
胃腸障害**	19	20.0	887	10.7
肝胆道系障害	1	1.1	94	1.1
皮膚及び皮下組織障害**	10	10.5	719	8.7
筋骨格系及び結合組織障害	—	—	210	2.5
腎及び尿路障害	1	1.1	343	4.2
妊娠、産褥及び周産期の状態	—	—	39	0.5
生殖系及び乳房障害	1	1.1	76	0.9
先天性、家族性及び遺伝性障害	—	—	1	<0.1
全身障害及び投与局所状態	12	12.6	1216	14.7
臨床検査	6	6.3	748	9.1
傷害、中毒及び処置合併症**	8	8.4	295	3.6
外科及び内科処置	—	—	17	0.2
社会環境	—	—	7	<0.1
計	95	100	8256	100

MedDRA/J: ver.9.0

*: 全体の件数に対する割合

** : 小児において5件以上の発現、かつ発現件数の割合が成人の割合よりも高かった器官別大分類

小児において5件以上の発現が認められ、かつ副作用発現件数の割合が成人の割合よりも高かった器官別大分類、すなわち「眼障害」、「胃腸障害」、「傷害、中毒及び処置合併症」、「精神障害」、「皮膚及び皮下組織障害」について検討を行った。その結果、細分類では、いずれも1件又は2件の報告であり、「使用上の注意」の副作用の項に既に記載済みの事象又は成人においても同様の症状が発現している事象であった。小児における43例に発現した事象（全95件）の発現件数は、多くの場合1件又は2件であり、3件以上見られた事象は、腹痛・上腹部痛、発疹各5件、下痢4件、悪心、嘔吐、頭痛各3件であった。これら事象については、成人においても報告されている事象であり、本剤の「使用上の注意」の副作用の項に既に記載して注意喚起している事象である。また、薬効欠如が6件、薬物誤投与が4件、予想外の治療反応が3件報告されているが、成人でも報告されており、特に小児での報告が多いとは考えられなかった。2件以下の発現事象においても、多くの事象が成人でも報告されており、「特発性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、好中球減少症、肝機能異常、血小板数減少、健忘、認知障害、会話障害、神経過敏、認知衰退、錯乱状態、失見当識、興味の減少、幻覚、攻撃性、異常行動、不眠症、呼吸困難、蕁麻疹、紅斑、全身性そう痒症」については、「使用上の注意」の副作用の項にて関連の記載がされている事象であった。

以上のように、小児で認められた副作用は少数例であり、成人との比較において新たな問題や特異的な発現傾向は認められず、市販後の使用経験からは小児、成人

間における本剤の安全性プロファイルに大きな相違はないものと考える。

② 海外臨床試験について

申請資料中においては、HS2101951 試験成績と本邦の成人帯状疱疹を対象とした臨床試験（123-V01 試験、VZV-002B 試験、VZV-003 試験、VZV-004 試験）成績との比較を行い（CTD2.7.4 表 2.7.4-25 及び表 2.7.4-26）、国内の成人と小児における安全性プロファイル及び副作用の発現率に相違はないことを説明した。さらに、今回、海外の成人帯状疱疹を対象とした臨床試験（P66/H73-005 試験、P66/H73-006 試験）成績と小児臨床試験（HS2101951 試験、HS210914 試験、HS210915 試験、HS210916 試験）成績との比較を行った。これらの海外臨床試験成績を比較した結果、小児を対象とした臨床試験において認められた有害事象及び副作用は、成人を対象とした臨床試験において認められた有害事象及び副作用と大きく異なるものではなく、また、副作用の発現率についても小児における発現率が成人における発現率を大きく上回ることにはなかった。したがって、海外の成人帯状疱疹を対象とした臨床試験成績との比較からも、本剤の安全性プロファイル及び副作用発現率は、成人と小児とで相違はないものと考える。

