

審査報告書

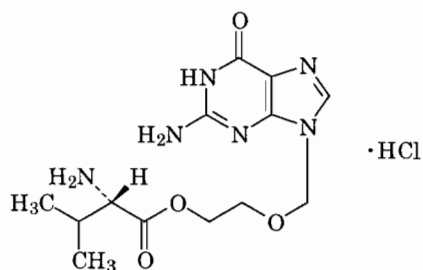
平成 19 年 8 月 21 日

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]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 3 月 30 日
[剤型・含量]	① 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 ② 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]	①1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品 ②1- (6) 新用量医薬品
[化 学 構 造]	



分子式 : $C_{13}H_{20}N_6O_4 \cdot HCl$

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 8 月 21 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 19 年 3 月 30 日
[審 査 結 果]	・提出された資料より、塩酸バラシクロビル（VACV）の安全性・有効性は確認出来たと判断した。 ・VACV の成人水痘に対する投与経験は限られていることから、安全性及び有効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]	①②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]	① 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/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、成人および体重 40kg 以上の小児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。 ② 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/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、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。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 19 年 7 月 18 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 19 年 3 月 30 日
[剤型・含量]	① 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 ② 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]	①②単純疱疹、帯状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制、 <u>水痘</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。 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/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。 <u>水痘：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>

（下線部が今回の申請箇所）

注）本申請後、平成 19 年 4 月 18 日付にて、②については水痘の効能・効果
を取得している。詳細については、II. 1. 起原又は発見の経緯及び
外国における使用状況等の項、参照。

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、VACV 錠剤が 2000 年 7 月、VACV 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、VACV 錠剤、VACV 顆粒剤共に 2002 年 9 月に
承認取得している。「水痘」の適応については、VACV 顆粒剤が 2007 年 4 月に承認取得している
ものの、小児を対象とした開発が進められたことから、成人水痘に対する有効性・安全性は確認

されておらず、成人に対する用法・用量は記載されていない。

今般の申請は、VACV 顆粒剤における「水痘」の効能・効果追加にかかる薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会（2007 年 1 月 25 日開催）審議の際に、「VACV 製剤については、成人水痘についても必要とされる医薬品である」との指摘を受け、申請に至ったものである。申請者は、当該指摘を踏まえて検討した結果、小児よりも重症化することが懸念される成人水痘に対する医療上の必要性が高いと判断したこと、また、小児を対象とした開発を実施し、「水痘」に対する効能・効果を取得したことから、成人水痘への使用の可否に関する医療現場の混乱や適応外使用を避ける為にも、成人の「水痘」に対しても用法・用量を明記し適正使用できる環境を整えることは重要であると判断したと述べている。

ACV 製剤の承認は古いため、現時点では各国の承認状況を適応症別、剤型別に把握することは困難とされている。しかしながら、米国では、ACV 点滴静脈注射剤として、1990 年 2 月に、ACV 経口剤（カプセル剤、錠剤、懸濁剤）として、1992 年 2 月に「成人及び小児水痘」に対する適応を取得している。また、英国においては、ACV 経口剤として、1993 年 7 月に、「成人及び小児水痘」に対する適応を取得している。

VACV 製剤では、2007 年 3 月現在、海外で「成人水痘」の適応を取得している国はフィリピンのみである（承認取得年月：1999 年 8 月）。

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。

<機構における審査の概略>

機構は、Varicella-zoster ウイルス（VZV）株に対する ACV 及び VACV の感受性の推移について、公表論文等の報告を踏まえて考察するように、申請者に求めた。

