

国内副作用報告において、発売以降 20 年 月 日まで（21 年 10 ヶ月）*に収集されたゾビラックス全身投与製剤による副作用のうち、成人の水痘患者における副作用発現症例数は、24 例（錠剤：4 例、顆粒：3 例、点滴静注：19 例（錠剤、顆粒併用例各 1 例を含む））であった。これらのうち、添付文書の副作用の項に記載がないリンパ球形態異常、心不全、着色尿、背部痛、前期破水、先天異常については、1 件ずつの発現であり、ACV との関連を明確にすることは困難であったとされている。

また、海外副作用報告としては、本邦での VACV 製剤承認取得以降 20 年 月 日まで（5 年 7 ヶ月）*に、成人水痘患者における ACV 全身投与製剤の副作用発現症例 15 例（錠剤：9 例、点滴静注：6 例）が申請者に入手されている。これらのうち、添付文書に記載のない副作用としては、末梢性ニューロパシー、多発ニューロパシー、低体温、敗血症、膿疱性皮疹、腎臓痛、多尿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、ACV 製剤との関連を明確にすることは困難であったとされている。

<ACV 海外文献>

- 1) Wallace MR, Bowler WA, Murray NB et al. <Ann Intern Med 1992;117:358-363. 参考資料、CTD 5.3.5.1.1>

項目	内容
目的	成人水痘に対する ACV 経口製剤の有効性と成人水痘の自然経過を検討
試験の種類	プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験
対象	米国海軍の現役兵士の水痘患者 148 例（皮疹発現から 72 時間以内）を対象とし、皮疹発現後 24 時間以内の患者とそれ以降の層に別け、各々の層をさらに ACV 群とプラセボ群に無作為に割り付け比較した
症例数	148 例（74 例：ACV 群、他の 74 例：プラセボ群）：エントリーした 206 例のうち、皮疹発現から 72 時間以上経過していた患者、同意拒否、妊娠中、ワクチン接種などの 58 例を除外
用法・用量	ACV 経口製剤 1 回 800mg 1 日 5 回、7 日間経口投与
評価項目	<有効性> 皮疹数の推移：胸部と背部の"pox box (25×25cm のエリア)"内の皮疹数を毎日計測し、丘疹、水疱、痂皮、治癒の割合を 10%単位で測定 <安全性> 有害事象 臨床検査：day 1、4 及び 7 に以下の検査を実施（ただし、day 4 は肝機能検査のみ） 白血球数、ヘマトクリット、血小板数、ALT、AST、ビリルビン、ALP、尿素窒素、クレアチニン
試験実施期間	1989 年 2 月 15 日～1990 年 3 月 15 日
試験実施施設	米国（サンディエゴ）1 施設
有効性	<皮疹> 皮疹数が最大になるまでの時間 プラセボ群：2.1 日、早期治療開始群：1.5 日（p=0.002） 皮疹の新生が認められる時間 プラセボ群：3.3 日、早期治療開始群：2.7 日（p=0.03） 皮疹の治癒が始まるまでの時間 プラセボ群：3.3 日、早期治療開始群：2.6 日（p<0.001） 100%痂皮化するまでの時間 プラセボ群：7.4 日、早期治療開始群：5.6 日（p=0.001） 最大の皮疹数 プラセボ群：500、早期治療開始群：268（p=0.04）

	有熱期間 プラセボ群：2.74 日、早期治療開始群：2.24 日 (p=0.002) *いずれの項目においても、投与開始が 25～72 時間と遅かった群では臨床経過に影響を与えなかった。
安全性	有害事象：ACV 投与群で投与 4 日目麻疹発現 1 例。一過性の嘔気 1 例。 臨床検査値異常：肝機能検査値異常は、ACV 投与群とプラセボ投与群で頻度、重症度及び期間に差はなし。