機構は、上記の安全性に関する申請者の見解に対し、以下のとおり考える。本剤 25mg/kg 1 日 3 回経口投与時の ACV の AUC 及び C_{max} は、ACV 静注製剤 10mg/kg 1 日 3 回静脈内投与時の ACV の AUC 及び C_{max} を上回るものではないと考えられることから、ACV 静注製剤における安全性データより、水痘患者における本剤投与時に大きな安全性上の懸念はないとする申請者の説明を了承する。しかし、AUC が 50%増加した場合における小児の安全性について、AUC が高い健康高齢者（65 歳以上）の安全性成績をもって大きな相違は認められないとする申請者の見解は了承し難い。現時点においては、成人と小児の間に大きな安全性プロファイルの相違は認められないとされているものの、そのデータは限られており、製造販売後には小児特有の副作用が発現する可能性も否定出来ない。本剤は①ACV 注射剤の曝露量を上回らないとされているものの、注射剤と経口製剤では併用薬等、使用される環境も異なる可能性が高いこと、②ACV 経口製剤に比し、高度曝露となることから、安全性については製造販売後において十分な情報収集を行い、得られた情報については必要に応じ臨床現場に情報提供する必要があると考える。

(5) 本剤の乳児・新生児への適応について

機構は、乳児・新生児の水痘に対する本剤の開発予定を申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

新生児及び乳児（特に乳児期後半の 7 カ月～1 歳）が水痘を発症した際に重症化すると報告（永井崇雄、小児科臨床.1997;50:125-30.、岡田賢司、産科と婦人科. 2005;51:1015-8.）されているが、新生児（出生後 4 週間未満）及び乳児（1 歳未満）共に、現在のところ本剤の開発は予定していない。新生児においては、適応外であるが ACV 点滴静注が推奨されており（HERPESVIRUS INFECTIONS IN PREGNANCY Recommendations from the

IHMF Management Strategies Whorkshop and 7th Annual Meeting. ; 1999:75.、岡田賢司、産科と婦人科. 2005;51:1015-8.)、また本剤の服薬が困難であると考えられることから、新生児は本剤の対象とならないと考える。乳児に関しては、海外において生後 1 カ月～6 歳未満の被験者を対象に 1 回 25mg/kg の単回投与薬物動態試験 (HS210914 試験) を実施中であり、当該試験において乳児に関する情報も得られると考えられることから、当該試験が終了し報告書が完了した時点で、それらの情報を添付文書等に追記し医療現場へ情報提供することを考慮する。

機構は、水痘の重症化の危険が存在する新生児及び乳児に関して、新生児においては静注製剤の使用が勧められることは理解するが、乳児、特に乳児期後半の水痘に対しては、実施中の HS210914 試験の結果等を参考に、本剤の適切な用法・用量が検討されるべきであるとする。

(6) 製造販売後調査の症例数について

申請者は、特定使用成績調査の症例数について、本剤の小児水痘患者を対象とした国内臨床試験における副作用発現症例率が約 5%であったことから、3%以上の頻度で発現する副作用を少なくとも 1 例、95%の検出力で検出するため 100 例とし、脱落症例等を考慮し、調査予定症例数（登録症例数）を 150 例としていた。機構は、3%以上の頻度の副作用を検出すればよいとした根拠を申請者に説明を求め、症例数の設定の再考を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

小児水痘患者を対象とした国内臨床試験における副作用発現率が約 5%とした際の 95%信頼区間は約 1%～16%であること、また、小児水痘患者で本剤の有効性が検証されていないことを考慮し、再度、安全性及び有効性それぞれから必要症例数を検討した。安全性については、本剤の小児水痘患者を対象とした国内臨床試験における副作用発現率が約 5% (2/43 例、95%信頼区間：約 1%～16%) であったこと、また、過去に実施したゾビラックス顆粒の小児水痘を対象とした使用成績調査における副作用発現率が約 1%であったことより、1%以上の頻度で発現する副作用について少なくとも 1 例を 95%の検出力で検出することとした場合、必要な症例数は 300 例となる。有効性については、過去に実施したゾビラックス顆粒の小児水痘患者を対象とした使用成績調査における有効率は 98.81% (4,658/4,714 例) であり、本剤の有効率も同様であると仮定した場合、98%の有効率を信頼率 95%、±2%の精度にて推定するためには、189 例が必要となる。以上より、本調査における必要例数を 300 例と設定する。

機構は、申請者の回答に対して、以下のとおり考える。

小児に対する使用経験が少ない現時点においては、重点的に評価すべき有害事象の発現率等の安全性に関する情報が不足していることから、データに基づいて特定使用成績調査の目標症例数を算出することは困難であるとする。したがって、現時点においては、小児水痘患者を対象とした国内臨床試験の副作用発現症例率及び過去の情報に基づいて、暫定的に必要症例数を算出することはやむを得ないとする。

