

審査報告書

平成 26 年 10 月 14 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]	バラシクロビル塩酸塩
[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 25 年 11 月 8 日
[剤形・含量]	①1 錠中にバラシクロビル塩酸塩 556mg（バラシクロビルとして 500mg）を含有する錠剤 ②1g 中にバラシクロビル塩酸塩 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）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 26 年 10 月 14 日

[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] バラシクロビル塩酸塩

[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 25 年 11 月 8 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本申請において追加される効能・効果及び用法・用量での有効性は期待でき、安全性は既知の安全性プロファイルと同様であることから許容可能と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 単純疱疹

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制

帯状疱疹

水痘

性器ヘルペスの再発抑制

(下線部追加)

[用法・用量] ①バルトレックス錠 500

[成人]

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。

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制：

通常、成人にはバラシクロビルとして 1 回 500mg を 1 日 2 回造血幹細胞移植施行 7 日前より施行後 35 日まで経口投与する。

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、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 感染症の患者（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。

[小児]

単純疱疹：

通常、体重 40kg 以上の小児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。

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制：
通常、体重 40kg 以上の小児にはバラシクロビルとして 1 回 500mg を 1 日 2 回造血
幹細胞移植施行 7 日前より施行後 35 日まで経口投与する。

带状疱疹：

通常、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。

水痘：

通常、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。

性器ヘルペスの再発抑制：

通常、体重 40kg 以上の小児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 感染症の患者（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。

②バルトレックス顆粒 50%

[成人]

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。

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制：

通常、成人にはバラシクロビルとして 1 回 500mg を 1 日 2 回造血幹細胞移植施行 7
日前より施行後 35 日まで経口投与する。

带状疱疹：

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、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 感染症の患者（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。

[小児]

単純疱疹：

通常、体重 10kg 未満の小児には体重 1kg 当たりバラシクロビルとして 1 回 25mg を
1 日 3 回、体重 10kg 以上の小児には体重 1kg 当たりバラシクロビルとして 1 回
25mg を 1 日 2 回経口投与する。ただし、1 回最高用量は 500mg とする。

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制：

通常、体重 10kg 未満の小児には体重 1kg 当たりバラシクロビルとして 1 回 25mg を
1 日 3 回、体重 10kg 以上の小児には体重 1kg 当たりバラシクロビルとして 1 回
25mg を 1 日 2 回造血幹細胞移植施行 7 日前より施行後 35 日まで経口投与する。た
だし、1 回最高用量は 500mg とする。

带状疱疹：

通常、小児には体重 1kg 当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。

水痘：

通常、小児には体重 1kg 当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。

性器ヘルペスの再発抑制：

通常、体重 40kg 以上の小児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 感染症の患者（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。

（下線部追加・変更）

審査報告 (1)

平成 26 年 9 月 1 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] バラシクロビル塩酸塩

[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 25 年 11 月 8 日

[剤形・含量] ①1 錠中にバラシクロビル塩酸塩 556mg (バラシクロビルとして 500mg) を含有する錠剤

②1g 中にバラシクロビル塩酸塩 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] [成人]
単純疱疹
造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症 (単純疱疹) の発症抑制
带状疱疹
水痘
性器ヘルペスの再発抑制

[小児]
単純疱疹
造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症 (単純疱疹) の発症抑制
带状疱疹
水痘
性器ヘルペスの再発抑制

(下線部追加)

[申請時用法・用量] ①バルトレックス錠 500

[成人]
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。
造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症 (単純疱疹) の発症抑制：
通常、成人にはバラシクロビルとして 1 回 500mg を 1 日 2 回造血幹細胞移植施行 7 日前より施行後 35 日まで経口投与する。
带状疱疹：
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、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 感染症の患者~~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。

[小児]

単純疱疹：

通常、体重 40kg 以上の小児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。

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制：

通常、体重 40kg 以上の小児にはバラシクロビルとして 1 回 500mg を 1 日 2 回造血幹細胞移植施行 7 日前より施行後 35 日まで経口投与する。

帯状疱疹：

通常、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。

水痘：

通常、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。

性器ヘルペスの再発抑制：

通常、体重 40kg 以上の小児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 感染症の患者（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。

②バルトレックス顆粒 50%

[成人]

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。

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制：

通常、成人にはバラシクロビルとして 1 回 500mg を 1 日 2 回造血幹細胞移植施行 7 日前より施行後 35 日まで経口投与する。

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、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 感染症の患者成人（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。

[小児]

単純疱疹：

通常、小児には体重 1kg 当たりバラシクロビルとして 1 回 25mg を 1 日 2 回経口投与する。ただし、1 回最高用量は 500mg とする。

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制：

通常、小児には体重 1kg 当たりバラシクロビルとして 1 回 25mg を 1 日 2 回造血幹細胞移植施行 7 日前より施行後 35 日まで経口投与する。ただし、1 回最高用量は 500mg とする。

带状疱疹：

通常、小児には体重 1kg 当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。

水痘：

通常、小児には体重 1kg 当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。

性器ヘルペスの再発抑制：

通常、体重 40kg 以上の小児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 感染症の患者（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。

（下線部追加・取り消し線部削除）

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能・新用量に係るものであり、申請効能・効果に関する効力を裏付ける試験は過去の審査時に提出済である。その他、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