2) Andreoni M, Canfarini M, Grint PCA et al. <Eur Rev Med Pharmacol Sci 1992;14:63-69. 参考資料、CTD 5.3.5.1.2>

項目	内容
目的	免疫正常の成人の水痘患者に対する ACV 経口製剤の有効性及び安全性の検討
試験の種類	プラセボ対照無作為化二重盲検試験
対象	水痘の前駆症状発現から 72 時間以内でかつ皮疹発現から 48 時間以内の免疫正常の若年 (18～25 歳) 男性成人水痘患者 100 例を対象とした。患者は最低 6 日間入院し、それぞれ ACV 群とプラセボ群に無作為に割り付けられた。
症例数	100 例 (50 例：ACV 群、50 例：プラセボ群)
用法・用量	ACV 経口製剤 1 回 800mg 1 日 5 回、5 日間経口投与
評価項目	<有効性> 皮疹数の推移：胴体中心部 (20×20cm のエリア) 内の皮疹数を毎日計測し、皮疹と水疱の形成を観察
試験実施期間	1983 年 2 月～5 月
試験実施施設	イタリア (ローマ) 1 施設
有効性	ACV 投与群は痒みの持続期間がプラセボ群に比較して短かった (p<0.05) が、皮疹全般に対しては明らかな影響が認められなかった。
安全性	有害事象：ACV の治療は良好で副作用はなし。 臨床検査値異常：ACV 投与群とプラセボ群で差はなし。

3) Balfour HH, Rotbart HA, Feldman S et al. <J Pediatrics 1992;120:627-633. 参考資料、CTD 5.3.5.1.3>

項目	内容
目的	成人水痘に対する ACV 経口製剤の有効性を検討し、若年成人と小児の重症度を比較する
試験の種類	プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験
対象	免疫正常の若年成人 (13～18 歳) の水痘患者 62 例 (皮疹発現から 24 時間以内)
症例数/群構成	62 例：エントリーした 68 例のうち、noncompliance with study medication、day 28 の血清学的試験を受けなかった、seroconversion が認められなかったなどの 6 例を除外 ACV 群 (31 例) とプラセボ群 (31 例) に無作為に割り付け
用法・用量	ACV 経口製剤 1 回 800mg 1 日 4 回、5 日間経口投与
評価項目	<有効性> 皮疹数：全身及び胸部"chest box"内の皮疹数を、組入れ後 4 日間毎日計測し、皮疹の新生がある場合には day5 まで計測。Day 28 に残りの病変を計測。新しい病変の数を計測するとともに、皮疹のステージ (丘疹、水泡、痂皮、治癒の割合) を評価。 その他：最大皮疹数、最大皮疹数にいたるまでの期間、最大皮疹数が 5%減少するのに要する日数、Constitutional illness score (食欲、倦怠感のスコア (0：症状なし、1：軽度、2：中等度、3：重度) と、体温のスコア (0：<37.8、1：37.8～38.3、2：38.4～39.4、3：≥39.5) の合計) を評価 <安全性> 有害事象 臨床検査：Day 0 及び 4 に以下の検査を実施 (day 4 の測定値が異常だった場合、day 28 に再検査を実施) ヘモグロビン、白血球数、血小板数、尿素窒素、クレアチニン、AST
試験実施期間	1988 年 11 月～1989 年 6 月