申請者は、以下の通り回答した。

ACV 及び VACV の感受性の推移を論じた公表論文は見当たらなかった。しかしながら、① 带状疱疹及び水痘患者から臨床分離された VZV の感受性に関する論文（1983～2005 年までの公表論文）において示された VZV の ACV に対する感受性の成績からは、VZV の ACV に対する感受性（EC₅₀）は 1990 年の 1 報告（Machida H et al, Microbiol Immunol, 1990;34:407-411.）を除き、経年的に感受性が低下する傾向は認められなかったこと、② 本邦において分離された VZV の ACV 感受性（EC₅₀:4.2～6.66μM）は、海外において分離されたウイルスの感受性（EC₅₀:0.93～5.8μM）と比べて明らかな差は認められなかったこと、③ 患者から分離された VZV の ACV に対する感受性は、研究施設で長期保存されている VZV 株（Laboratory strain）の ACV に対する感受性（EC₅₀:3.02～6.22μM）と同程度（Biron KK et al, Antimicrob Agents Chemother, 1980;18:443-447、他 3 報）であり、また、ACV 投与前及び投与中に各々分離された VZV の感受性を直接比較した論文では（梶田祐司他, 小児科臨床, 1999;52:857-859、他 2 報（成人水痘の申請時添付資料概要 CTD 2.5-p27、表 2.5.4-2 を含む）、ACV 投与前と投与中に分離されたウイ

ルスと比較すると、ACVに対する感受性に明らかな差が認められないことが報告されていることから、主に带状疱疹患者や水痘患者から分離された VZV の ACV に対する感受性は、1983 年以降 2005 年まで 20 年間以上にわたり変化しておらず、ACV の投与によって感受性が低下する可能性は低いと考えられる。また、ACV のプロドラッグである VACV に関しても、同様に VZV の感受性が低下する可能性は低いものと推測する。

機構は、公表文献からの考察ではあるものの、带状疱疹や水痘患者から分離された ACV の VZV に対する感受性は経年的に変化していないことから、ACV のプロドラッグである VACV の感受性も経年的に低下する可能性が低いとする申請者の考察は了承出来ると判断した。しかしながら、抗微生物薬においては、使用量の増大による感受性低下が否めないことから、VACV (ACV) 感受性に関する情報については引き続き情報収集していく必要があると考える。

(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

本報告書においては、VACV 製剤（錠剤及び顆粒剤）の投与量は、全て VACV 量として、ACV 製剤（点滴静注剤及び錠剤）の投与量についても、全て ACV 量として記す。

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験は実施されていないが、本剤の成人水痘に対する有効性・安全性の根拠となる資料として、以下の試験成績が提出された。

(1) 臨床薬理に関する概括評価

1) 健康成人を対象とした VACV 錠の単回経口投与試験（参考資料、CTD 5.3.3.1.1）

日本人健康成人男性（各群 6 例）を対象に、VACV 錠 250mg、500mg、1000mg 及び 2000mg 単回経口投与時の ACV 及び 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い 1.17hr から 2.33hr までの遅延が見られたが、 $t_{1/2}$ には投与量間に大きな差は認められなかった ($t_{1/2}$ は 250mg、500mg、1000mg 及び 2000mg の各用量で、それぞれ 2.90 ± 0.19 hr、 2.96 ± 0.41 hr、 3.55 ± 0.27 hr 及び 3.59 ± 0.53 hr (平均値 $\pm$ 標準偏差))。

2) 健康成人を対象とした VACV 錠の反復経口投与試験（参考資料、CTD 5.3.3.1.1）

日本人健康成人男性（各群 6 例）を対象に、VACV 錠剤 500mg 1 日 2 回又は 1000mg 1 日 3 回 6 日間、反復経口投与時の ACV 及び VACV の薬物動態が検討された。初回及び最終投与時の ACV の薬物動態パラメータ (C_{max} 、 AUC 、 t_{max} 及び $t_{1/2}$) に差異は認められなかった。本試験において、VACV 錠剤の反復投与による蓄積性は認められず、また、反復投与時の ACV 濃度の C_{min} は 500mg 及び 1000mg のいずれにおいても 2 日目以降はほぼ一定であり、

数回の投与で定常状態に達することが示された。

3) 健康成人を対象とした ACV 点滴静注剤の単回点滴静脈内投与試験（参考資料、CTD 5.3.3.1.2）

日本人健康成人男性（各群 4 例）を対象に、ACV 点滴静注剤 5mg/kg 又は 10mg/kg を約 1 時間かけて単回点滴静脈内投与時の ACV の薬物動態が検討された。投与開始 1 時間後の血漿中 ACV 濃度は、5mg/kg 群では $8.12 \pm 1.27 \mu\text{g/mL}$ （平均値 $\pm$ SD）、10mg/kg 群では $14.82 \pm 4.26 \mu\text{g/mL}$ であり、二相性の指数関数的な減少が認められた。 β 相における $t_{1/2}$ は、5mg/kg 群で $2.50 \pm 0.27 \text{hr}$ 、10mg/kg 群で $2.45 \pm 0.49 \text{hr}$ であった。