バラシクロビル塩酸塩（以下、「VACV」）は、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り、アシクロビル（以下、「ACV」）¹⁾ の経口吸収性を改善したプロドラッグ（L-バリンエステル体）である。消化管より吸収された VACV は速やかに加水分解され、活性代謝物である ACV として、単純ヘルペスウイルス（以下、「HSV」）及び水痘・带状疱疹ウイルス（以下、「VZV」）に対して抗ウイルス作用を示す。本邦においては、成人に対し、「带状疱疹」を効能・効果として、「バルトレックス錠 500」が 2000 年 7 月、「バルトレックス顆粒 500」²⁾ が 2001 年 7 月にそれぞれ承認を取得して以降、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」、2007 年 9 月に「水痘」の承認を取得している。小児に対しては、「水痘」を効能・効果として「バルトレックス顆粒 500」が 2007 年 4 月、「バルトレックス錠 500」が 2007 年 9 月に承認を取得している。

VACV 製剤において、小児に対する水痘以外の効能・効果は承認されていないこと、ACV 製剤が有する「造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制」の効能・効果は承認されていないことに加え、ACV は経口吸収性が悪く 1 日 4～5 回の服薬が必要であり、服薬にかかる患児・保護者の負担が大きいこと等を踏まえ、小児に対する単純疱疹、造血幹細胞移植における HSV 感染症（単純疱疹）の発症抑制、带状疱疹及び性器ヘルペスの再発抑制の適応の追加に関する開発が日本小児感染症学会から要望された。厚生労働省の第 6 回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検

¹⁾ 本邦において「ゾビラックス錠 200」、「ゾビラックス錠 400」及び「ゾビラックス顆粒 400」は以下の効能・効果で承認されている。

成人：単純疱疹、造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制、带状疱疹

小児：単純疱疹、造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制、带状疱疹、水痘（「ゾビラックス顆粒 400」のみ）、性器ヘルペスの再発抑制

²⁾ 顆粒剤は本邦においてのみ承認。

討会議」において本要望は「医療上の必要性が高い」と評価され、厚生労働省より申請者に対し開発要請がなされた（平成 22 年 12 月 13 日付 医政研発 1213 第 1 号・薬食審査発 1213 第 1 号）。

今般、成人及び小児の造血幹細胞移植予定患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（HS2116100 試験）が実施され、VACV 製剤の有効性及び安全性が確認されたこと等を根拠として、成人及び小児の効能追加並びに用法・用量の追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、VACV 製剤は海外では、2014 年 7 月時点で、欧州及び米国を含む 110 カ国の国又は地域で承認されているが、「造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制」に対して承認されている国又は地域はなく、小児科領域の適応については、米国において「水痘」で承認されている以外に小児科領域の適応が承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料

本申請に際し、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

本申請に際し、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

（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

（ii）臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、薬物動態を評価した試験として、新たな試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

機構は、薬物動態-薬力学解析（以下、「PK-PD 解析」）結果に基づき設定された用法・用量に関して以下の点を検討した。

臨床薬理学的観点に基づく用法・用量の設定について

申請者は、PK-PD 解析を活用した小児の用法・用量の設定について、以下のように説明している。

まず、第Ⅰ相試験（3 試験）³⁾ の成績から各患者集団の種々のパラメータ〔投与開始から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（以下、「AUC_{24hr}」）、最高血漿中濃度（以下、「C_{max}」）、最低血漿中濃度（以下、「C_{min}」）及び TA-IC50%⁴⁾ 及び AUEC%⁵⁾〕を推定した。次に、これらのパラメータの推定

³⁾ 以下の試験の VACV 250、500 及び 1000mg 単回経口投与時データ、ACV 200、800mg 反復経口投与時データが利用された。
・抗ウイルス薬塩酸バラシクロビル（256U87）の第Ⅰ相臨床試験（単回及び反復投与試験）（バルトレックス錠 500 承認時申請資料、2000 年）
・アシクロビル錠剤および顆粒剤の生物学的同等性試験（ゾビラックス顆粒 40%承認時申請資料、1994 年）
・抗ウイルス薬アシクロビルの薬物動態試験（単回及び反復投与試験）（带状疱疹の効能・効果の追加および 400mg 錠の剤型追加の承認時申請資料、1992 年）
⁴⁾ Time Above IC₅₀（%）：HSV 又は VZV に対する 50%阻害濃度（以下、「IC₅₀」）値を上回る血中濃度が得られる時間の 24 時間に対する割合。
⁵⁾ 効力曲線下面積比：血中濃度が IC₅₀ と同じ濃度の場合に 50%の効力、IC₅₀ の 3 倍に達した場合に 75%の効力、IC₅₀ の 9 倍に達した場合に 90%の効力が得られるとする E_{max} モデルを用いて作成した効力曲線に囲まれる 24 時間の面積（AUEC）の最大面積（E_{max}×24hr）に対する割合。

値と、成人の単純疱疹及び帯状疱疹患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（4 試験）⁶⁾における有効率とを $E_{\max}$ モデルに適応し、 AUC_{24hr} 、 $C_{\max}$ 、 $C_{\min}$ 、 $TA-IC_{50\%}$ 及び $AUEC\%$ について、有効率の予測値と実測値との相関係数から寄与率を算出し、薬効と最も相関するパラメータを検討した。その結果、HSV 及び VZV 感染症ともに、 $AUEC\%$ が薬効と最も相関し⁷⁾、HSV 及び VZV 感染症の治療において、85%以上の臨床効果（有効率）を期待する場合は、ともに約 60%以上の $AUEC\%$ が必要と考えられた。

