

審査報告書

平成 21 年 5 月 11 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]	アラセナ S、コールドシール、コールドソア
[一般名]	ピダラビン
[申請者]	佐藤製薬株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 3 月 30 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 21 年 5 月 11 日作成

[販売名] アラセナ S、コールドシール、コールドソア
[一般名] ビダラビン
[申請者] 佐藤製薬株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 3 月 30 日
[成分・分量] 100g 中ビダラビン 3g

[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 1 ～ 4 回、患部に適量を塗布する。

（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 21 年 5 月 11 日

1. 品目の概要

[販売名]	アラセナ S、コールドシール、コールドソア
[申請者]	佐藤製薬株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 3 月 30 日
[成分・分量]	100g 中 ビダラビン 3g
[申請時の効能・効果]	口唇ヘルペスによる次の諸症状の緩和：唇、唇のまわりにできる痛みを伴う水ほう、発赤、ただれ、かゆみ
[申請時の用法・用量]	1 日 1 ~ 4 回、患部に適量を塗布する。

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。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。

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、抗ヘルペスウイルス成分であるビダラビン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。ビダラビンは、塩基としてアデニンを含有したアラビノシドであり、1960 年（昭和 35 年）に Stanford Research Institute の Lee らにより合成された。我が国では持田製薬株式会社にて医療用医薬品としての開発が行われ、昭和 59 年に「単純ヘルペス脳炎」の適応で点滴静注用製剤が承認され、翌年に「免疫抑制患者における带状疱疹」の効能が追加された。その後、平成 4 年に軟膏剤が「带状疱疹、単純疱疹」の適応で承認され、平成 20 年 3 月に医療事故防止に係る代替新規承認を取得し、現在は「アラセナ - A 軟膏 3%」の販売名で使用されている。軟膏剤については平成 12 年 12 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た。その他、クリーム剤が平成 13 年に承認を取得している。

申請者は、本剤の開発の妥当性について次のように述べている。

口唇ヘルペスは単純ヘルペスウイルス HSV-1 が不顕性感染を起こし、発熱等により誘発され発症するもので、国内で同ウイルスには成人の 7~9 割が感染し、そのうち 1~10% に発症するとされている。1~2 週間程度で自然治癒するが、口唇に痛みや水疱を伴うことから患者にとっては大きな負担となる。本疾患はしばしば再発を繰り返し、再発の場合、発

症する部位や症状がほぼ同じという特徴があることから、販売時に十分に情報提供を行うことで一般用医薬品として適正に使用することが可能と考えられる。また、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から、再発性口唇ヘルペス患者の生活の質(QOL)の改善のために本剤をスイッチ OTC とする意義は大きいと考え、本申請に至ったものである。

なお、我が国ではアシクロビル軟膏剤が一般用口唇ヘルペス治療薬として平成 19 年 7 月に承認されており、本剤の効能・効果、用法・用量等はそれと同様である。

ビダラピンの海外での使用状況は、眼軟膏が 1975 年(昭和 50 年)以降の 6 年間で旧西ドイツ、米国、イギリス、フランスで承認され、注射剤が 1978 年(昭和 53 年)以降の 3 年間で米国、フランス、イギリスで承認された。その後、販売されていたが、現在では医療用・一般用ともに使用は確認されていない。

機構は、海外で現在それらが使用されていない理由及び本剤が海外で発売されなかった理由について説明を求めた。申請者は、眼軟膏、注射剤ともにより有用な成分が処方されるようになったため使用されなくなったものと推察している。機構は、安全性での問題はなかったのか照会したところ、申請者は、文献調査等において副作用報告数が少ないなどの理由より、安全面での問題から販売中止となったものではないと説明した。また、本剤が海外で発売されなかった理由は、開発元である持田製薬株式会社の方針である、と回答した。

機構は、以上の回答と共に、本成分が我が国で医療用のヘルペスウイルス外用剤として十分な使用実績があり 7 割以上のシェアを占めること、本邦での副作用報告などをみても安全性について特に懸念すべき点はないと考えられることから、本剤を一般用医薬品とすることに特段の問題はないものと判断した。

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「アラセナ - A 軟膏 3%」と同一処方・分量の製剤であり、本剤の規格及び試験方法についても、医療用医薬品と同一の内容にて申請された。

機構は、確認試験及び定量法においてクロロホルムが用いられていたことから、有害試験を使用しない試験法へ変更するよう検討を求めた。申請者は 3 ロット 3 回の実測値に基づき、別の溶媒を用いた方法に変更すると回答した。また、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たところ、これも対応された。