4) 健康成人を対象とした ACV 錠の単回及び反復経口投与試験（参考資料、CTD 5.3.3.1.3）

日本人健康成人男性を対象に、ACV 錠 800mg 又は 1200mg、単回経口投与時及び ACV 錠 800mg、1 日 5 回 3 日間、反復経口投与時の ACV の薬物動態が検討された。ACV 錠 800mg を反復経口投与時の血漿中 ACV 濃度の実測値は、ACV 錠単回経口投与時の ACV の濃度データによる推定値よりも高値を示した。

5) ACV の薬効と最も相関する薬物動態パラメータに関する考察（CTD 1.13.5、2.7.2.3.1）

健康成人を対象とした VACV 錠 250mg、500mg 又は 1000mg の単回経口投与、及び ACV 錠 800mg 反復経口投与のデータを基に、帯状疱疹患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験の用法・用量における定常状態の薬物動態パラメータ（ $\text{AUC}_{24\text{hr}}$ 、最高血漿中濃度（ $C_{\text{max(SS)}}$ ）及び最低血漿中濃度（ $C_{\text{min(SS)}}$ ））が推定された。申請者は、推定された薬物動態パラメータについて、 E_{max} モデルにより有効率の予測値と実測値の寄与率（ R^2 ）を算出した結果、最も高い寄与率を示した $\text{AUC}_{24\text{hr}}$ （ $R^2=0.957$ ）が VACV の薬効と最も相関する薬物動態パラメータであると判断している。VACV 錠と ACV 錠は 1 日投与回数に相違があるが、 $\text{AUC}_{24\text{hr}}$ が同程度であれば投与回数に係わらず有効率も同程度であり、また、 $\text{AUC}_{24\text{hr}}$ が高値となれば有効率もそれに伴い上昇したことから、申請者は得られた $\text{AUC}_{24\text{hr}}$ により有効率の予測は可能であると判断している。また、 $\text{AUC}_{24\text{hr}}$ が ACV の薬効と相関することは、公表論文（Bacon T H et al, Anti Chem Chemother. 1996; 7(2); 71-78、Furman P A, Antimicrob. Agents Chemother. 1981 ; 20(4):518-524）における *in vitro* 試験の結果からも支持されるものと申請者は考えている。

6) 成人における VACV 錠経口投与時、ゾビラックス錠 400 経口投与及びゾビラックス点滴静注用 250 点滴静脈内投与時の薬物動態パラメータの比較

成人において、VACV 錠 1000mg 1 日 3 回経口投与時の $\text{AUC}_{24\text{hr}}$ （ $57.80 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ）は、ACV 錠 800mg 1 日 5 回経口投与（欧米における成人水痘に対する承認用法・用量）時の $\text{AUC}_{24\text{hr}}$ （ $37.07 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ）の約 1.56 倍、ACV 点滴静注剤 5mg/kg 1 日 3 回点滴静脈内投与（本邦における免疫機能が低下した水痘患者に対する承認用法・用量）時の $\text{AUC}_{24\text{hr}}$ （ $48.30 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ）の約 1.20 倍高値であったことから、成人水痘における VACV 錠 1000mg 1 日 3 回、経口投与時の有効率は、ACV 錠 800mg 1 日 5 回経口投与又は ACV 点滴静注剤 5mg/kg 1 日 3 回、点滴静脈内投与による有効率と同等若しくはそれ以上になると申請者は考えている。定常