上記の検討を踏まえ、VACV の各用法・用量⁸⁾ 及び ACV の小児用法・用量（1 回 20mg/kg、1 日 4 回）について体重 5～70kg の範囲で $AUEC\%$ を推定した。

HSV 感染症である単純疱疹については、ACV 20mg/kg、1 日 4 回投与ではいずれの体重でも 60～70%程度の $AUEC\%$ が得られ、VACV 25mg/kg では、1 日 2 回投与で 60%以上、1 日 3 回投与で 70%以上の $AUEC\%$ が得られると予測されたことから、用法・用量を、「VACV 25mg/kg、1 日 2 回投与」と設定することとした。

造血幹細胞移植における HSV 感染症（単純疱疹）の発症抑制については、成人での同効能・効果に対する ACV の用法・用量が単純疱疹のものと同一であるため、VACV についても単純疱疹の治療で必要とされる $AUEC\%$ が得られるよう、成人及び小児ともに単純疱疹の治療における用法・用量と同一とすることが適切と考えた。なお、体重 10kg 未満の小児に VACV 25mg/kg を 1 日 2 回投与した際の $AUEC\%$ の予測値は、同じく体重 10kg 未満の小児に ACV の承認用法・用量である 20mg/kg を 1 日 4 回投与した際の予測値よりもやや下回るため、臨床効果が ACV を下回ることのないよう、単純疱疹及び造血幹細胞移植における HSV 感染症（単純疱疹）の発症抑制に対して VACV 25mg/kg の 1 日 3 回投与を可能とすることが適切と考え、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で注意喚起することとした。

VZV 感染症である帯状疱疹については、ACV 20mg/kg、1 日 4 回投与では $AUEC\%$ が最大となる 40kg でも 50%に到達しないと考えられる一方で、VACV 25mg/kg、1 日 3 回投与ではいずれの体重でも 60%以上の $AUEC\%$ が得られると予測され、少なくとも ACV の小児用法・用量による臨床効果を下回ることはないと考えられたことから、用法・用量を、「VACV 25mg/kg、1 日 3 回投与」と設定することとした。

性器ヘルペスの再発抑制については、適応となる小児は主に 12 歳以上と考えられることから、体重 40kg 以上の小児に成人と同一の「VACV 1 回 500mg、1 日 1 回投与」と設定することとした。

なお、 AUC_{24hr} についても当該モデルを用いて検討し、図 1 のとおり、HSV 感染症及び VZV 感染症において、いずれの体重においても VACV 投与時の AUC_{24hr} は ACV 投与時の AUC_{24hr} を下回らないことを確認した。

⁶⁾ 「塩酸バラシクロビル錠の帯状疱疹に対する後期第Ⅱ相臨床試験－二重盲検比較試験による至適用法用量の検討－」及び「塩酸バラシクロビル錠の帯状疱疹に対する第Ⅲ相臨床試験－アシクロビル錠を対照とした二重盲検比較試験－」（バルトレックス錠 500 承認時申請資料、2000 年）、「塩酸バラシクロビル（256U87）錠のカポジ水痘様発疹症（疱疹性湿疹）に対する後期第二相臨床試験」及び「塩酸バラシクロビル（256U87）錠の単純疱疹に対する第三相臨床試験－アシクロビル錠を対照とした二重盲検比較試験－」（単純疱疹の効能・効果追加申請時申請資料、2002 年）

⁷⁾ AUC_{24hr} 、 $C_{\max}$ 、 $C_{\min}$ 、 $TA-IC_{50\%}$ 及び $AUEC\%$ について、HSV (IC_{50} を 0.25 μ g/mL として算出)での各パラメータの寄与率 (R^2) は 0.386、0.022、0.613、0.599 及び 0.804、VZV (IC_{50} を 0.9 μ g/mL として算出)での各パラメータの寄与率 (R^2) は 0.957、0.421、0.826、0.882 及び 0.966 と算出された。

⁸⁾ VACV の 1 回あたりの投与量は小児における水痘において使用経験のある 25mg/kg（1 回最高用量 500mg）とされ、1 日 1 回、2 回及び 3 回の投与回数が検討された。