試験実施施設	米国 施設数は記載無し
有効性	<皮膚症状> 全身の皮疹新生停止までの時間 プラセボ群：3.2 日、ACV 群：2.7 日 ($p<0.001$) 皮疹数が最大になるまでの日数 プラセボ群：3.5 日、ACV 群：1.9 日 ($p=0.020$) 28 日目の癢痕数 プラセボ群：92.7、ACV 群：22.7 ($p=0.018$) <発熱患者の推移> 37.8℃を超える発熱患者数の推移では、3 日目に ACV 群で有意な減少が見られ ($p=0.006$)、全体の推移において有熱期間が短縮 ($p=0.045$)。また、アセトアミノフェンの利用率も 2 日目 ($p=0.03$)、3 日目 ($p=0.02$)、4 日目 ($p=0.006$) に ACV 群で有意に低下。 <小児との比較> 同施設で同時に実施された小児の試験 [Dunkle LM, Arvin AM, Whitley RJ et al. The New England Journal of Medicine. 1991;325:1539-44] と結果を比較。プラセボ投与を受けた患者において、最大皮疹数 (若年成人：421、小児：347、$p=0.003$) 及び皮疹数が最大になるまでの日数 (若年成人：3.5 日、小児：2.5 日、$p<0.001$) などにおいて、統計的に有意な差あり。
安全性	有害事象：AE の発現率とその質はプラセボ群と同等であった。 臨床検査値異常：白血球減少症：2 例 (ACV 投与群、プラセボ投与群、各々 1 例)。 血小板減少症：5 例 (ACV 投与群：1 例、プラセボ投与群：4 例)。 AST 上昇：16 例 (ACV 投与群：7 例、プラセボ投与群：9 例、うちプラセボ群 1 例で 75 日目未回復 (659IU/L))

4) Balfour HH, Edelman CK, Anderson RS et al. <Pediatr Infect Dis J 2001;20:919-926. 参考資料、CTD 5.3.5.1.4>

項目	内容
目的	水痘に対する ACV 経口製剤の治療開始時期及び投与期間を検討すると同時に耐性ウイルスへの影響を検討する
試験の種類	プラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験
対象	皮疹発現から 48 時間以内の免疫正常の水痘患者
症例数と群構成	計 177 例 (小児 53 例、青年 27 例、成人 97 例) ・年齢層毎に、皮疹発現から 24 時間以内の患者を Group A、24～48 時間の患者を Group B とした。 ・Group A はさらに 7 日間投与 (Group A1) と 5 日間投与 (Group A2：7 日のうち最後の 2 日間をプラセボ) の 2 群に分けた。 ・Group B は 5 日間投与とし、さらに Group B1 (7 日のうち最後の 2 日間をプラセボ) と Group B2 (初日と 7 日目をプラセボ) の 2 群に分けた。
用法・用量	ACV20mg/kg (1 回最高用量 800mg) を 1 日 4 回
評価項目	・皮疹数の推移：8 日目までの毎日と 30 日目及び 90 日目に顔面と chest box の 2 カ所について皮疹数を計測し、皮疹の新生、皮疹数及び皮疹のステージ (丘疹、水疱、痂皮、治癒の割合を 10%単位で測定) により評価 ・その他：体温、掻痒感 ・ACV に対する VZV ウイルスの感受性：投与開始前と少なくとも 3 日目までウイルス放出が持続した患者からの検体を使用
試験期間	記載無し
試験実施施設	Park Nicollet Clinic など米国 3 施設
有効性	Group A1 (7 日間投与) と A2 (5 日間投与) の比較では、どの年齢層においても差はなし。よって、以下、Group A として評価。 <治療開始時期の影響> 最大の皮疹数においては小児と青年の層で治療開始時期が早いほうが治療への反応も早くみられる傾向が認められたが、成人ではその傾向はみられなかった。 皮疹数が最大になるまでの期間、皮疹の新生が止まるまでの時間、50%治癒までの時間、解熱までの時間、かゆみがなくなるまでの時間) においては、いずれの年齢層においても治療開始時期が早いほうが治療への反応も早い傾向。 ・治療中のウイルス放出量 (viral shedding) は Group A が Group B1 に比して有意に抑制されたものの ($p=0.02$)、Group A と Group B2 では差なし