状態における最低血漿中 ACV 濃度 ($C_{\min(ss)}$) 及び最高血漿中 ACV 濃度 ($C_{\max(ss)}$) の有効率との相関は AUC_{24hr} に比べて低かったが (各々 0.817 及び 0.423)、 AUC_{24hr} 同様、 $C_{\min(ss)}$ 及び $C_{\max(ss)}$ についても予想される有効率を比較した結果、 $C_{\min(ss)}$ を指標とした場合は、成人水痘における VACV 錠 1000mg 1 日 3 回経口投与は、ACV 点滴静注剤 5mg/kg 1 日 3 回点滴静脈内投与時と同等又はそれ以上の有効率、また $C_{\max(ss)}$ を指標とした場合は、ACV 錠 800mg 1 日 5 回経口投与時と同等又はそれ以上の有効率が期待できると申請者は考えている。

成人に VACV 錠 1000mg 1 日 3 回経口投与時の $C_{\max(ss)}$ は、ACV 点滴静注剤 5mg/kg 又は 10mg/kg 1 日 3 回点滴静脈内投与時の $C_{\max(ss)}$ と比べて低値であり、薬物動態パラメータの観点からは安全性上のリスクが ACV 点滴静注剤よりも高くなる可能性は低いと申請者は考えている。

7) 腎機能障害患者における VACV 用法・用量の調節の目安

VACV 製剤の添付文書「用法・用量に関連する使用上の注意」の項には、腎機能障害を有する成人帯状疱疹患者における用法・用量の調節の目安、すなわち、腎機能正常患者と同程度の AUC_{24hr} を保持することを目的とした投与量及び投与間隔の調節による用法・用量の調節の目安が以下の通り規定されている。

腎機能障害を有する帯状疱疹患者における用法・用量の調節の目安

	クレアチニンクリアランス (mL/min)			
	≥ 50	30~49	10~29	< 10
帯状疱疹	1000mg を 8 時間毎	1000mg を 12 時間毎	1000mg を 24 時間毎	500mg を 24 時間毎

海外では、腎機能が正常な成人帯状疱疹患者と腎機能が正常な成人水痘患者における用法・用量は同一であることを踏まえると、腎機能障害を有する成人水痘患者における用法・用量の調節の目安は、前述した帯状疱疹患者における調節の目安と同一の設定とすることは適切であると申請者は判断している。

<機構における審査の概略>

機構は、クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) と ACV の曝露量 (AUC_{24hr}) の関係を示すこと、及び「腎機能障害患者における用法・用量の調節の目安」の設定根拠を説明することを申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

腎機能が正常な帯状疱疹患者及び成人水痘患者においては、予測される CL_{cr} と ACV の AUC_{24hr} の関係は同じであり、また、VACV の用法・用量「VACV 1000mg 1 日 3 回経口投与」での定常状態における AUC_{24hr} はいずれの患者においても約 $60\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ と推定されることから、後述する検討を行った結果、腎機能障害の程度 (CL_{cr}) に応じた成人水痘患者における VACV の用法・用量の調節の目安を帯状疱疹患者と同じ設定にすることは適切であると判断した。

「腎機能障害患者における用法・用量の調節の目安」は、健康成人を対象とした単回投与試験及び反復投与試験、並びに透析患者を対象とした単回投与試験より得られた CL_{cr} と AUC_{24hr}

の関係に基づき設定した。 CL_{cr} と全身クリアランス(CL_{tot})/Fの関係式及び $AUC_{24hr} = \text{Dose}[\text{ACV 相当}]/(CL_{tot}/F)$ の関係式を利用して、VACV 250mg～1000mg までの用法・用量における AUC_{24hr} を算出した結果は以下に示す通りである。

VACV 250-1000mg を各々の用法・用量で投与した時の ACV の AUC_{24hr} (推定値)

CL_{cr} (mL/min)	CL_{tot}/F * (mL/min)			ACV の 1 日 AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)				
	1000mg	500mg	250mg	1000mg 1 日 3 回	1000mg 1 日 2 回	1000mg 1 日 1 回	500mg 1 日 1 回	250mg 1 日 1 回
0	49	39	38	703	468	234	150	77
10	100	78	76	348	232	116	74	38
30	200	156	152	173	116	58	37	19
50	301	235	229	115	77	38	25	13
80	452	352	343	77	51	26	16	8
100	552	431	420	63	42	21	13	7