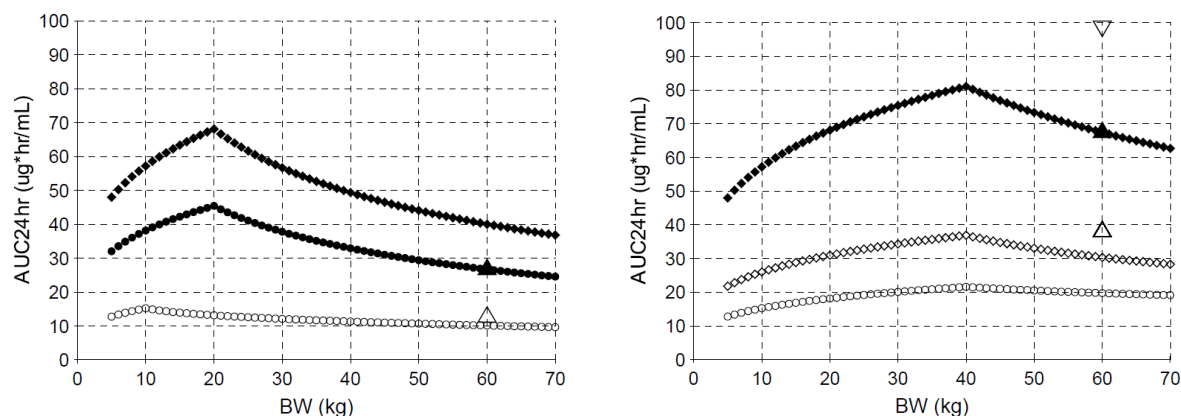


図1 成人又は種々の体重の小児患者に VACV あるいは ACV を経口投与したときに予測されるパラメータ
[HSV 感染症 (左) 及び VZV 感染症 (右)]

- ◆ : VACV 25mg/kg、最大 500mg (HSV 感染症) 又は最大 1000mg (VZV 感染症) を 1 日 3 回投与
- : VACV 25mg/kg、最大 500mg を 1 日 2 回投与
- : ACV 20mg/kg、最大 200mg (HSV 感染症) 又は最大 800mg (VZV 感染症) を 1 日 4 回投与 [ACV の小児における承認用法・用量]
- ◇ : ACV 20mg/kg、最大 800mg を 1 日 4 回投与^{a)} [ACV の小児における承認用法・用量]
- △ : ACV 200mg を 1 日 5 回投与 (HSV 感染症) 又は ACV 800mg を 1 日 5 回投与^{a)} (VZV 感染症) (成人患者: 60kg)
- ▲ : VACV 500mg を 1 日 2 回投与 (HSV 感染症) 又は VACV 1000mg を 1 日 3 回投与 (VZV 感染症) (成人患者: 60kg)
- ▽ : VACV 1000mg を 1 日 3 回投与 (成人患者: 60kg)^{b)}

a) 帯状疱疹及び水痘の治療に用いられる ACV 800mg 反復投与で見られた血中濃度の増加 (吸収率の 53% 増加) [笹征史他, 臨床医薬 6(3): 423-439, 1999] を考慮した成人患者での推定値

b) 腎機能が低下した高齢者 (CLcr: 75mL/min) が含まれ血中濃度の増加を考慮した成人患者での推定値

機構は、以下のように考える。

VACV は ACV のプロドラッグであり、ACV 製剤では既に各疾患に対する小児用法・用量が承認されていること、各疾患に対し設定された VACV の小児用法・用量での AUC_{24hr} は、ACV の小児用法・用量での AUC_{24hr} を下回らないと推測されることを踏まえると、設定された成人及び小児の造血幹細胞移植における HSV 感染症 (単純疱疹) の発症抑制に関する用法・用量及び小児の単純疱疹、帯状疱疹及び性器ヘルペスの再発抑制における用法・用量は受け入れ可能と考える。

なお、体重 10kg 未満の小児の単純疱疹及び造血幹細胞移植における HSV 感染症 (単純疱疹) の発症抑制に対して、VACV 25mg/kg の 1 日 3 回投与を可能とすることについては、用法・用量として規定すべきと考える。

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて、最終的に判断したい。

(iii) 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>

本申請に際し、有効性及び安全性の評価資料として、成人及び小児の造血幹細胞移植患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された。

国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2 : HS2116100 試験<2012 年 5 月～2013 年 5 月>)

造血幹細胞移植予定患者 [目標例数 40 例: 成人 (16 歳以上 65 歳未満) 及び小児 (1 歳以上 16 歳未満) 各 20 例] を対象に、VACV の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 10 施設で実施された。

用法・用量は、成人には VACV 錠を 500mg 1 日 2 回経口投与、小児には VACV 顆粒を 25mg/kg（1 回最高用量 500mg）1 日 2 回経口投与⁹⁾ することと設定され、投与期間は移植施行 7 日前から施行 35 日後までの 43 日間と設定された¹⁰⁾。

治験薬が 1 回以上投与された 40 例（成人 21 例及び小児 19 例）¹¹⁾ 全例が安全性解析対象集団及び FAS（Full Analysis Set）であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である HSV 感染症発症¹²⁾ 率は、成人で 0%（0/21 例）、小児で 0%（0/19 例）であった。なお、HSV 感染症の疑いありと判定された 3 例（いずれも成人）に対してウイルス分離・同定検査と同時にウイルス DNA 同定検査（PCR 法）が実施されたが、いずれの被験者も検出感度未満であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、60.0%（24/40 例）に認められ、成人では 61.9%（13/21 例）、小児では 57.9%（11/19 例）であった。全体で 5%以上に認められた有害事象は、表 1 のとおりであった。治験薬との因果関係ありと判断された事象はなかった。

