

(別添様式)

## 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

## 1. 要望内容に関連する事項

会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-164
	成分名 (一般名)	バラシクロビル塩酸塩
	販売名	バルトレックス錠 500 バルトレックス顆粒 50%
	未承認薬・適応外薬 の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	ヘルペスウイルスに起因するぶどう膜炎の治療
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	1回 1,000mg、1日 3回内服
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [ <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 ] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [ <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし ] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 要望された1回 1000mg、1日 3回内服の用法・用量は、理論上、単純ヘルペスウイルス (HSV) のみならず水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) 感染症に対して十分有効性が認められる用量であると考えられる。しかしながら、海外では本剤において「再発型眼部 HSV 感染症の治療および抑制」あるいは「HSV 角膜炎および角膜・ぶどう膜炎の治療 (ただし、重度病変を除く)」の承認はあるものの、本要望にあるような VZV をも含むヘルペスウイルスに起因するぶどう膜炎の治療に関しては承認されておらず、用法・用量も要望と	

	<p>は異なる 1 回 500mg、1 日 2 回である。また、角膜炎あるいは角膜・ぶどう膜炎の治療に対してアシクロビルを使用した際の無作為化比較試験は存在するが、ぶどう膜炎のみのデータは乏しく、さらには要望されたバラシクロビルについてはぶどう膜炎患者を含んだ無作為化比較試験はない。</p> <p>本邦においてもバラシクロビルの本適応に対する有用性が広く認識されているため、使用経験の報告は複数あるものの、無作為化比較試験のような高いエビデンスレベルの臨床試験は実施されていない。</p> <p>このように、VZV を含むヘルペスウイルスに起因するぶどう膜炎の適応は海外でも承認されておらず、また、一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されていることも確認できていない。</p> <p>なお、社会保険診療報酬支払基金の第 9 次審査情報提供事例（平成 23 年 9 月 26 日提供分）によると、原則としてバラシクロビルをヘルペスウイルスに起因する「急性網膜壊死」、「ヘルペスウイルス性虹彩炎」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認めることが通知されたため、要望された効能・効果に対して保険診療下での使用は一部可能であるものと考える。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 （該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。）</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>ヘルペス関連の内眼炎は、治療せずに放置すると失明に至る可能性が高い疾患である。早期に適切な抗ヘルペスウイルス薬による治療が望ましい。抗ヘルペスウイルス薬には点滴静注用製剤もあるが、その利便性から内服薬の使用が望まれる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p>

	(上記に分類した根拠) 欧州等において、HSVに起因するぶどう膜炎に関してはガイドラインに記載があるが、VZVに起因するぶどう膜炎にはエビデンスが存在しない。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等6か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	VALTREX 250 mg film-coated tablets (GlaxoSmithKline UK)
		効能・効果	別紙1のとおり
		用法・用量	別紙1のとおり
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	VALTREX 500 mg Filmtabletten (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG)
		効能・効果	別紙1のとおり
		用法・用量	別紙1のとおり
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	ZELITREX 500mg Comprimé enrobé (Laboratoire GlaxoSmithKline)
		効能・効果	別紙1のとおり
		用法・用量	別紙1のとおり
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	承認なし
効能・効果			
用法・用量			
備考			
豪州	販売名 (企業名)	承認なし	
	効能・効果		

		用法・用量		
		備考		
欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州			
	[欧米等6か国での標準的使用内容]			
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	ガイドライン名		
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
		ガイドラインの根拠論文		
		備考		
	英国	ガイドライン名		
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
		ガイドラインの根拠論文		
		備考		
	独国	ガイドライン名		
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
		ガイドラインの根拠論文		
		備考		
	仏国	ガイドライン名		
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
		ガイドラインの根拠論文		
		備考		
	加国	ガイドライン名		
		効能・効果		

		(または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

要望書では、Pub Med の検索結果として Colin J ら (American Academy of Ophthalmology, 2000) の二重盲検比較試験が記載されているが、対象疾患が眼部帯状疱疹であり、今回要望された効能・効果「ヘルペスウイルスに起因するぶどう膜炎の治療」の根拠としては適切でなかったため、再度無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献を検索するために、Pub Med を利用した。

#### <Pub Med 検索式> Uveitis and Valaciclovir, Limitation: CT

上記検索式で検索した結果、バラシクロビルのぶどう膜炎に関する無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献は該当しなかった。