* : 以下の関係式により算出。

[VACV 1000 mg 投与時]

$$CL_{tot}/F = 49.38 + 5.03 \times CL_{cr}$$

[VACV 500mg 投与時]

$$CL_{tot}/F = 38.52 + 3.92 \times CL_{cr}$$

[VACV 250mg 投与時]

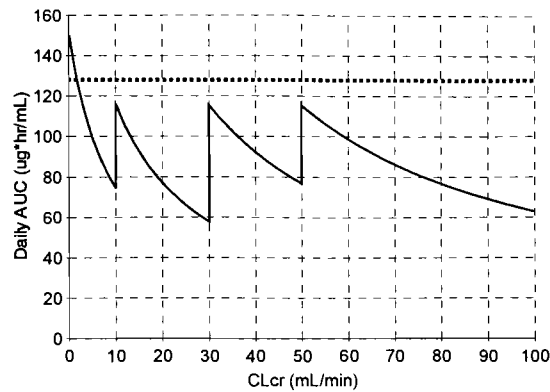
$$CL_{tot}/F = 37.53 + 3.82 \times CL_{cr}$$

外国人データを基に作成した企業中核データシートにおける用法・用量の調節の目安において、予想される AUC_{24hr} の最大値は $128\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ($CL_{cr}=15$)【機構注：算出根拠については申請者に照会中】であったことから、今般の「腎機能障害患者における用法・用量の調節の目安」においては $128\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ を AUC_{24hr} の許容範囲の上限とした。VACV 投与時の AUC_{24hr} は CL_{cr} の低下に伴い上昇すると考えられることより、 AUC_{24hr} の許容範囲の上限値 ($128\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) を大きく上回らないよう用法・用量の調節の目安を以下のように設定し、この目安に従った際の様々な CL_{cr} における AUC_{24hr} を算出した。

腎機能障害を有する帯状疱疹患者及び成人水痘患者における

VACV の用法・用量の調節の目安

CL_{cr} (mL/min)	VACV の投与方法	
≥ 50	1000mg	8 時間毎
30 - 49	1000mg	12 時間毎
10 - 29	1000mg	24 時間毎
< 10	500mg	24 時間毎



予測される CL_{cr} と ACV の AUC_{24hr} の関係

この結果、前述した用法・用量の調節の目安に従った際には、腎機能障害を有する帯状疱疹及び成人水痘患者において、有効（概ね $60\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ を上回る）かつ安全な（概ね $128\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ を下回る）ACVの AUC_{24hr} が得られると推測されることより、様々な程度の腎機能障害患者に対する用法・用量の調節の目安を帯状疱疹及び成人水痘の治療で同様の設定とすることは適切であると考ええる。

機構は、上記のとおり申請者が説明している点について、腎機能障害時は、腎機能が正常な場合と比較してACVの肝消失の割合が代償的に増大すると考えられることから、腎機能障害を有する患者における肝機能障害発現のリスクが両疾患で異ならないのであれば、水痘患者に対しても現行の添付文書に記載されている用法・用量調整を実施することで差し支えないと考える。この点については、専門委員の意見を踏まえた上で判断したい。

（ii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された試験成績の概要>

今般の申請に際し、新たな臨床試験は実施されておらず、有効性・安全性に関する資料としてフィリピンで実施されたVACV臨床試験成績、VACVの国内外の公表論文及び市販後調査成績が提出された。なお、公表論文及び市販後調査成績については、VACVのみならず、本剤の活性本体であるACVに関する資料も併せて提出されている。提出された資料の概要は下記の通りである。

<VACV 海外臨床試験>

1) フィリピンで実施された VACV 臨床試験<参考資料、CTD 5.3.5.2.1>

世界中で唯一VACVとして成人水痘に対する適応を有しているフィリピンにおいて、承認の根拠となった臨床試験成績は以下のとおりである。

項目	内容
目的	成人水痘に対するVACVの有効性及び安全性を検討する
試験の種類	非盲検非対照試験
対象	免疫異常のない16～60歳の成人で、治験開始前24時間以内に皮疹の出現が認められたもの