表 1 全体で 5%以上に認められた有害事象

事象名	全体	成人	小児
例数	40 例	21 例	19 例
有害事象	24 (60.0)	13 (61.9)	11 (57.9)
下痢	12 (30.0)	8 (38.1)	4 (21.1)
食欲減退	9 (22.5)	7 (33.3)	2 (10.5)
悪心	8 (20.0)	5 (23.8)	3 (15.8)
嘔吐	8 (20.0)	3 (14.3)	5 (26.3)
血小板減少症	7 (17.5)	3 (14.3)	4 (21.1)
疲労	7 (17.5)	5 (23.8)	2 (10.5)
口内炎	6 (15.0)	4 (19.0)	2 (10.5)
発熱性好中球減少症	6 (15.0)	6 (28.6)	0
腹痛	5 (12.5)	2 (9.5)	3 (15.8)
便秘	5 (12.5)	2 (9.5)	3 (15.8)
口腔咽頭痛	5 (12.5)	4 (19.0)	1 (5.3)
貧血	5 (12.5)	2 (9.5)	3 (15.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (12.5)	1 (4.8)	4 (21.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (12.5)	1 (4.8)	4 (21.1)
発熱	5 (12.5)	2 (9.5)	3 (15.8)
鼻出血	4 (10.0)	2 (9.5)	2 (10.5)
白血球減少症	4 (10.0)	0	4 (21.1)
発疹	4 (10.0)	3 (14.3)	1 (5.3)
頭痛	4 (10.0)	2 (9.5)	2 (10.5)
不眠症	4 (10.0)	4 (19.0)	0
体液貯留	3 (7.5)	3 (14.3)	0
低ナトリウム血症	3 (7.5)	0	3 (15.8)
好中球減少症	3 (7.5)	0	3 (15.8)
蕁麻疹	3 (7.5)	1 (4.8)	2 (10.5)
鼻咽頭炎	3 (7.5)	1 (4.8)	2 (10.5)
アミラーゼ増加	3 (7.5)	0	3 (15.8)
血中ビリルビン増加	3 (7.5)	2 (9.5)	1 (5.3)
C-反応性タンパク増加	3 (7.5)	0	3 (15.8)
背部痛	3 (7.5)	3 (14.3)	0
上腹部痛	2 (5.0)	1 (4.8)	1 (5.3)

⁹⁾ 体重 40kg 以上の小児には成人の用法・用量で投与することも可能とされた。

¹⁰⁾ 移植施行 7 日前及び移植施行 35 日目は成人・小児のいずれにおいても 1 回用量を 1 日 1 回投与と設定された。

¹¹⁾ 小児患者の内訳は、男性 12 例、女性 7 例であり、平均年齢は 7.5 歳（範囲：1～15 歳）、平均体重は 26.0kg（範囲：9.0～59.6kg）であった。なお、造血幹細胞移植の対象となった原疾患は、成人ではリンパ腫 7 例、多発性骨髄腫 5 例、骨髄異形成症候群及びその他各 3 例、急性骨髄性白血病 2 例並びに急性リンパ性白血病 1 例であり、小児では、その他（再生不良性貧血 4 例を含む）11 例、悪性新生物 4 例、急性リンパ性白血病 3 例及び骨髄異形成症候群 1 例であった。

¹²⁾ HSV 感染症発症の定義は、治験責任（分担）医師が臨床症状等により HSV に感染した疑いをもった場合に、病変部位におけるぬぐい液を測定対象としてウイルス分離・同定を行い、ウイルス分離・同定が陽性であった場合とされた。なお、参考としてウイルス DNA 同定検査（PCR 法）が実施された。

事象名	全体	成人	小児
例数	40 例	21 例	19 例
有害事象	24 (60.0)	13 (61.9)	11 (57.9)
肛門周囲痛	2 (5.0)	2 (9.5)	0
舌苔	2 (5.0)	0	2 (10.5)
高血糖	2 (5.0)	2 (9.5)	0
低マグネシウム血症	2 (5.0)	2 (9.5)	0
咳嗽	2 (5.0)	0	2 (10.5)
リンパ球減少症	2 (5.0)	0	2 (10.5)
脱毛症	2 (5.0)	0	2 (10.5)
そう痒症	2 (5.0)	0	2 (10.5)
敗血症	2 (5.0)	1 (4.8)	1 (5.3)
菌血症	2 (5.0)	2 (9.5)	0
尿中血陽性	2 (5.0)	0	2 (10.5)
肝酵素上昇	2 (5.0)	2 (9.5)	0
排尿困難	2 (5.0)	1 (4.8)	1 (5.3)
肝損傷	2 (5.0)	1 (4.8)	1 (5.3)
便潜血	2 (5.0)	0	2 (10.5)
例数 (%)			

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、成人 2 例（肺障害及び中毒性皮疹各 1 例）、小児 1 例（肝損傷¹³⁾）に認められ、それぞれ転帰は後遺症ありの回復、回復及び軽快であった。中止に至った有害事象は、成人 3 例（口腔障害、譫妄及び中毒性皮疹各 1 例）及び小児 1 例（腹痛/イレウス/嘔吐）であり、譫妄を除いて転帰は回復又は軽快（口腔障害）であった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、PK-PD 解析を基に設定された VACV の小児用法・用量について、小児に対する単純疱疹、造血幹細胞移植における HSV 感染症（単純疱疹）の発症抑制、带状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制の効能・効果が承認されている ACV 製剤における小児用法・用量での AUC_{24hr}を下回らないと推測されること（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略>臨床薬理学的観点に基づく用法・用量の設定について」の項参照）、ACV 製剤の成人の造血幹細胞移植における HSV 感染症（単純疱疹）の発症抑制に対する用法・用量は、HSV 感染症（単純疱疹）の治療における用法・用量と同一であること、国内第Ⅲ相試験（HS2116100 試験）の成績、耐性ウイルスに関する以下の検討を踏まえ、成人の造血幹細胞移植における HSV 感染症（単純疱疹）の発症抑制、並びに小児の単純疱疹、造血幹細胞移植における HSV 感染症（単純疱疹）の発症抑制、带状疱疹及び性器ヘルペスの再発抑制に対する VACV の有効性は期待できると判断した。

