

審査報告書

平成 19 年 3 月 6 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アクチビア軟膏、クリアビル軟膏、クレアビア軟膏、 クイックリア軟膏 ②キュアシス軟膏、レブリーHP軟膏、ヘルペシア軟膏
[一般名]	アシクロビル
[申請者]	①グラクソ・スミスクライン株式会社 ②大正製薬株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 10 月 29 日
[申請区分]	一般用医薬品 区分 (2)
[特記事項]	特になし
[審査担当部]	一般薬等審査部

## 審査結果

平成 19 年 3 月 6 日作成

[販売名]	①アクチビア軟膏、クリアビル軟膏、クレアピア軟膏、 クイックリア軟膏
[一般名]	②キュアシス軟膏、レブリーHP 軟膏、ヘルペシア軟膏 アシクロビル
[申請者]	①グラクソ・スミスクライン株式会社 ②大正製薬株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 10 月 29 日
[成分・分量]	100g 中アシクロビル 5g

### [審査結果]

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで一般用医薬品として承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付すことが適当であると判断した。

[効能・効果]	口唇ヘルペスの再発（過去に医師の診断・治療を受けた方に限る）
[用法・用量]	1 日 3～5 回、適量を患部に塗布する。 (唇やそのまわりにピリピリ、チクチクなどの違和感をおぼえたら、すぐに塗布する)

### 承認条件

承認後、少なくとも 3 年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。

## 審査報告

平成 19 年 3 月 6 日

### 1. 品目の概要

[販売名]	①アクチビア軟膏、クリアビル軟膏、クレアピア軟膏、 クイックリア軟膏 ②キュアシス軟膏、レプリーHP軟膏、ヘルペシア軟膏
[申請者]	①グラクソ・スミスクライン株式会社 ②大正製薬株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 10 月 29 日
[成分・分量]	100g 中アシクロビル 5g
[申請時の効能・効果]	口唇及び顔面における単純疱疹（ヘルペス）
[申請時の用法・用量]	1 日数回、適量を患部に塗布する。

### 2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本品目については、一般用医薬品専門協議における議論を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）において審査がなされた。

#### イ. 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

本剤は、抗ウイルス成分であるアシクロビルを一般用医薬品の有効成分として初めて含有する新一般用医薬品（以下、スイッチ OTC）である。アシクロビルは、米国及び英国ウエルカム研究所で共同開発された抗ウイルス剤であり、単純ヘルペスウイルス I 型・II 型及び水痘・帯状疱疹ウイルスに対する有効性を示す。その多様な病型に対応するために点滴静注剤、経口剤、眼軟膏剤及び局所外用剤が開発され、世界 100 カ国以上で承認されている。外用剤としては、1982 年（昭和 57 年）に医療用医薬品として米国で軟膏剤が承認され、現在 115 カ国で承認されており、一般用外用剤としては、1991 年（平成 4 年）にニュージーランドで承認された後、ドイツ、英国をはじめ現在 43 カ国で承認されている。

我が国では、日本ウエルカム株式会社（現グラクソ・スミスクライン株式会社）と住友化学株式会社（現大日本住友製薬株式会社）との共同開発により、昭和 60 年に点滴静注用製剤と眼軟膏が承認され、次いで昭和 63 年に経口剤の 200mg 錠、平成 4 年に 400mg 錠、平成 5 年に軟膏剤、平成 6 年に顆粒剤の剤型が追加されている。軟膏剤については、平成 15 年 3 月に再審査結果が通知され（再審査期間 6 年）、承認の効能・効果、用法・用量に変更はないとされている。

申請者は、本品の開発の背景及び意図を次のように述べている。

口唇ヘルペスは、風邪の発熱や体力の低下の際に口唇及びその周辺に発症する水疱を伴

う疾患であり、部位が口唇やその周辺であることから、患者にとっては精神的苦痛が大きく、生活の質（QOL）を低下させる疾患の一つである。日本において約 800 万人の罹患と推定されているが、口唇ヘルペスに対する治療薬は、国内では一般用医薬品として上市されていない。一般用医薬品承認審査合理化等検討会の中間報告書「セルフメディケーションにおける一般用医薬品のあり方について」（平成 14 年 11 月）においても、国民の健康ニーズを反映した一般用医薬品の例として「口唇ヘルペスの改善」（外用剤）が挙げられていることを受け、我が国で医療用医薬品として長く使用され、かつ海外における一般用医薬品としての使用実績のあるアシクロビル外用剤をスイッチ OTC として申請するに至ったものである。