目標症例数	30 例																						
用法・用量	VACV 1回 1000mg、1日 3回、7日間経口投与																						
評価項目	投与開始日（day1）から投与開始後 5 日目（day5）まで入院にて臨床評価 投与開始後 8 又は 9 日目（day8 又は 9）に外来にて臨床評価 ＜有効性＞ 皮疹数、痂皮化した皮疹数、癒合した皮疹の有無、出血性皮疹の有無、そう痒、 皮疹が最多数に達するまでの時間、完全痂皮化までの時間、皮疹の新生が停止するまでの 時間、解熱までの時間、そう痒の沈静までの時間 ＜安全性＞ 有害事象																						
試験実施施設	Manila Doctors Hospital 他、マニラ市内の施設 施設数は記載無し																						
有効性	＜皮膚症状＞ 最多数の皮疹が投与開始後 2 日目に認められ、翌日より減少。投与開始 3 日目ではまだ 皮疹の新生が認められたが、その割合は前日に比較して有意に低く、皮疹のほとんどは投 与開始後 5 日目までに痂皮化。30 例中 8 例（26.67%）に癒合した皮疹、4 例（13.33%） に出血性の皮疹あり。 ＜体温＞ 投与開始より経時的に回復し、投与開始後 2 日目以降、ベースライン（day0）に比較し て統計学的に有意に減少。 ＜そう痒＞ visual analogue scale を用いて患者自身により評価。投与開始後 2 日目まで増加したが、 その後試験終了時まで急激に減少。 ＜総合評価＞ 本試験は非盲検非対照試験であり、有効性にかかわる各評価項目について厳密に統計学 的評価を行うことは予め計画されていないが、本試験において認められた主要な水痘症状 の改善は、ACV について過去に実施された Wallace らによるプラセボ対照二重盲検比較 試験の成績（5.3.5.1.4/ref 参照）と比較して同様であった。 <table><tr><th>Variable</th><th>Present Study*</th><th colspan="2">Wallace et al Study*</th></tr><tr><td></td><td>VACV</td><td>ACV</td><td>Placebo</td></tr><tr><td>Time to maximum number of lesions</td><td>2 days</td><td>1.5 days</td><td>2.1 days</td></tr><tr><td>Time of new lesion formation</td><td>2 days</td><td>2.7 days</td><td>3.3 days</td></tr><tr><td>Time to 100% crusting</td><td>5 days</td><td>5.6 days</td><td>7.4 days</td></tr></table> *In median values			Variable	Present Study*	Wallace et al Study*			VACV	ACV	Placebo	Time to maximum number of lesions	2 days	1.5 days	2.1 days	Time of new lesion formation	2 days	2.7 days	3.3 days	Time to 100% crusting	5 days	5.6 days	7.4 days
Variable	Present Study*	Wallace et al Study*																					
	VACV	ACV	Placebo																				
Time to maximum number of lesions	2 days	1.5 days	2.1 days																				
Time of new lesion formation	2 days	2.7 days	3.3 days																				
Time to 100% crusting	5 days	5.6 days	7.4 days																				
安全性	30 例中 6 例に因果関係が否定出来ない有害事象が報告された。その内訳は、嘔吐 2 例、 ALT・AST・AL-P 上昇、腸運動低下（Loose bowel movement）、上腹部痛、頭痛各 1 例で あり、いずれも軽度とされ、VACV 投与が中止とされた症例はなかった。臨床検査値に ついて有意な変動はなかった。																						

<製造販売後調査結果>

① VACV 製剤について

国内使用成績調査（実施期間：2000 年 10 月～2004 年 9 月）では安全性解析対象症例として 4,286 例を収集し、このうち 2 例で成人（免疫正常）の水痘に対して VACV が使用されており、いずれも 1 回 1000mg、1 日 3 回、6 日間又は 8 日間投与されていた。有効性の評価は、医師の判断により皮疹発現後の患者の状態を総合的に評価し、「改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の 3 段階 4 項目で判定され、成人水痘の 2 症例はいずれも 3000mg/日が投与され、「改善」であった。また、この 2 例において副作用は認められなかった。

