

再審査報告書

平成24年10月2日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	バルトレックス錠500 バルトレックス顆粒50%
有 効 成 分 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
承 認 の 効 能 ・ 効 果	単純疱疹、帯状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制、 <u>水痘</u>
承 認 の 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1,000mg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。 <u>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1,000mgを1日3回経口投与する。</u> 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1,000mg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。 <u>水痘：通常、成人にはバラシクロビルとして1回1,000mg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1,000mgとする。</u>
承 認 年 月 日	帯状疱疹 平成12年7月3日、平成13年7月17日 単純疱疹、平成14年9月26日 <u>水痘（体重40kg以上の小児） 平成19年9月28日</u> <u>水痘（小児） 平成19年4月18日</u>
再 審 査 期 間	水痘（体重40kg以上の小児）：平成19年9月28日～平成23年4月17日（下記の残余期間） 水痘（小児）：4年（平成19年4月18日～平成23年4月17日）
承認事項の一部変更年月日及びその事項	平成14年9月16日： 、 において、「単純疱疹」の効能・効果及び用法・用量の追加 平成18年9月13日： 、 において、「性器ヘルペスの再発抑制」の効能・効果及び用法・用量の追加 平成19年4月18日： において、「水痘（小児）」の効能・効果及び用法・用量の追加 平成19年9月28日： において、「水痘（体重40kg以上の小児）」の効能・効果及び用法・用量の追加 平成19年9月28日： 、 において、「水痘（成人）」の効能・効果及び用法・用量の追加
備 考	

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査として、小児水痘患者を対象に、バルトレックス錠500及びバルトレックス顆粒50%（以下、「本剤」という。）の使用実態下における安全性及び有効性に関する使用状況を収集、評価することを目的に、症例数300例確保を目標に、中止・脱落例を考慮し、調査予定症例数400例として、中央登録方式にて平成19年10月～平成20年9月に379例が収集された。

なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 379 例から、初診日以降来院せず（ただし、追跡可能であった症例を除く。）7 例、登録違反 2 例、再調査不能 1 例の計 10 例を除いた 369 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例のうち、副作用は 3 例 3 件に発現し、副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は、0.8%（3/369 例）であり、承認時までの副作用発現率 4.7%（2/43 例）に比べて高くはなかった。発現した副作用は、蕁麻疹 2 件及び下痢 1 件であり、いずれも非重篤であり、転帰は蕁麻疹 1 件の「不明」以外は軽快あるいは回復であった。いずれも既に「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に記載し、注意喚起を行っている。また、安全性解析対象除外例 10 例において副作用はみられなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子については、副作用発現症例数が3例と少ないため、詳細な検討は行われなかった。

2-2 有効性

安全性解析対象症例369例から、初診日以降来院せず（ただし、追跡可能であった症例に限る。）13例、効果判定不能7例の計20例を除外した349例が有効性解析対象症例とされた。有効性の評価は、調査担当医が本剤投与開始から投与終了時または中止時までの皮膚症状の経過等を総合的に評価し、「改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の3段階4項目で判定された。「改善」、「不変」、「悪化」の症例を対象に検討を行い、「改善」と判定された症例を改善例とし、改善率が算出された。有効性解析対象症例349例での改善率は、99.4%（347/349例）であった。有効性に影響を及ぼす背景要因については、「改善」以外の症例が2例と少ないため詳細な検討は行われなかった。「改善」以外の2例について、申請者は以下のように説明した。

これらの 2 症例は「不変」であり、「悪化」は認められなかった。「不変」と判定された 2 症例はいずれも 2 歳の男児であり基礎疾患は有していなかった。本剤の投与日数はそれぞれ 3 日及び 4 日であり、本剤の平均 1 日投与量、1 日投与回数についても改善例と相違はなかった。

なお、指示事項*として設定された項目について、申請者は以下のように説明した。

血中濃度が高くなると出現しやすいとされる精神症状、腎機能障害に該当する事象は認められなかった。また、本調査において収集されたデータをもとに、重症度に関連する因子（家族内感染等の感染経路、免疫不全やアトピー性皮膚炎等の基礎疾患の有無、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等）、及び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）について検討した結

果、本剤の安全性及び有効性に影響を及ぼすような知見は認められなかった。効果に影響する因子は、平均1日投与量、平均1日投与回数、総投与量、発症から投与開始までの日数（投与病日）及び服薬状況について検討した。有効性解析対象症例349例のうち、「不変」が2例以外はすべて改善例であり高い改善率（99.4%）を示し、また、ほとんどの症例において本剤が適正に使用されていたことから、効果に影響する因子について、新たな知見は得られなかった。

*指示事項「バラシクロビル塩酸塩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。調査項目としては、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る。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こと。」

以上より申請者は、本調査において本剤の安全性及び有効性に関して新たな問題点は認められなかったと説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、申請者の説明を了承し、安全性及び有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3．特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、妊産婦、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者、長期使用患者）については、特定使用成績調査からは抽出されなかったことから、安全性及び有効性の検討は行われていない。