本剤は、アシクロビル 5%含有の医療用医薬品「ゾビラックス軟膏 5%」を同一の成分及び分量にてスイッチ OTC 化されるものである。医療用医薬品の効能・効果である「単純疱疹」のうち、一般使用者の自己診断が可能と考えられる口唇・顔面ヘルペスを対象疾患と考え、効能・効果を「口唇及び顔面における単純疱疹（ヘルペス）」として申請が行われた。

#### ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤は医療用医薬品の「ゾビラックス軟膏 5%」と同一処方・分量の製剤である。本剤の規格及び試験方法は、医療用の承認内容を基とし、現在の科学水準等を考慮して一部見直しが行われた。医療用医薬品との主な違いは、薄層クロマトグラフィーにおいて  $R_f$  値を設定した点、定量法において紫外可視吸光度測定法から液体クロマトグラフィーに変更した点、及び局外規アシクロビルの項に合わせ、純度試験（類縁物質）を設定した点である。なお、今回の申請に際し、改めて 3 ロット 3 回の試験が実施されている。

機構は、有効成分の含量について医療用医薬品の規格である ■～■%を基に「■～■%」と設定されていたが、実測値及び安定性試験結果に基づき規格を狭められないか検討を求めたところ、申請者から「■～■%」に変更するとの回答があり、機構はこれを了承した。その他、申請書の記載を第十五改正日本薬局方に準拠した表現に改めるよう照会し、対応された。

#### ハ. 安定性に関する資料

本剤の安定性については、医療用「ゾビラックス軟膏 5%」の申請時に旧安定性試験ガイドラインによる A 法（室温、36 カ月）及び B 法（30℃、24 カ月）で確認されていたが、一般用医薬品としての申請に際し、安定性試験ガイドラインに準拠して、新たに試験が行われた。なお、ゾビラックス軟膏 5%の苛酷試験（■℃、■カ月）において、一部のロットに物理的な分離が認められたことから、本申請では長期保存試験（25℃60%RH、36 カ月）が実施された。その結果、性状、確認試験は規格及び試験方法に定められた規格に適合し、

有効成分の含量にも明確な変化は認められなかった。純度試験における総類縁物質においてわずかに経時的な増加傾向が観察されたが、その増加量は 36 カ月間で最大 ■■■%程度であること、また 36 カ月後の■■■■■以外の個々の類縁物質量が■■■%であったが、本申請品の最大 1 日投与量（1 包装単位である 2g を仮定）から必要とされる不純物の報告の閾値である 0.1%（平成 9 年 6 月 23 日付薬審第 539 号「新有効成分医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」）と同程度であることから問題ないと考察されている。

機構は、医療用の苛酷試験で物理的分離が認められたことに対し、高温多湿な日本の気候条件下での流通において問題が生じないか説明を求めたところ、申請者は、苛酷試験では■■カ月目で分離が認められたが、日本の気候条件下で■■℃程度となるのは一時的であること、室温条件下での長期保存試験で安定であったことから、通常の流通過程において品質を十分に保証し得ると回答した。また、添付文書中に保管及び取扱い上の注意として「直射日光の当たらない湿気の少ない 30℃以下の涼しい場所に密栓して保管してください」と記載することで注意喚起を行うと回答があり、機構はこれを了承した。

## ニ. 毒性に関する資料

医療用「ゾビラックス軟膏 5%」の承認申請時の資料に基づいて、毒性に関する内容が資料概要中にまとめられており、新たな試験は実施されていない。

## ホ. 薬理作用に関する資料

医療用「ゾビラックス軟膏 5%」の承認申請時の資料に基づいて、薬理作用に関する内容が資料概要中にまとめられており、新たな試験は実施されていない。

## へ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

医療用「ゾビラックス軟膏 5%」の承認申請時の資料に基づいて、吸収・分布・代謝・排泄作用に関する内容が資料概要中にまとめられており、新たな試験は実施されていない。