安全性解析対象症例 4,286 例のうち、調査担当医が本剤との関連性を否定していない有害事象（以下、副作用）は 48 例 61 件であり、副作用発現率は 1.12%（48/4,286 例）であった。

副作用の種類別では、報告件数の多い順に「頭痛」6 件、「腹部不快感」又は「胃不快感」6 件、「葉疹」、「蕁麻疹」又は「中毒性皮疹」などの皮膚症状に関する事象 5 件、「悪心」又は「嘔吐」4 件であった。重篤と判断された有害事象は 3 例 3 件（「発熱」2 件、「喘息」1 件）であり、

このうち、重篤な副作用は「発熱」1例1件であった。この症例は、带状疱疹に対し本剤が使用された症例であり、VACV 1000mg、1日3回が投与され、4日後に発熱（体温不明）が認められ、入院した。VACV 製剤の投与は中止され、ACV 及びレボフロキサシンにより、带状疱疹・発熱ともに軽快したことから入院8日後に退院している。調査担当医は VACV 以外にも胆石に伴う胆嚢炎の併発、带状疱疹そのものによる発熱の可能性を考えたとされている。

また、本邦において带状疱疹を効能・効果として承認取得した 2000 年 7 月 3 日以降、20 年 月 日まで（6 年 6 ヶ月間）*に収集された副作用報告のうち、成人の水痘患者における副作用発現症例数は 10 例であった。これらの症例の詳細は下表のとおりである。

No.	副作用	医師重篤	重症度	医師関連性	事象転帰	投与開始日-発現日	発現日-転帰日	一回投与量	一日投与回数	投与日数	性別	年齢	処置	治療有無（内容）
1	麻疹疹	非重篤	軽微	確実	回復	2	2	3g	3回/1日	3	女	3歳		
2	貧血	重篤（入院）	軽微	疑われる	回復	3	2	3g	3回/1日	3	女	2歳	中止	
	血小板数減少	重篤（入院）	軽微	疑われる	回復	3	2							
3	意識レベルの低下	重篤（入院）	非軽微	確実	回復	4	11	3000mg	3回/1日	4	女	7歳	中止	有(点滴による補液)
	腎機能障害	重篤（入院）	非軽微	確実	軽快	4	9							
	嘔吐	非重篤	軽微	確実	軽快	3	12							
4	肝機能異常	重篤（入院）	軽微	否定できない	回復	-1	22	2000mg	2回/1日	1	男	3歳	継続	有(アデラビン 9 号、ソリタ T3)
								3000mg	3回/1日	1				
5	急性腎不全	重篤（入院）		疑われる	回復	3	24	3000mg	3回/1日	2	女	3歳	中止	有(ラシックス、ザンタック、ソリタ T4、ソリタ T3)
	悪心	重篤（入院）		否定できない	回復	2	9							
	嘔吐	重篤（入院）		否定できない	回復	2	9							
6	尿閉	非重篤		疑われる	軽快	2	6	3000mg	3回/1日	4	男	4歳	中止	有(導尿)
7	血小板数減少	重篤（入院）		否定できない	軽快						女	3歳	不明	
8	結節性紅斑	非重篤		疑われる	軽快	2	9	3000mg	3回/1日	6	男	4歳	中止	
	麻疹疹	非重篤		疑われる	軽快	2	9							
9	末梢性浮腫	未記載*		確実	不明			1000mg			女	3歳	不明	有(アレグラ、ゲンタシン)
	色素沈着障害	未記載*		確実	未回復									
	そう痒症	未記載*		確実	不明									
10	尿沈渣異常	非重篤		疑われる	回復	2	3	3g	3回/1日	2	男	2歳	中止	

* 症例 No.4 の「投与開始日-発現日」について、ゾピラックス点滴静注用投与開始 6 日目に VACV 製剤を投与開始しており、ゾピラックス点滴静注用投与 5 日目に副作用が発現したことから、表中の「投与開始日-発現日」が「-1」とされている。