1) 耐性ウイルスの出現について

機構は、造血幹細胞移植における HSV 感染症（単純疱疹）の発症抑制を目的とした VACV の長期投与又は性器ヘルペスの再発抑制を目的とした定期的な投与の繰り返しが想定されることから、VACV 投与による耐性ウイルスの出現リスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ACV はウイルスのチミジンキナーゼ及び DNA ポリメラーゼを介して HSV 及び VZV への抗ウイルス活性を示すことから、両酵素の遺伝子変異によって ACV 耐性となると考えられる。しかしなが

¹³⁾ 11 歳女児。VACV 投与開始 4 日目に発現、14 日目に投与中止。投与中止後 5 日の肝機能は、アラニンアミノトランスフェラーゼ 499IU/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 125IU/L、総ビリルビン 20.52μmol/L 及び γ グルタミルトランスぺプチダーゼ 191IU/L。

ら、HSV 及び VZV の DNA ポリメラーゼによる DNA 複製は動物の DNA ポリメラーゼによる DNA 複製と同様に働くこと、感受性ウイルスにより活性化された ACV が宿主の同一細胞内に感染した耐性ウイルスの増殖を抑制することが可能であることから、ACV 耐性ウイルスは選択されにくいと考えられる¹⁴⁾。

本邦において ACV 製剤が販売（1988 年）される前後（1977 年～1996 年）で、HSV-1 及び HSV-2 の ACV に対する感受性について確認したところ、1970 年代、1980 年代及び 1990 年代に分離された HSV-1 に対する ACV の IC₅₀ はそれぞれ 0.12、0.15 及び 0.15µg/mL、HSV-2 に対する ACV の IC₅₀ はそれぞれ 0.46、0.30 及び 0.46µg/mL であり、感受性に変化は認められなかった¹⁵⁾。また、性器ヘルペス再発抑制のために ACV 少量長期投与を実施した HSV 感染患者から分離された HSV-2 に対する IC₅₀ は 0.68µg/mL、ACV 少量長期投与を実施しなかった HSV 感染患者から分離された HSV-2 に対する IC₅₀ は 0.60µg/mL であり、感受性に差が認められなかった¹⁶⁾。

以上より、ウイルスの複製機序及び ACV の作用機序を踏まえ、ACV 耐性ウイルスは選択されにくいと考えること、並びに医療現場において感受性の低下は報告されていないことから、ACV 耐性ウイルスの出現により临床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は以下のように考える。

ACV に対する HSV の経時的な感受性データより、VACV 投与による ACV 耐性ウイルスの出現リスクは高くないと考えられるものの、重症免疫不全患者に ACV を長期投与した際に耐性化の頻度が上昇するとの指摘もあることから¹⁷⁾、ACV 耐性ウイルスの出現について公表文献等より新たな知見が得られた際には、医療現場に対し速やかに情報提供する必要があると考える。

(2) 安全性について

機構は、VACV の安全性について、以下のような検討を行ったところ、VACV の既知の安全性プロファイルと同様であり、成人及び小児の造血幹細胞移植における HSV 感染症（単純疱疹）の発症抑制、小児の単純疱疹及び帯状疱疹の治療並びに性器ヘルペスの再発抑制を目的とした VACV 投与時の安全性について、忍容可能と判断した。

1) 国内第Ⅲ相試験（HS2116100 試験）における安全性

機構は、国内第Ⅲ相試験（HS2116100 試験）における VACV の安全性について、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（HS2116100 試験）における有害事象の発現割合は、成人で 61.9%（13/21 例）、小児で 57.9%（11/19 例）であったが、当該試験の対象患者は背景疾患¹¹⁾を有することから、全ての被験者が何らかの併用薬を使用しており、合併症を有する被験者も成人で 76.2%（16/21 例）、小児で 78.9%（15/19 例）であった。有害事象の発現割合及び治験薬との因果関係の判定に、背景疾患、併用薬及び合併症が影響した可能性は否定できず、VACV の既承認効能における開発で実施された臨床試験の安全性情報との比較は困難と考える。しかしながら、国内第Ⅲ相試験（HS2116100 試験）

¹⁴⁾ 白木 公康, *Facial N Res Jpn*, 22:5-9, 2002

¹⁵⁾ Hasegawa T et al, *J Med Virol*, 63: 57-63, 2001

¹⁶⁾ Honda M et al, *Antivir Chem Chemother*, 12: 233-239, 2001

¹⁷⁾ Danve-Szatanek C et al, *J Clin Microbiol*, 42(1): 242-249, 2004

では、死亡も含め重篤かつ未回復の有害事象を発現した被験者は認められなかったこと、発現した主な有害事象は ACV 製剤及び VACV 製剤において既知の事象であること¹⁸⁾を踏まえると、VACV の安全性について特段の懸念はないと考える。