また、特定使用成績調査の有効性に関する目的は、98%と仮定される本剤の有効率を信頼率 95%で±2%の精度で推定することとなっている。しかしながら、小児に対する本

剤の有効性が検証されていないことを考慮すると、有効性に関する目的の一つとして、小児に対して求められる本剤の閾値有効率を設定し、本剤の小児に対する有効率がその閾値有効率以上であることを評価することも重要であると考えられる。

以上のことから、機構は、申請者が提示した特定使用成績調査における必要症例数は、暫定的に設定されたものであり、製造販売後に得られる本剤の小児に対する有効性及び安全性の成績によっては、今後より多くの症例を集積することや新たな製造販売後調査を実施することが必要になると考える。なお、重点的に情報を収集すべき項目等については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

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。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料に基づき、審査を行った結果、本剤の曝露量は既承認の ACV 製剤の曝露量を上回るものであり、水痘に対し、有効性が認められると考える。安全性についても特段の問題はないと考えるが、これまでの試験成績には一定の限界があること、曝露量増大に伴う安全性上の懸念を完全に払拭することはできないことなどから、製造販売後に安全性を中心とした十分な情報収集を実施することが必要であると考ええる。重点的に調査すべき項目については、専門委員の意見も踏まえた上で検討したい。また、本剤の投与を推奨すべき対象についても、専門委員の意見を踏まえ、適正使用推進のための情報提供資材などについても十分な検討が必要であると考ええる。

審査報告（２）

平成 19 年 1 月 17 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	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 18 年 5 月 19 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

本剤の薬効と最も相関する PK/PD パラメータの検討において、PD が評価された成人における臨床試験においては PK が得られておらず PK の推定値を用いざるを得なかったなど、検討方法には制限があったものの、機構は、得られているデータより、本剤の薬効と最も相関する PK/PD パラメータを AUC_{24hr} であるとする申請者の説明は了承できると判断した。その上で、小児水痘患者において、本剤投与時の ACV としての AUC_{24hr} が、水痘の効能・効果を有する ACV 製剤の AUC_{24hr} を下回らない（同程度以上である）ことから、本剤の有効性は担保されると判断した。

以上の機構の判断は専門委員より支持された。

(2) 安全性について

機構は、ACV 製剤投与時に比し、本剤投与時には、ACV の曝露量増加に伴う副作用の発現が懸念されることから、曝露量増加に伴う安全性への影響についての注意喚起の必要性及びその内容について専門委員に意見を求めたところ、以下の意見が述べられた。

ACV 製剤よりも本剤で曝露量が増大する可能性について添付文書に記載が必要である。注意すべき内容としては、腎機能障害、並びに、不安・興奮・嗜眠などの精神症状について注意喚起が必要であり、曝露量から考えて ACV 注射剤に準じた注意喚起が必要であること、また、本剤は経口剤であることから併用薬剤が多くなると考えられるので、併用薬剤に関する注意喚起が必要である。

機構は、添付文書のみならず、種々の情報提供資材等において、上記の注意喚起を行うよう申請者に指示した。

申請者はこれを了承した。

(3) 本剤の投与対象について

免疫機能の低下していない水痘患者に対する本剤の投与に関して、申請者は、気管支喘息や慢性的な皮膚の炎症性疾患を有する場合、比較的年齢の高い小児である場合など、水痘重

症化の可能性があると考えられる患者で、抗ウイルス剤による治療の必要性があると医師が総合的に判断した場合に ACV 顆粒剤又は本剤による治療が行われるべきであると述べており、必ずしも全例にルーチンに本剤を投与することは推奨しないとしている。機構は、アメリカ小児科学会の推奨などを踏まえ、この申請者の見解は妥当であると判断した。この機構の判断に対して、専門委員より、水痘に対する ACV 経口剤投与は、実態としては、医師の総合的判断により使用されており、免疫機能の低下していない水痘患者に対しても重症化のハイリスク因子がある場合など、医師の総合的判断により本剤を投与する道は残しておくべきであるとの意見が述べられ、機構の判断は支持された。また、水痘重症化のハイリスク因子については、適切に情報提供することが必要であるとの意見も出された。

また、水痘ワクチン既接種者に対する本剤投与については、専門委員より、基本的にワクチン既接種者に対しては本剤投与の必要性は無いが、実際には、ワクチン接種既往が不明確であったり、ワクチンが無効である場合もあること、また、ステロイド製剤投与等による免疫低下状態などの場合においては、本剤の投与が必要であると考えられる場合もあることから、ワクチン既接種者に対して本剤の投与を禁ずることはできないとの意見が述べられた。