	・ 治療開始前と治療中における VZV ウイルスの ACV に対する感受性は保持
安全性	AE が 10/177 (5.6%) に出現。いずれも軽度又は中等度 (小児 1 例、青年 4 例、成人 5 例) 嘔気・嘔吐 4 例、tingling 2 例、その他 4 事象が各 1 例 AST: 登録時又は投与 8 日目に 33/177 (18.6%) で AST>60U/L、30 日目に再検査できた 10 例で AST 値減少、1 例のみ>60U/L で未回復。AST の変動に年齢あるいは投与群間での差はなし。 白血球: 登録時の 31 例 (17.5%) で白血球数<3.0×10⁹/L、8 日目に 1 例で<3.0×10⁹/L。 血小板: 登録時の 39 例 (22%) で血小板数<150×10⁹/L、8 日目に 9 例で異常値。 血清クレアチニン: 登録時の 14 例 (7.9%) で血清クレアチニンの軽度な上昇、8 日目に 3 例で異常値、いずれも医学的に問題なし (最高値: クレアチニン 1.5mg/dL)。

4) その他

その他、以下の論文が提出された。

- ① Feder HM. <Arch Intern Med 1990;150:2061-2065. 参考資料、CTD 5.3.5.1.5>
- ② Choo DCA, Chew SK, Tan EH et al.<Ann Acad Med Singapore 1995;24:316-321. 参考資料、CTD 5.3.5.1.6>

<ACV 国内成績>

下記の論文が提出された。

辻岡馨<新薬と臨床. 1997;46:581-584. 参考資料、CTD 5.3.5.4.1.>

<機構における審査の概要>

機構は、ACV を活性本体とする本剤の成人水痘に対する安全性・有効性について、主に下記の観点から審査を行った。

(1) 医療上の必要性について

Mandell, Douglas, and Benett's Principles and Practice of Infectious Disease 6th ed. (Elsevier Churchill Livingstone, 2005) に、①背景因子のない (normal) 小児、思春期、成人の水痘に対する ACV 経口剤投与は、皮疹形成期間を約 1 日間まで短縮、総皮疹数を約 25%減少し、1/3 の患者における体質上の症状 (constitutional symptom) を減少させること、②The American Academy of Pediatrics が思春期以降の成人はハイリスクの小児 (未熟児 (premature)、気管支肺異形成症等) と同様に発症から 24 時間以内に抗ウイルス薬による治療を開始することを提言していること、③VACV は ACV のバイオアベイラビリティを約 60%に向上させた薬剤であり、ACV と同等以上の皮膚症状の改善が認められること、④VACV は 1 回 1000mg、1 日 3 回を 7~10 日間投与されており、忍容性に問題はないことが記載されている。また、感染症発生動向調査週報 (国立感染症研究所、2001 年第 24 週 http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k01_g2/k01_24.html) には、水痘罹患患者は、小児が多く、そのほとんどが 9 歳以下であり、成人は少ないものの、成人では、皮膚の二次性細菌感染、脱水、肺炎、脳炎、髄膜炎などの合併症の危険性が高まり、1~14 歳の子どもの死亡率は 10 万あたり約 1 例であるが、15~19 歳では 2.7 例、30~49 歳では 25.2 例と上昇すると記載されている。

以上より、機構は、罹患患者数は少ないものの、合併症発現のリスク及びそれに起因する死亡率から、成人水痘治療における本剤の必要性は高いと判断した。

(2) 有効性について

機構は、下記の点から、本剤の成人水痘に対する有効性については、VACV 製剤と ACV 製剤（注射液及び経口剤）との曝露量の関係を中心に審査を行った。また、参考として公表されている臨床試験成績について以下の検討を行った。

- ・ VACV の活性本体は ACV であること
- ・ ACV 点滴静注剤については国内外において「免疫機能の低下した患者に発症した水痘」の効能・効果を有すること（用法・用量：5mg/kg、1 日 3 回）
- ・ ACV 経口剤については海外において成人に対する水痘の適応を有していること（用法・用量：800mg、1 日 4 回、5 日間）
- ・ ACV の薬効と最も相関する薬物動態パラメータは AUC とされており、VACV 投与時の AUC が ACV 注射液投与時の AUC と同等以上であれば、有効性が示唆されること