2) 製造販売後の安全性情報

申請者は、VACV 製剤の製造販売後の安全性について、以下のように説明している。

VACV 製剤の製造販売後において、成人の単純疱疹・帯状疱疹、水痘及び再発型性器ヘルペス、並びに小児の水痘について、VACV 製剤の使用成績調査及び特定使用成績調査を実施し¹⁹⁾、副作用の発現割合は、成人の単純疱疹・帯状疱疹で 1.1% (48/4286 例)、水痘 (成人) で 1.6% (1/61 例) 及び再発型性器ヘルペスで 3.3% (12/368 例)、小児の水痘で 0.8% (3/369 例) であり、特段の安全性上の問題は認められなかった。

機構は、造血幹細胞移植における HSV 感染症 (単純疱疹) の発症抑制を目的とした VACV の投与にあたっては、VACV が長期間投与されることが想定されることから、国内第Ⅲ相試験 (HS2116100 試験) で設定された投与期間 (43 日間) よりも長期に VACV が投与されたときの安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

骨髄移植患者においてサイトメガロウイルス感染症の発症抑制を目的として VACV を投与した公表文献において、14 週間投与時の安全性は、ACV と同程度と報告されていること²⁰⁾、同様の目的による約 100 日間投与時の VACV の安全性について、忍容可能であると結論付けられていることから²¹⁾、VACV の長期投与における安全性について特段の懸念はないと考える。また、小児の単純疱疹、帯状疱疹及び性器ヘルペスの再発抑制における VACV の用法・用量における ACV の暴露量は、既承認の水痘の用法・用量²²⁾における暴露量を上回るものではないことから、特段の問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。

ACV において小児の長期投与時の安全性に関する特段の問題は報告されていないこと、現時点で臨床試験及び製造販売後の安全性情報において、成人と小児で VACV の安全性に特段の差異が認められていないことから、長期投与についても小児特有の安全性上の問題が生じる懸念はないと判断した。

(3) 臨床的位置付けについて

申請者は、VACV の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

現在、成人及び小児の造血幹細胞移植における HSV 感染症の発症抑制、並びに小児の HSV 及び VZV 感染症の治療薬として使用できるのは ACV のみであるが、ACV は経口吸収性が悪く、通常、小

¹⁸⁾ ギボラックス錠 200、同錠 400 添付文書 第 12 版、2013 年 11 月改訂、ギボラックス顆粒 40%添付文書 第 15 版、2013 年 11 月改訂、バルトレックス錠 500 添付文書 第 12 版、2013 年 11 月改訂、バルトレックス顆粒 50%添付文書 第 13 版、2013 年 11 月改訂

¹⁹⁾ 単純疱疹、帯状疱疹：調査期間 2000 年 10 月～2004 年 9 月、再発型性器ヘルペス：調査期間 2006 年 11 月～2009 年 4 月、小児水痘：調査期間 2007 年 10 月～2008 年 9 月、成人水痘：調査期間 2008 年 1 月～2008 年 9 月。

²⁰⁾ Ljungman P et al, *Blood*, 99(8): 3050-3056, 2002

²¹⁾ Winston DJ et al, *Clin Infect Dis*, 36: 749-758, 2003

²²⁾ VACV として 1 回 25mg/kg を 1 日 3 回経口投与 (1 回最高用量は 1000mg)。

児では1日4回、成人では1日5回の投与が必要であるため、患者又は保護者の服薬にかかる負担は大きく服薬コンプライアンスが低下する可能性がある。VACVはACVの経口吸収性を改善したプロドラッグで、ACVのバイオアベイラビリティが15～21%であるのに対し、VACVのバイオアベイラビリティは約54%となり、ACVよりも1日の投与回数を減らすことが可能であるため、長期間の投与や他剤との併用が想定される今回の申請効能・効果において、ACVよりも服薬コンプライアンスの向上が期待できることから、VACVの臨床的な有用性は高いと考えられる。

機構は、以下のように考える。

VACVは、ACVと比較して少ない服薬回数によってHSV及びVZV感染症の治療等が可能であることから、成人及び小児の造血幹細胞移植におけるHSV感染症の発症抑制、並びに小児のHSV及びVZV感染症に対する選択肢の一つになると考える。

(4) 効能・効果及び用法・用量について

機構は、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞臨床薬理学的観点に基づく用法・用量の適切性について」、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項における検討を踏まえ、成人に対する造血幹細胞移植におけるHSV感染症（単純疱疹）の発症抑制、小児に対する带状疱疹及び性器ヘルペスの再発抑制については申請効能・効果及び用法・用量とすることは受け入れ可能と判断し、小児に対する単純疱疹及び造血幹細胞移植におけるHSV感染症（単純疱疹）の発症抑制の用法・用量については、体重10kg未満の小児に対し、VACV 25mg/kgの1日3回投与、体重10kg以上の小児に対し、VACV 25mg/kg（1回最高用量500mg）の1日2回投与とすることが適切と判断した。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本申請にかかるVACV製剤の製造販売後調査の要否について、以下のように説明している。

申請効能・効果及び用法・用量における有効性について、VACV製剤の単純疱疹及び带状疱疹に関する使用成績調査において小児の情報は83例²³⁾収集され、有効率は単純疱疹100%（20/20例）及び带状疱疹98.3%（58/59例）であり、再発型性器ヘルペスの再発抑制に対する特定使用成績調査では、1例の小児データが収集され、再発は認められなかった。また、ACV製剤²⁴⁾の使用成績調査においても、小児の単純疱疹及び带状疱疹に対する有効率はVACVと同程度であり、造血幹細胞移植におけるHSV感染症（単純疱疹）の発症抑制については、ACV製剤を投与した小児123例を含む179例において、97.8%（175/179例）で発症が認められなかった。