## ト. 臨床試験に関する資料

本項については、医療用「ゾビラックス軟膏 5%」の承認申請時の資料及び市販後調査結果を中心に、申請当初、効能・効果を「口唇及び顔面における単純疱疹（ヘルペス）」としていたことから、対象疾患を口唇・顔面ヘルペスとし、さらに、医師の管理下での治療が望ましいと考えられる重症例を除いた軽症及び中等症の症例を対象に、一般用医薬品としての有効性及び安全性について検討が行われた。

医療用医薬品承認時までの臨床試験としては、第一相試験、前期第二相試験、後期第二相試験、第三相比較試験、一般臨床試験が実施されており、有効率（有効以上）は 85.7%（222/259）、副作用発現率は 2.0%（6/301）であった。発現した副作用は瘙癢 2 例、刺激

感4例であり、いずれも軽度又は中等度であった。

市販後調査における使用成績調査は、平成6年2月～平成9年6月の調査期間中に全国496施設より4,456例が収集され、改善率（改善以上）は95.2%（3,433/3,606）、副作用発現率は0.63%（24/3,816）であった。重篤な副作用は白血球減少の1例1件であり、関連性は不明であった。特別な背景を有する患者に関する事項として、小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用例について検討したところ、特段の問題は認められなかった。また、特別調査が妊産婦に対し実施され、平成5年10月1日～平成11年9月30日の期間中に全国37施設より45例が収集された。安全性評価対象症例39例のうち、2例に副作用が発現した。重篤な副作用として出生児における奇形腫が1例1件認められたが、本剤との関連性は不明であった。

再審査期間終了後に副作用症例報告が行われた重篤な副作用は、自発報告による左眼角膜炎及び左眼虹彩炎の1例2件であった。本剤との関連性はそれぞれ「確実」及び「疑われる」であるが、当該症例は、眼に対し皮膚用の軟膏を誤用したものであった。

本品の一般用医薬品としての有効性を評価するために、医療用医薬品承認時の有効性評価対象症例259例のうち、軽症及び中等症の口唇・顔面ヘルペス150例について再解析を行った結果、有効率は有効以上86.7%（130/150）、やや有効以上98.0%（147/150）であった。また、重症度、投与回数、投与期間等の背景因子別に有効性を検討したが、背景因子による有効率の差は特段認められなかった。

また、市販後調査時の有効性評価対象症例3,614例のうち、軽症及び中等症の口唇・顔面ヘルペス2,633例について同様に再解析を行った結果、臨床効果は改善以上95.5%（2,515/2,633）、やや改善以上98.7%（2,599/2,633）であった。また、背景因子による有効率の差は特段認められなかった。

一方、本品の一般用医薬品としての安全性を評価するために、医療用医薬品承認時の安全性評価対象症例301例のうち、軽症及び中等症の口唇・顔面ヘルペス152例について再解析を行った。副作用発現症例は再発3例、初発1例で認められ、内訳は「痒痒」、「刺激感」各2例2件であり、いずれも投与継続中又は中止後に消失した。総発現率は2.6%（4/152）であり、その発現傾向は医療用医薬品承認時の場合と同様で、特定の傾向は認められなかった。また、臨床検査値の異常変動が2例2件認められたが、本品との因果関係はいずれも「不明」であり、安全性判定ではいずれも「安全性に問題なし」と評価された。

また、市販後調査時の安全性評価対象症例3,816例のうち、軽症及び中等症の口唇・顔面ヘルペス2,764例について同様に再解析を行った結果、主な副作用は接触（性）皮膚炎、投与部位刺激感、投与部位疼痛の適用部位障害が0.22%（6/2,764）、紅斑性皮疹、痒痒（症）等の皮膚・皮膚付属器障害が0.18%（5/2,764）、 $\gamma$ -GTP上昇、低コレステロール血症、貧血、白血球減少（症）、血小板減少（症）が各0.04%（1/2,764）で、総発現率は0.43%（12/2,764）であり、その発現傾向は医療用医薬品承認時の場合と同様、市販後調査でも特定の傾向は認められなかった。

次項に記載するとおり、審査過程において適用対象が再発のみに変更されたことから、機構は、再発と初発それぞれについての再解析を求めたところ、申請者は再解析結果を提示し、医療用医薬品承認時の症例のうち軽症及び中等症の口唇・顔面ヘルペスにおける有効率は再発で有効以上 84.5% (87/103)、やや有効以上 97.1% (100/103)、初発で有効以上 93.3% (42/45)、やや有効以上 100% (45/45) とそれぞれの有効性に差が認められないことが確認されたと回答し、機構はこれを了承した。

#### ◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

##### 効能・効果について

申請者は、医療用「ゾピラックス軟膏5%」の効能・効果である「単純疱疹」のうち、重篤化することが少なく、自覚症状の推移が分かりやすいと考えられる口唇・顔面ヘルペスを一般用医薬品としての対象と考え、当初、効能・効果を「口唇及び顔面における単純疱疹（ヘルペス）」として申請した。

機構は、初発の場合にヘルペスであるか否かを一般使用者が自己診断することは困難と考え、初発と再発の取扱いについての見解を求めたところ、申請者は、初発の場合は医師による診断が必要であると考えられることから、適用対象を再発に限定すると回答した。機構は、再発した疾患の治療に限定した一般用医薬品は過去に例がないことから、その妥当性について専門協議にて検討を行った。その結果、ヘルペスは前駆症状が特徴的で過去に発症した者にとっては自己診断が比較的容易であること、早期に医薬品を使用すると治りが早く、重篤な症状になりづらいことなどから、本申請においては妥当であると判断した。さらに、一般使用者が理解しやすいように「過去に医師の診断・治療を受けた方に限る」といった旨を効能・効果に記載するよう検討を求め、申請者は記載すると回答した。

機構は、適用部位を「口唇及び顔面」としている点について、顔面ヘルペスの自己診断は困難と考えられること、海外の一般用アシクロビル外用剤では多くが「口唇」のみを適用としていることから、顔面適用の妥当性を再度検討するよう求めたところ、申請者は「口唇」のみとすると回答した。

上記回答を受け、機構は、「口唇」に限定した臨床試験成績の再解析を行う必要がないか尋ねたが、申請者は、臨床試験で「口唇・顔面ヘルペス」として評価が行われたため、口唇のみの症例を抽出することは困難であるものの、口唇と顔面は同じ病型を示すことから、変更後の有効性及び安全性についても「口唇・顔面ヘルペス」の結果で評価可能と考える と回答し、機構はこれを了承した。

申請者は、申請当初は疾患名を「単純疱疹（ヘルペス）」としていたが、「ヘルペス」という文言は一般使用者に認知されているとの調査結果に基づき、「単純疱疹」から「ヘルペス」への変更を申し出た。

以上の結果より、機構は、本剤の効能・効果を「口唇ヘルペスの再発（過去に医師の診

断・治療を受けた方に限る)」に変更することが妥当と判断した。

#### 用法・用量について

医療用申請時の臨床試験及び市販後調査成績の再解析の結果、1日2～8回の使用で有効性及び安全性が確認されていることから、当初、「1日数回、適量を患部に塗布する」と設定されていた。

機構は、海外において1日あたりの投与回数及び投与間隔が設定されていることから、本剤についても投与回数及び投与間隔を設定するよう求めたところ、申請者は、臨床試験成績において1日3～5回投与による評価症例が最も多かったこと、海外での用法がすべて1日5回であることに基づき、投与回数を「1日3～5回」と設定すると回答した。投与間隔については、添付文書の「用法及び用量」欄に解説として「使用時期は、毎食後と就寝前などの使用が目安です」と記載することで対応すると回答した。

機構は、本剤は再発初期の使用が効果的な薬剤であることから、その旨の情報提供を行う必要はないか照会したところ、申請者は、用法・用量に、再発初期の症状を平易に表現した「(ピリピリ、チクチクなどの違和感をおぼえたら、すぐに塗布する)」との文言を追記すると回答した。

機構は、以上の回答を了承した。

#### 使用上の注意について

本剤の使用上の注意案は、非臨床試験成績、臨床試験成績、医療用「ゾビラックス軟膏5%」の添付文書を基に、平成11年8月12日医薬発第983号「一般用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠して設定された。また、医療用の添付文書に記載されている副作用のうち接触皮膚炎、瘙痒、紅斑性皮疹、皮膚薄片剥離、血管浮腫、蕁麻疹については、一般使用者に理解しやすい表現に読み替えられた。

申請者は、効能・効果から初発及び顔面適用を削除したことを踏まえ、「してはいけないこと」に「初めて発症したと思われる人、患部が広範囲の人」を追記した。

また、申請者は、初発を削除したことに伴い、申請当初は「相談すること」の項に記載していた「乳幼児」について初発の可能性が高いと考え、医師への受診を勧奨する観点から、記載区分を「してはいけないこと」の項に変更した。