#### <海外における臨床試験等>

欧州での本剤の適応に関する申請資料中、ぶどう膜炎患者を含む臨床試験の報告は3報のみであった。要望のあったバラシクロビルに関する報告は眼部 HSV 感染症に対するものが1報報告されているのみであり、アシクロビルに関する報告も含めて参考までに記載する。

#### 1) Miserocchi E ら. (Am J Ophthalmol, 2007)<sup>1)</sup>: 無作為化比較試験

52名の再発型眼部 HSV 感染症に罹患したことのある免疫正常患者を対象に、無作為化予備的研究が行われた。

1年間の再発抑制治療下で、バラシクロビルの1回500mgの1日1回投与は、アシクロビルの1回400mgの1日2回投与と同様に、眼部 HSV 感染症の再発率の低下に有効であることが示された。

2) Collum LM ら. (Br J Ophthalmol, 1986) <sup>2)</sup>: 無作為化二重盲検比較試験  
アシクロビルの経口および局所投与の有効性を検討するため、60 例の樹枝状  
角膜潰瘍患者を対象に、アシクロビル錠 (400 mg) + プラセボ軟膏投与群、ま  
たは 3%アシクロビル眼軟膏 + プラセボ錠投与群のいずれかに無作為に割付け  
た。いずれの薬剤も 1 日 5 回投与とし、4 日以内に症状の改善を認めない場合、  
治験期間中に悪化を認めた場合、または 14 日までに治癒しない場合には、投  
与を中止し代替治療を行った。対象患者のうち、ぶどう膜炎を合併していた患  
者は、経口投与群で 25.9%、軟膏塗布群で 34.5%であった。14 日までに治癒  
を認めた患者数は、各治療群において有意差を認めなかった (経口投与群:  
24/27 例 (88.9%)、軟膏塗布群: 28/29 例 (96.6%))。治癒時間の中央値は両  
群ともに 5 日であった。全身性または重要な局所の副作用は両群ともに認めら  
れなかった。

3) Herpetic Eye Disease Study Group. (New Engl J Med, 1998) <sup>3)</sup>: 無作  
為化二重盲検比較試験

703 例の眼部 HSV 感染症に罹患したことのある免疫正常患者を対象に、ア  
シクロビル 400 mg 1 日 2 回経口投与またはプラセボを 1 日 2 回経口投与のい  
ずれかに無作為に割付けた。評価項目は 12 カ月の治療期間および 6 カ月の観  
察期間中の眼部または非眼部 HSV 感染症の発症率とした。12 カ月の治療期間  
中の眼部 HSV 感染症の累積再発率は、アシクロビル投与群で 19%、プラセボ  
投与群で 32%であった (P<0.001)。眼部 HSV 感染症の中でもっとも一般的か  
つ重篤な形態である間質性角膜炎の既往を有する 337 例においては、間質性角  
膜炎の累積再発率はアシクロビル投与群で 14%、プラセボ投与群で 28%であ  
った (P= 0.005)。眼以外 (主に口腔・顔面) の HSV 感染症の累積再発率もま  
た、プラセボ投与群 (36%) に比してアシクロビル投与群 (19%) で低かった  
(P<0.001)。アシクロビルの投与中止後 6 カ月間での HSV 感染症の発症率  
は、リバウンドを認めなかった。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) ~~バラシクロビルはアシクロビルに比べてヘルペス性眼疾患に効果的である  
(参考文献 1)。~~

## (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

~~ヘルペス感染によるぶどう膜炎には、バラシクロビルやアシクロビルが非常に  
効果的である(参考文献 2)。~~

アシクロビルが前部ぶどう膜炎を含む病変部位が活性状態である VZV 感染症  
に対し、ウイルスの増殖あるいは合併症の低下をもたらすと考えられる。アシ

クロビルの場合は1回800mgを1日5回投与が一般的である。バラシクロビルもまた、VZV感染症の重症度や持続期間の改善に効果的に用いられる<sup>4)</sup>。

<日本における教科書等>

~~ヘルペス性虹彩毛様体炎には、バラシクロビルやアシクロビルが効果的である(参考文献3、4)。~~

ヘルペス性虹彩毛様体炎(ヘルペス性ぶどう膜炎)には、バラシクロビルやアシクロビルが処方例として示されている<sup>5),6)</sup>。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 特になし