VACV 製剤については、薬効と最も相関するパラメータが AUC であることが特定されている（4.（i）（1）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の項、参照）。本剤 1000mg、1 日 3 回投与時の AUC_{24hr} は $57.80\mu g \cdot hr/mL$ であり、海外で成人水痘に対する効能・効果を有する ACV 経口剤の AUC（ゾビラックス錠の AUC_{24hr} ： $37.07\mu g \cdot hr/mL$ ）を下回らないことから、ACV 経口剤の効果を下回らないと機構は考える。

機構は、これらのデータより、VACV の水痘に対する有効性について以下の通り考える。

抗ウイルス薬においては、抗細菌薬と異なり、薬効と最も相関する薬物動態パラメータに関する情報が限られているが、VACV の活性本体である ACV については AUC が薬効と最も相関するパラメータとして特定されていること、VACV 1000mg、1 日 3 回投与時の AUC は ACV 経口剤 800mg を 1 日 5 回投与時の AUC を下回らないこと、提出された海外公表論文からもプラセボ投与に比し、ACV 投与時に優れた皮疹症状の改善等が認められていることから、VACV の成人水痘に対する有効性は確認できたと判断する。なお、ACV の臨床試験で有効性が確認されなかった報告が 1 報、報告されているが、その理由としては水痘が軽症であり、かつ、発症から 24 時間以上経過した後に ACV が投与開始されたことが挙げられている。これらの要因が VACV の有効性評価に影響を与える可能性は否定できないものの、成人では治療開始までの時間は治療効果に影響しない（Balfour HH et al. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:919-926.（CTD 5.3.5.1.4））との報告もあることから、これらの報告が VACV 製剤の有効性を否定するものではないと機構は判断する。以上の点については、専門委員の意見も踏まえた上で判断したい。

（3）安全性について

機構は、VACV の安全性について以下の通り考える。VACV 1000mg、1 日 3 回投与は、既承認効能・効果である帯状疱疹に対する用法・用量と同じである。成人水痘に対する投与期間については、文献報告等において 7 日間程度とされており、帯状疱疹に対する投与期間を上回るものではない。併用が想定される薬剤についても、両疾患で大きく異なるものではないと考えられる。よって、水痘と帯状疱疹患者において、VACV の安全性が大きく異なる可能性は低く、安全性について大きな問題はないと考える。しかしながら、水痘患者では、帯状疱疹患者に比して発熱など全身状態が悪く脱水状態にある患者も想定されることから、腎機能障害発現のリスクが増大する可能性があり、情報提供が必要であると考え。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。

(4) 用法・用量について

①海外において水痘の適応を有している ACV 経口剤の曝露量を上回ること、②症例数は限られているものの成人水痘への使用経験において安全性上の問題は示唆されていないこと、及び、③病態は異なるものの同じ VZV 感染症である帯状疱疹への 1000mg、1 日 3 回にて安全性上の問題は特段示唆されていないこと、④海外（フィリピン）における承認用法・用量であることから、成人水痘に対する用法・用量を 1000mg、1 日 3 回とすることは適切であると機構は判断した。

また、投与期間については、提出された公表論文では 5～7 日間が使用されており、Mandell では 7～10 日間の投与がなされていた（（ii）有効性及び安全性試験成績の概要＜機構における審査の概要＞（1）医療上の必要性の項、参照）とされている。投与期間を規定する必要性については、専門委員の意見も踏まえた上で判断したい。

また、機構は、以下の観点から、バルトレックス錠 500 の申請内容に小児の用法・用量を追加することについて検討するよう申請者に求めた。

現在、バルトレックス顆粒 50%は水痘適応症を有しており、その用法・用量は、「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。」とされている。よって、体重 40kg 以上の小児においては、VACV として 1 回 1000mg を服用することとなる。バルトレックス顆粒 50%とバルトレックス錠 500 は生物学的同等性が確認されていることから、錠剤が大きい等服用性に問題がないのであれば、体重 40kg 以上の小児については、いずれの剤型も選択できるようすべきである。