申請効能・効果及び用法・用量における安全性について、製造販売後に実施したVACV製剤の使用成績調査及び特定使用成績調査において、高暴露量及び長期間投与も含め、特段の安全性の懸念は認められていない（「(2) 安全性について、2) 製造販売後の安全性情報」の項参照）。

以上より、国内第Ⅲ相試験（HS2116100試験）に加え、申請効能・効果及び用法・用量における有効性及び安全性に関するVACV製剤及びACV製剤の使用実態下での情報を踏まえても、新たな懸念

²³⁾ 有効性解析対象症例は79例であった。

²⁴⁾ ゾビラックス錠200、同錠400及び同顆粒40%

点はないと考えることから、新たな調査等は実施せず、VACV 製剤で実施している通常のリスク最小化活動を引き続き行うことが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

本申請にかかる VACV の用法・用量は、既承認効能と同様又は ACV 製剤における用法・用量での AUC_{24hr} を下回らないと推測されること（「（ii）臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞臨床薬理的観点に基づく用法・用量の設定について」の項参照）、VACV は国内外での使用実績が豊富にあり、ACV 製剤の使用実態下での情報も含め、有効性及び安全性の検討において特段の懸念はなかったことから、新たな調査を実施する必要性は低く、医薬品リスク管理計画において、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動は現時点では不要と考える。なお、腎機能障害を有する小児患者における VACV の投与量、投与間隔調節の目安は確立していないことから、当該小児患者を含め、VACV の使用において安全性に関する新たな情報が得られた際には、適切に医療現場に情報提供を行うべきと考える。

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて、最終的に判断したい。

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機構の判断

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を実施した。その結果、提出された承認申請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機構は判断した。

2. 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（5.3.5.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請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機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本申請において追加される効能・効果及び用法・用量での有効性は期待でき、安全性は既知の安全性プロファイルと同様であることから許容可能と考える。

なお、機構は、以下の点について、専門協議において議論したいと考える。

- 効能・効果及び用法・用量について
- 製造販売後の検討事項について

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、VACV に対し、成人及び小児に対する造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制及び小児に対する単純疱疹、带状疱疹及び性器ヘルペスの再発抑制の効能・効果及び用法・用量を承認して差し支えないものとする。

審査報告 (2)

平成 26 年 10 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] バラシクロビル塩酸塩
[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 25 年 11 月 8 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、下記の点について対応を行った。

効能・効果及び用法・用量について

申請効能・効果及び用法・用量に対する機構の判断（「審査報告 (1)」、II. 4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (4) 効能・効果及び用法・用量について」の項参照）を踏まえ、成人に対する造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制、小児に対する带状疱疹及び性器ヘルペスの再発抑制については申請効能・効果及び用法・用量とし、小児の単純疱疹及び造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制の用法・用量については、体重 10kg 未満の小児に対し、バラシクロビル 25mg/kg の 1 日 3 回投与、体重 10kg 以上の小児に対し、バラシクロビル 25mg/kg（1 回最高用量 500mg）の 1 日 2 回投与とするよう申請者に指示し、申請者は了解した。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] 単純疱疹
造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制
带状疱疹
水痘
性器ヘルペスの再発抑制

（下線部追加）

[用法・用量] ①バルトレックス錠 500
[成人]
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。

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制：
通常、成人にはバラシクロビルとして1回 500mg を1日2回造血幹細胞移植施行7
日前より施行後35日まで経口投与する。

带状疱疹：

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、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 感染症の患者成人（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。

〔小児〕

単純疱疹：

通常、体重 40kg 以上の小児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。

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制：

通常、体重 40kg 以上の小児にはバラシクロビルとして1回 500mg を1日2回造血
幹細胞移植施行7日前より施行後35日まで経口投与する。

带状疱疹：

通常、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。

水痘：

通常、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。

性器ヘルペスの再発抑制：

通常、体重 40kg 以上の小児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 感染症の患者（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。

②バルトレックス顆粒 50%

〔成人〕

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。

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制：

通常、成人にはバラシクロビルとして1回 500mg を1日2回造血幹細胞移植施行7
日前より施行後35日まで経口投与する。

带状疱疹：

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、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 感染症の患者成人（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。

[小児]

単純疱疹：

通常、体重 10kg 未満の小児には体重 1kg 当たりバラシクロビルとして1回 25mg を1日3回、体重 10kg 以上の小児には体重 1kg 当たりバラシクロビルとして1回 25mg を1日2回経口投与する。ただし、1回最高用量は 500mg とする。

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制：

通常、体重 10kg 未満の小児には体重 1kg 当たりバラシクロビルとして1回 25mg を1日3回、体重 10kg 以上の小児には体重 1kg 当たりバラシクロビルとして1回 25mg を1日2回造血幹細胞移植施行7日前より施行後35日まで経口投与する。ただし、1回最高用量は 500mg とする。

带状疱疹：

通常、小児には体重 1kg 当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。

水痘：

通常、小児には体重 1kg 当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。

性器ヘルペスの再発抑制：

通常、体重 40kg 以上の小児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 感染症の患者（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。

（下線部追加・取り消し線部削除）