<日本におけるガイドライン等>

1) 特になし

#### (5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

~~1) 簡単にヘルペス感染症と鑑別しにくい虹彩毛様体炎にPCRでヘルペス疾患と同定し、バラシクロビルを投与したところ、軽快した(参考文献5、6)。~~

本邦において、ぶどう膜炎に対して本剤の臨床使用経験があるため、以下に示す。

1) 山本ら(あたらしい眼科, 2010)<sup>7)</sup>

HSV虹彩毛様体炎の治療は、アシクロビルやバラシクロビルといった抗ウイルス薬の局所、全身投与が基本となる。ただし、抗ウイルス薬の局所投与だけでは改善が乏しいケースもあり、抗ウイルス薬は局所投与だけではなく内服を併用する必要がある場合もあると考えられた。

2) 北市ら(臨眼, 2008)<sup>8)</sup>

VZV虹彩毛様体炎で再活性化が懸念される場合には、抗ウイルス薬(バラシクロビル 3000mg/日)の内服を行う。

#### (6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 海外では本剤において「再発型眼部HSV感染症の治療および抑制」あるいは「HSV角膜炎および角膜・ぶどう膜炎の治療(ただし、重度病変を除く)」の承認があるものの、本要望にあるようなVZVも含むヘルペスウイルスに起因するぶどう膜炎の治療に関しては承認されていない。また、角膜炎あるいは

角膜・ぶどう膜炎の治療に対してアシクロビルを使用した際の無作為化比較試験は存在するが、ぶどう膜炎のみのデータは乏しく、さらには要望されたバラシクロビルについてはぶどう膜炎患者を含んだ無作為化比較試験はない。本邦においてもバラシクロビルの本適応に対する有用性が認識されているため、使用経験の報告は複数あるものの、無作為化比較試験のような高いエビデンスレベルの臨床試験は実施されていない。このように、VZVを含むヘルペスウイルスに起因するぶどう膜炎の治療としては、一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されていることは確認できていない。

<要望用法・用量について>

1) 本要望書では VZV を含むヘルペスウイルスに起因するぶどう膜炎の治療に対し、1回 1000mg、1日 3回内服の用法・用量が提案されているが、海外には HSV 眼感染症 (1回 500mg、1日 2回内服) に対する承認はあるものの、VZV 眼感染症に対して要望された用法・用量は承認されていない。

<臨床的位置づけについて>

1) バラシクロビルの本適応に対する有用性は広く認識されているが、海外においても VZV を含むヘルペスウイルスに起因するぶどう膜炎の治療については承認がなく、国内外ガイドラインにおいても推奨されていない。

しかしながら、社会保険診療報酬支払基金の第 9 次審査情報提供事例 (平成 23 年 9 月 26 日提供分) によると、原則としてバラシクロビルをヘルペスウイルスに起因するぶどう膜炎である「急性網膜壊死」、「ヘルペスウイルス性虹彩炎」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認めることが通知されているため、この通知により要望された効能・効果に対して保険診療下での使用は一部可能であるものと考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 該当なし

#### 5. 備考

<その他>

1) 特記事項なし

#### 6. 参考文献一覧

1) Miserocchi E et al. Efficacy of valacyclovir vs acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease: a pilot study. Am J Ophthalmol 2007;144:547-551.

2) Collum LM et al. Oral acyclovir (ZOVIRAX) in herpes simplex dendritic corneal ulceration. Br J Ophthalmol 1986;70:435-8.



- 3) Herpetic Eye Disease Study Group. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. *New Engl J Med* 1998;339:300-306.
- 4) Nussenblatt RB, Whitcup SM. Uveitis. *Fundamentals and clinical practice*. Fourth ed. Mosby Elsevier 2010; p.102, 186-187.
- 5) 蕪城俊克 ヘルペス性虹彩毛様体炎. 眼内炎症診療のこれから. 眼科プラクティス 岡田アナベルあやめ編. 文光堂. 東京. 2007. p.106-109.
- 6) 丸山耕一 疾患別治療戦略と処方の実際 ぶどう膜疾患 ヘルペスウイルスによる前部ぶどう膜炎 眼科薬物治療 A to Z 眼科プラクティス 2008. 23 巻 p.144-145.
- 7) 山本紗也香他. 角膜炎を伴わない単純ヘルペスウイルス 1 型虹彩毛様体炎の 3 例. *あたらしい眼科* 2010.27(2) p.252-255.
- 8) 北市伸義 ヘルペス虹彩毛様体炎 *臨床眼科* 2008;62(9),1430-1435.