申請者は、以下の通り説明した。小児ウイルス感染症を専門とする複数の医師の意見を聴取した結果、①比較的高年齢の小児においては、錠剤のニーズがあること、②長径 18.5mm、短径 7.3mm と比較的大きい錠剤であるが、比較的高年齢の小児では服用可能であることが確認された。

また、バルトレックス錠 500 及びバルトレックス顆粒 50%の使用成績調査の結果からも、①錠剤における小児の使用経験（6～14 歳）が確認されており、集積された両剤型の調査結果からは、10 歳以上の小児においては、顆粒よりも錠剤が使用されていると考えられる。よって、今回の申請用法・用量を下記の通り変更したい。

【変更前】

単純疱疹：（略）

帯状疱疹：（略）

性器ヘルペスの再発抑制：（略）

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。

【変更後】

単純疱疹：（略）

帯状疱疹：（略）

性器ヘルペスの再発抑制：（略）

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。

機構は、錠剤の使用例として集積された症例については、粉碎等、調剤上の工夫がなされた可能性は否定できないものの、両剤型間では生物学的同等性が確認されており、服用性に問題がな

ければ患者毎に適切と思われる剤型を選択出来るようにすることが望ましいと考えたことから、申請者に錠剤に体重 40kg 以上の小児の用法・用量を追加することを指示した。

申請者は、これを了承した。

(5) 効能・効果について

今般申請された効能・効果は、水痘である。本邦における ACV 注射剤の成人水痘に関する効能・効果は、免疫機能低下の背景因子を有する成人水痘とされている。しかしながら、①海外における ACV 経口剤の投与対象についても背景因子の限定等はないこと、②免疫正常水痘患者の皮膚症状の改善等には経口製剤の投与が推奨されている（Mandel, Douglas, and Benett's Principles and Practice of Infectious Disease 6th ed.）。よって、VACV の投与対象については、ACV 注射剤のように免疫機能低下の背景因子を有する水痘患者に限定する必要はないと考える。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。

(6) 製造販売後調査について

成人水痘に対する VACV の使用経験は限られていることから、安全性・有効性に関する情報収集を継続することは必要であると考え。しかしながら、その罹患患者数は著しく少ないこと、また、VACV は他の効能・効果を有しており、その使用の大部分が成人水痘以外の使用と考えられることから、その具体的な実施方法については、専門委員の意見も踏まえた上で判断したい。

Ⅲ. 総合評価

以上のような審査の結果、提出された資料及び成書の記載から、VACV の成人水痘に対する有効性・安全性は確認できたと機構は判断する。

なお、①腎機能障害を有する患者への用法・用量調整の目安、②投与対象を免疫機能低下の背景因子を有する水痘患者に限定しない点、③安全性（腎機能障害発現リスクが増大する可能性に対する注意喚起等）、④製造販売後調査の内容については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

審査報告（２）

平成 19 年 8 月 16 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

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。なお、本専門協議の専門委員からは、本品について、「平成 19 年 5 月 8 日付け」「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

（1）有効性について

機構は、①海外においては、ACV 経口剤が成人水痘の効能・効果を有していること、②VACV 1000mg を 1 日 3 回投与時の ACV 曝露量は ACV 経口剤 800mg を 1 日 5 回投与時の曝露量を下回らないこと等から、VACV の成人水痘に対する有効性は確認できたとする機構の判断は、専門委員により支持された。また、ACV の臨床試験で有効性が確認されなかった 1 報告については、詳細が不明であるものの VACV の成人水痘に対する有効性を否定するものではないとする機構の判断についても、専門委員により支持された。