また、海外副作用報告としては、1994 年 12 月 20 日にアイルランドで带状疱疹治療薬として初めて承認されてから 20 年 月 日まで（12 年間）*に、VACV 製剤での成人の水痘患者における副作用発現症例 26 例が申請者に入手されている。これらのうち、添付文書に記載されていない副作用としては、動悸、難聴、耳垢栓塞、潮紅、脱水、伝染性単核症、気管支炎、うつ病、筋痙攣、倦怠感、多汗症、低血圧、尿量減少、しゃっくり、咽喉頭疼痛、脱毛症、水疱、皮膚剥脱、血管炎が報告されているが、いずれも 1 ないしは 2 件の発現であり、VACV との因果関係を明確にすることは困難であったとされている。なお、副作用の転帰が判明している症例のほとんどは

回復又は軽快していたとされている。

② ACV 製剤について

本邦における ACV 製剤の承認の経緯は下記の通りである。

1985 年 4 月	点滴静注用製剤及び眼軟膏承認
1988 年 6 月	ゾビラックス錠 200 承認
1992 年 1 月	带状疱疹の効能追加及びゾビラックス錠 400 承認
1994 年 7 月	顆粒剤承認

これらの製剤の使用成績調査において収集された成人水痘の概要は下記の通りである。

i) ゾビラックス点滴静注用 250 (実施期間: 1985 年 4 月～1991 年 4 月、参考資料、CTD 5.3.6.2)

安全性解析対象症例として 4,447 例が収集された。このうち成人の免疫異常のない水痘として 169 例が収集された。1 日投与量は、平均 675.4mg/日 (最小 250mg/日、最大 1000mg/日) であった。有効性の評価は、医師の判断により患者の状態を総合的に評価し、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の 5 段階 6 項目で判定された。「判定不能」を除く 166 例を有効性解析対象症例とし、「改善」以上を有効例として集計が行われた結果、有効率は 96.4% (160/166 例) であった。なお、有効以外の 6 例の内訳は、「やや改善」5 例、「不変」1 例であり、「悪化」の症例はなかった。成人水痘に使用された 169 例での副作用の発現率は 6.5% (11/169 例) であり、主な副作用は、肝機能障害、GOT 上昇、GPT 上昇などの肝機能に関する副作用であり副作用発現症例中 54.6% (6/11 例) を占めていた。

ii) ゾビラックス顆粒 40% (実施期間: 1994 年 9 月～1997 年 8 月、参考資料、CTD 5.3.6.3)

安全性解析対象症例として 4,987 例が収集された。このうち成人水痘に対して 18 例が使用されており、平均 1 日投与量は、平均 7065mg/日 (最小 3500mg/日、最大 10000mg/日) であった。有効性の評価は、医師の判断により皮疹発現後の患者の状態を総合的に評価し、「改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の 3 段階 4 項目で判定された。「判定不能」症例 1 例を除く 17 例が有効性解析対象症例とされ、「改善」を有効例として集計が行われた結果、有効率は 100.0% (17/17 例) であった。成人水痘に対して使用された 18 例での副作用発現率は 5.6% (1/18 例) であり、GOT 上昇、GPT 上昇、LDH 上昇がみられた 1 例であった。

iii) ゾビラックス錠 200・400 (実施期間: 単純疱疹; 1988 年 6 月～1994 年 6 月、带状疱疹; 1992 年 1 月から 1996 年 1 月、参考資料、CTD 5.3.6.4、5.3.6.5)

単純疱疹、带状疱疹の各々について安全性解析対象症例として 8,739 例、3,463 例の合計 12,202 例が収集され、このうち成人水痘に対して 17 例が収集された。単純疱疹使用成績調査における収集症例の平均 1 日投与量は、全例が 1000mg/日であり、带状疱疹使用成績調査においては 4000mg/日が 8 例、2000mg/日が 1 例であった。有効性の評価は、医師の判断により皮疹発現後の患者の状態を総合的に評価し、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の 5 段階 6 項目で判定された。全例が有効性解析対象症例とされ、「改善」以上を有効例として集計が行われた結果、有効率は 88.2% (15/17 例) であった。なお、有効以外の 2 例の内訳は、「やや改善」と判定された症例であった。これら 17 症例において副作用はなかった。