機構は上記の専門委員の意見も踏まえ、本剤の投与対象等について適切に情報提供するための資料を作成するよう指示した。

申請者はこれを了承した。

(4) 乳児への用法・用量について

機構は、本剤の薬物動態成績が得られていない 1 歳未満の小児（特に、腎機能が未熟である生後 6 カ月未満の小児）については、現行の添付文書案では「7.小児等への投与」において「低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。」と記載しているが、非臨床試験成績より幼若時には曝露量の増加が懸念されることから、具体的な注意喚起の方法について、専門委員に意見を求めた。

専門委員からは、得られている情報は非臨床成績によるものであり、海外にて実施中の試験成績を以って、乳児に対する用法・用量を見直すことが適切であること、現段階においては、乳児に本剤を投与した際に曝露量が大きくなる可能性があることについて記載することが必要であるとの意見が述べられた。

機構は、①幼若時には曝露量が増加する可能性がある旨が非臨床試験成績より示唆されることを添付文書に記載するとともに、②現在海外にて実施中の乳児を含む薬物動態試験については、結果が得られ次第、乳児に対する用法・用量の適切性などの評価を行い、その結果について報告するよう申請者に求めた。

申請者は、これを了承した。

(5) 製造販売後調査について

本剤の曝露量は既承認の ACV 経口剤の曝露量を上回るものであることから、機構は、曝露量増加に伴う安全性上の懸念に対して、製造販売後に安全性を中心とした十分な情報収集を実施することが必要であると判断した。また、2～6 歳における C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が他の年齢層に比べて低くなる可能性も示唆されており、これらの年齢層における本剤の有効性についても情報収集が必要であるとする。現時点では、小児において重点的に評価すべき有害事

象等に関する情報が不足していることから、300 例を暫定的に設定し、製造販売後調査を開始するとする申請者の見解は了承し得るものとする。機構は、以上の機構の判断、及び、製造販売後調査において重点的に調査すべき項目、特に留意すべき調査項目について専門委員に意見を求めた。

上記の機構の判断は専門委員より支持され、下記の意見が述べられた。

VACV の小児用製剤が承認されているのは本邦のみであり、これまでに得られている情報量も限られていることから、慎重に製造販売後調査を進める必要があるとの意見や、水痘の重症度については年齢により異なる可能性もあることから、年齢層別に評価した安全性・有効性については、ACV 経口剤の成績と比較することも参考になる。調査項目については、血中濃度が高くなると出現しやすいとされる精神症状、腎機能障害は必須であり、その他、重症度に影響する因子（家族内感染など感染経路、免疫不全やアトピー性皮膚炎などの基礎疾患の有無、免疫抑制剤投与の有無、最近のガンマグロブリン投与の有無、水痘ワクチン接種の有無など）、重症度を評価する因子（発熱の程度と期間、投与開始時と最大隆盛時の水痘発疹の数、合併症の有無）、効果に影響する因子（投与量、投与病日、コンプライアンス）が評価項目として重要であろう。

機構は、上記のような項目について情報を収集すべく製造販売後調査を実施するよう申請者に指示した。

申請者はこれを了承した。

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. GCP 実地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（CTD：5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査が実施された結果、①治験依頼者は海外から入手した因果関係が否定できない未知で重篤な有害事象を適切に治験責任医師及び医療機関の長へ伝達していなかった、②医療機関と治験施設支援機関（SMO）との二者契約及び治験依頼者を含めた三者契約において契約書に記載不備が認められたものの、提出された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。

Ⅳ. 総合評価

機構は、以上の審査の結果、下記の効能・効果、用法・用量にて承認して差し支えないと判断した。なお、年齢層により、曝露量の増減を示唆するデータが得られていることから、製造販売後においては積極的な情報収集を行い、適切に評価し、必要に応じ医療現場に情報提供していくことが重要であるとする。

再審査期間は 4 年とすることが適切であると判断する。

〔効能・効果〕 単純疱疹、帯状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制、水痘

〔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。

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。

水痘：通常、小児には体重1kgあたりバラシクロビルとして1回25mgを1日3回経口投与する。ただし、1回最高用量は1000mgとする。

（下線部が今回の申請箇所、点線部が平成18年9月13日付承認箇所）