（2）安全性について

機構は、VACV の成人水痘患者に対する用法・用量、投与期間等は、带状疱疹患者に対する用法・用量と同様であることから、その安全性が大きく異なる可能性は低いと考える。しかしながら、水痘患者では、带状疱疹患者に比して発熱など全身状態が悪く脱水状態にある患者も想定されることから、腎機能障害発現のリスクが増大する可能性について、専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員より以下の意見が述べられた。水痘患者では、带状疱疹患者に比し全身状態が悪いことも多い。脱水状態を来した場合には尿の濃縮に伴い、ACV が析出し易くなる可能性も否定はできないことから、脱水を来たさぬように注意することが望ましい。また、そのリスクは、発疹や発熱のピーク時に最も高くなることが推測される。よって、発症早期に投与を開始し、重症化を防止することが重要である。

機構は、これらの専門委員の意見や海外添付文書を踏まえ、①The American Academy of Pediatrics においても投与が推奨されている発疹発現後 24 時間以内に VACV の投与を開始する旨、及び②脱水を来たさぬよう注意する旨を添付文書に記載するよう申請者に指示した。

申請者は、これを了解した。

(3) 投与期間について

成人水痘に対し、提出された公表論文では5～7日間、Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseaseでは7～10日間のVACV投与がなされたとされている。機構は、根拠に基づいて推奨できる投与期間が見いだせないこと、投与期間を明記しなくとも漫然と長期にわたり投与される可能性は低いと考えられることからVACVの投与期間を規定する必要性について、専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員からは以下の通り述べられた。水痘の場合、症状が遷延化することはほとんど無いことから漫然と長期間の投与がなされる可能性は低い。また、成書、公表論文などにおけるVACV投与期間は各々異なっており、根拠に基づく設定が困難であることも理解し得る。しかしながら、帯状疱疹などVACVが有する他の効能・効果については、各々投与期間が記載されていることから、水痘についても記載すべきである。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、ACV注射剤のように投与期間を限定するのではなく、VACVによる治療効果を評価し、投与継続の要否を判断する目安としてVACV顆粒(小児水痘)、海外ACV及びVACV経口剤同様、「本剤を5～7日間使用し、改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、他の治療に切り替えること」の旨を記載するよう申請者に指示をした。

申請者は、これを了承した。

(4) 効能・効果について

本邦におけるACV注射剤の成人水痘に関する効能・効果は、免疫機能低下の背景因子を有する患者に限定されている。機構は、①海外におけるACV経口剤の投与対象についても背景因子の限定等はないこと、②免疫正常水痘患者の皮膚症状の改善等には経口製剤の投与が推奨されている(Mandell, Douglas, and Benett's Principles and Practice of Infectious Disease 6th ed.)ことから、VACVの投与対象については、ACV注射剤のように免疫機能低下の背景因子を有する水痘患者に限定する必要はないと考えており、この機構の見解は専門委員により支持された。

(5) 腎機能障害患者における用法・用量の調節の目安について

現在、確認されている腎機能障害を有する患者における用法・用量の調節方法は、帯状疱疹患者において得られたデータに基づいて設定されたものである。腎機能障害時には、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、水痘患者と帯状疱疹患者の間で、肝機能障害発現のリスクが異ならないのであれば、同じ用法・用量調整方法を用いることで差し支えないと機構は考えている。そこで、専門委員に水痘患者と帯状疱疹患者の間で、肝機能障害発現のリスクの異同について尋ねたところ、両疾患の患者間で肝機能障害発現のリスクは異ならないと考えられるとの意見が述べられた。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、水痘患者に対しても腎機能障害を有する場合には、帯状疱疹患者と同様の用法・用量調節を行うことで差し支えないと判断した。