機構は、口唇ヘルペスがアトピー性皮膚炎と合併した場合、重症化する可能性があることから注意喚起を行う必要はないか検討を求めたところ、申請者は「相談すること」の項にアトピー性皮膚炎の人を記載すると回答した。

機構は、本剤が漫然と使用されることを防ぐため、使用期間の目安を記載するよう検討を求めたところ、申請者は、文献において口唇ヘルペスの罹病期間は4～14日程度と記載されていること、海外の一般用医薬品の添付文書で10日間と記載されていることを参考に、投与期間の目安を10日間と定め、薬局向け製品解説書及び使用者向け説明資料に記載する

と回答した。

機構は、安全性の観点から口に入れたりなめたりしない旨の注意喚起と「相談すること」に「湿潤やただれがひどい人」を記載する必要性について検討を求めたところ、申請者は、それぞれ記載すると回答した。

機構は、本剤が一般用医薬品として初めて「再発」を対象とすることを考慮し、本剤の適正使用を担保するための対策について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

- ① 薬局・薬店に対し、薬剤師向けの情報を記載した薬局向け製品解説書を作成し、販売店に配布するとともに、服薬指導及び生活指導を依頼する。
- ② 一般使用者に対する情報提供、適用対象のチェックリスト及び注意事項を記載した使用者向け説明資料を作成し、販売店に配布する。販売の際、薬剤師が使用者とともに本資料を用いてチェックを行った後、使用者に渡すことで適正使用の徹底を図る。

機構は、重症例については本剤の適用を除外し、医師への受診を勧奨すべきと考え、この点について申請者の対策を求めた。申請者は、文献調査に基づき、患部が広範囲の場合、水疱が大きい（小豆大）場合、頭痛を伴う場合、疼痛がひどい場合を重症と考え、「患部が広範囲の場合」を使用上の注意の「してはいけないこと」に、他は薬局向け製品解説書及び使用者向け説明資料にそれぞれ記載し、店頭において医師への受診を強く勧めると回答した。

機構は、適用外部位や類似疾患への誤用を防ぐための対策を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

- ① 適用外部位については、使用上の注意の「してはいけないこと」に「唇とそのまわりをのぞく部位。（口唇ヘルペスは唇及びその周囲にできるものです）」と記載することで誤用を防ぐ。
- ② 類似疾患として、ヘルペス性歯肉口内炎、口角びらん症が挙げられるが、ヘルペス性歯肉口内炎は、6カ月～6歳児の初発として発症する疾患であることから、初発及び6歳未満の乳幼児を禁忌とした本剤の誤用は回避できる。口角びらん症は口唇ヘルペスに特徴的な水疱を伴わないため、再発患者においては症状の相違を認識できると考える。
- ③ アシクロビルはウイルスの存在しない患部では活性化が起こらないため、正常細胞に対する毒性は極めて低く、仮に誤用されても安全性上の問題はない。

機構は、本剤は一般家庭における常備薬としての保管が考えられるが、初発の家族に対しての使用を防止するための対策について検討を求めたところ、申請者は、添付文書のほか、薬局向け製品解説書及び使用者向け説明資料にその旨を記載することで注意喚起を促すと回答した。

機構は以上の回答を了承した。

#### 包装単位について

申請者は当初、包装単位を 2g 又は 5g と想定していた。

機構は、1 回の罹患における使用量から考えて、5g を開封後使用期限の目安である 6 カ月で使い切るのは困難と考えられること、包装単位を大きくすることで過剰使用の助長が懸念されることから、包装単位を 2g 以下とするよう検討を求めた。申請者から、そのようにすると回答があり、これを了承した。

### 3. 総合評価

以上のような検討を行った結果、機構は提出された申請内容について、以下の効能・効果、用法・用量において本品を承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付すことが適当であると判断する。

[効能・効果] 口唇ヘルペスの再発（過去に医師の診断・治療を受けた方に限る）

[用法・用量] 1 日 3～5 回、適量を患部に塗布する。

（唇やそのまわりにピリピリ、チクチクなどの違和感をおぼえたら、すぐに塗布する）

#### 承認条件

承認後、少なくとも 3 年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。