4．副作用及び感染症

再審査期間中（平成19年4月18日から平成23年4月17日まで）に機構へ報告した副作用は2例3件であり、全て自発報告より入手した副作用であった。これらについて申請者は以下のように説明した。

報告した2例3件のうち、再審査申請時の「使用上の注意」に記載のある重篤な副作用として、皮膚粘膜眼症候群1例1件であり、転帰は回復であった。

他の1例2件は、再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用として、脳炎・薬物過敏症であった。文献からの報告で、詳細な情報は得られなかったが、文献内容から、脳炎の転帰は回復、薬物過敏症の転帰は不明と判断した。本症例は10歳女児、1週間前より発熱が継続し、口内炎の治療のため、本剤投与されたが、同日より皮疹が出現し、発熱も継続していた。会話のつじつまが合わなくなり、意識障害が出現したため、病院紹介となった。受診時、軽度意識混濁が認められた。口内炎が多数認められたため、ヘルペス脳炎を疑い、アシクロビルが投与さ

れたが、発熱、意識障害は継続した。検査により感染症が否定的であり、薬剤熱を疑いアシクロビルを中止。その後、発熱、意識障害の改善が認められ、リンパ球刺激試験ではアシクロビルに対するアレルギー反応が認められた。また、臨床症状、画像所見よりMERS（Mild encephalitis / encephalopathy with reversible splenic lesion）と考えられ、本剤、アシクロビルが今回のMERS発症に関連していた可能性が考えられた。なお、本剤の「使用上の注意」の「重大な副作用」の項には「アナフィラキシー様症状」を記載し、注意喚起を行っているが、本症例は発熱を伴い脳症も発現していることから、症状の程度により使用上の注意から予測できないと判断した症例であった。脳症については、「重大な副作用」の項に、「精神神経症状」として注意喚起を行っているが、本症例については、アシクロビル濃度増加の記載はなく、いわゆる既知のアシクロビル脳症とは異なる症例と考えられたため、使用上の注意から予測できない副作用と判断された。本事象は集積件数が少なく、現時点で「使用上の注意」改訂など適正使用確保措置を講ずる必要があると判断されたものではなかった。今後の類似の症例の発現状況をみて対処する。

再審査期間中に収集された副作用のうち、再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用は、30例34件であった。その内訳は、薬剤残留8件、鼻出血3件、白色便2件、好酸球増加症、異常便、変色便、排便回数増加、口唇変色、嚢胞、潰瘍、爪裂離、好酸球数増加、感覚鈍麻、振戦、新生児振戦、転換性障害、初期不眠症、不眠症、絶叫、着色尿、咳嗽、呼吸困難、潮紅及び末梢冷感各1件であった。

これらについて申請者は、以下のように説明した。

薬剤残留に関しては糞便中に顆粒状のものが認められたとの症例であり、資材等にて情報提供も行っていることから現時点で新たな対応は不要と考える。また、鼻出血に関してはすべての症例で評価に必要な情報が不足しており、本剤との関連性を明確にすることは困難であった。その他、現時点で「使用上の注意」改訂など適正使用確保措置を講ずる必要があると判断されるものはなかった。

再審査期間終了後（平成23年4月18日から平成24年8月17日まで）において、機構に報告した重篤な副作用は譫妄の1例1件であり、転帰は回復であった。また、未知の副作用に関しては15例16件であった。その内訳は薬剤残留10件、リンパ節症、異常行動、消化不良、白色便、中期不眠症及び食欲減退各1件であり、転帰は薬剤残留4件、リンパ節症及び中期不眠症各1件が不明であったが、その他は回復あるいは軽快であった。

これらについて申請者は、以下のように説明した。

譫妄については、添付文書の重大な副作用の項に記載し注意喚起を行っており、現時点で新たな対応は不要と考えている。

薬剤残留については、既に情報提供を行っており、現時点で新たな対応は不要と考える。また、その他の事象に関しては、いずれも例数が少なく新たな対応の必要はないと考える。

再審査期間中（平成19年4月18日から平成23年4月17日まで）及び再審査期間終了後（平成23年4月18日から平成24年8月17日まで）において、感染症発現症例はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中（平成19年4月18日から平成23年4月17日まで）及び再審査期間終了後（平成23年4月18日から平成24年8月17日まで）に、相互作用の疑われる副作用発現症例や、相互作用に関する研究報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

国内の措置に関する情報は入手されなかった。

外国において、平成24年8月31日時点でバラシクロビル塩酸塩は世界111ヵ国で承認されている。

再審査期間中（平成19年4月18日から平成23年4月17日まで）に機構に報告した海外の措置報告はなかったが、再審査期間終了後（平成23年4月18日から平成24年8月17日まで）に1件報告された。米国において、他社で製造されたバラシクロビル錠にペニシリン汚染の可能性があったことから、製品回収が行われた。

申請者は、他社で製造されたバラシクロビル錠の回収（Class2）であり、本剤への影響はないことから、新たな対応は不要と考えたと説明した。

7. 研究報告

再審査期間中（平成19年4月18日から平成23年4月17日まで）及び再審査期間終了後（平成23年4月18日から平成24年8月17日まで）に報告対象となるような本剤に関する研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上