(6) 製造販売後調査等について

機構は、成人水痘に対する VACV の使用経験は限られていることから、安全性・有効性に関する情報収集を継続することは必要であると考えている。しかしながら、その罹患患者数は少ないこと、また、VACV は他の効能・効果を有しており、その使用の大部分が成人水痘以外の使用と考えられることから、調査実施の可能性について専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員は、成人水痘はその症例数が少ないことから、予め医療機関と契約し症例収集を行うことは困難であるものの、何らかの方法により情報を収集することは必須であると述べた。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、承認取得後早期に成人水痘を対象とした製造販売後調査の実施を検討するよう申請者に求めた。

申請者は、これを了承した。

(7) その他

審査報告 (1) 作成時に、申請者に照会中であった下記の点について、申請者より回答が提出され、機構は以下のような審査を行った。

機構は、審査報告 (1) 「(i) (1) 臨床薬理における概括評価<機構における審査の概略>」において、企業中核データシート (CCDS) における VACV の用法・用量の調節後に予測される AUC_{24hr} の最大値が $128\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ($CL_{cr}=15\text{mL/min}$) となった経緯を安全性の観点から説明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。

外国人データを利用して、VACV 1000mg 投与時の ACV の CL_{tot}/F と CL_{cr} との関係式 ($CL_{tot}/F=91.5+5.92\times CL_{cr}$) から様々な CL_{cr} における CL_{tot}/F を算出し、 AUC_{24hr} を推定した結果を以下に示す。

各 CL_{cr} 値における VACV の投与量と ACV の AUC_{24hr} の推定値

CL_{cr} (mL/min)	CL_{tot}/F (mL/min)	ACV の AUC_{24hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)		
		1000mg 1 日 3 回	1000mg 1 日 2 回	1000mg 1 日 1 回
0	91	379	253	126
10	151	230	154	77
15	180	192	128	64
30	269	129	86	43
50	387	90	60	30
80	565	61	41	20
110	743	47	31	16

* : 相関式 $CL_{tot}/F=91.5+5.92\times CL_{cr}$ より算出

この結果を基に、腎機能の程度に応じて AUC_{24hr} が極端に大きくなるような血漿中 ACV 濃度を維持するための用量調節の目安 (CL_{cr} 30<の場合 : VACV 1000mg 1 日 3 回、 CL_{cr} 15~30 の場合 : VACV 1000mg 1 日 2 回、 CL_{cr} 15>の場合 : VACV 1000mg 1 日 1 回) が CCDS に設定された。調節を行った場合に予測される AUC_{24hr} の最大値は $128\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ($CL_{cr}=15\text{mL/min}$) となった。带状疱疹患者を対象とした臨床試験 (P66/H73-005、P66/H73-006) においては、腎機能レベルが広範囲 ($CL_{cr}=10\sim149\text{mL/min}$) に分布していたにもかかわらず、VACV 1000mg 1 日 3 回投与の用法・用量の調節は実施されておらず (推定 $AUC_{24hr}=39.4\sim227\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)、また、その安全性は ACV 800mg 1 日 5 回投与時 (推定 $AUC_{24hr}=19.4\sim117\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) と同様であり臨床的に問題となる有害事象は認められていない。よって、 $AUC_{24hr}=128\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ は VACV を投

与される腎機能障害患者の安全性を担保し得る基準と考える。

機構は、用法・用量の調節においては、有効性が担保される曝露量の維持を念頭に安全性上問題があると考えられる AUC_{24hr} の閾値を設定し、これを基に調節すべきであったと考える。しかしながら、現在の調節方法でも腎機能障害患者において、有効性・安全性上大きな問題はないという臨床成績が得られていることから現行の用法・用量調節方法で差し支えないと考える。

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、成人水痘に対する VACV のデータは限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考ええる。

また、バルトレックス錠 500 については、体重 40kg 以上の小児に対する用法・用量を取得することから、バルトレックス顆粒 50% の再審査期間の残余期間を付帯することが適切であると判断する。

[効能・効果] ①単純疱疹、帯状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制、水痘

②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。

(下線部が今回の申請箇所)