機構は以上の回答について、問題ないものと判断した。

ハ．安定性に関する資料

医療用医薬品の承認申請時の試験成績に基づき、安定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。

機構は、医療用の苛酷試験で「40 以上の高温で本剤が液状化するため 35 に設定された」との経緯があったことに関連し、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。申請者は、実際に液状化が認められるのは 付近であるものの、日本の気候を考慮し、添付文書に保管及び取扱い上の注意として具体的な保存温度を「30 以下」と記載し注意喚起を行うと回答した。機構は、日本の気候条件において液状化するような高温下におかれることは一般的に考えにくいこと、室温条件下での長期保存試験で安定であったことも考慮し、回答を了承した。

ニ．薬理作用に関する資料

本項については、医療用医薬品申請時の試験成績、及び参考資料として薬剤耐性ウイルス出現における他剤との比較に関する資料が添付されているが、新たな試験は実施されていない。

ホ．吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

本項についても、医療用医薬品申請時の試験成績が添付されており、新たな試験は実施されていない。

ヘ．毒性に関する資料

本項についても、医療用医薬品申請時の試験成績が添付されており、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、医療用医薬品申請時の試験成績を基に一般用医薬品としての有効性・安全性が検討されており、新たな試験は実施されていない。また、再審査終了時の副作用報告及び再審査終了後の重篤な副作用報告がまとめられている。

医療用医薬品申請時には、耐薬性の検討、皮膚刺激性の検討のほか、带状疱疹・単純疱疹（陰部疱疹及びカボジー水痘様発疹症）における患者内比較試験、二重盲検比較試験、一般臨床試験の計 11 試験に関する資料が提出されている。本剤の対象疾患を口唇ヘルペスとすることから、単純疱疹に対して実施された一般臨床試験 3 試験のうち患部が口唇部である症例のみを集計した結果が示された。

集計対象症例は、口唇ヘルペスに対する総症例数 72 例であり、全症例が安全性解析対象症例とされた。そのうち本剤の適用外である 6 歳未満の乳幼児 3 例、中止症例、併用薬違反例、開始病日違反例各 1 例を除いた 66 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性は、全般改善度及び症状別重症度（紅斑 42 例、水疱 58 例、膿疱 15 例、痂皮 44 例、掻痒感 28 例、疼痛 45 例、びらん・潰瘍 44 例）について評価が行われた。全般改善度について、「著効」及び「有効」の割合はそれぞれ 18.2%（12/66）及び 53.0%（35/66）であり、「有効」以上の有効率は 71.2%（47/66）であった。症状別重症度については平均値の推移が示され、治癒の経過で発現する症状である痂皮及びびらん・潰瘍は投与 3（3±1）日目で一過性の重症度増加が認められたが、投与 7（7±2）日目からは減少に転じた。他の症状においては経日的な重症度の減少が認められ、特に紅斑、水疱、疼痛において顕著な重症度減少が認められた。

一方、医療用申請時の単純疱疹に対する臨床試験成績がまとめられており、陰部疱疹に対するプラセボ対照二重盲検比較試験において「有効」以上の有効率は本剤群 71.6%（68/95）、プラセボ群 54.2%（52/96）であり、本剤群が有意に高かったこと、カボジー水痘様発疹症に対するプラセボ対照患者内比較試験で、「有効」以上の有効率は本剤群 60.0%（15/25）、プラセボ群 20.0%（5/25）であり、本剤群が有意に高かったことが示された。

機構は、異なる試験を単純に比較することは難しいものの、ビダラビンの単純ヘルペスウイルスの増殖抑制作用は既知であり、口唇ヘルペスへの本剤の有効性は担保できると考えた。

また、本剤が我が国で医療用医薬品として長年使用されている事実も考え合わせ、以上より、本剤の本効能効果に対する有効性に特段の問題はないと判断した。

安全性については、解析対象症例 72 例中 1 例に接触皮膚炎様症状の副作用が認められ投与中止となっているが、成分パッチテストで陽性反応は認められていないことから、発疹部位への外用による刺激反応の可能性が大きいと考察している。

また、承認時までの副作用報告において、評価対象症例 512 例中、副作用発現症例は 8 例 8 件（1.56%）が認められた。発現した副作用は全て局所の皮膚・皮膚付属器障害であり、内訳は接触皮膚炎様症状 4 件（軽度 2 件、中等度 2 件）、しみる 2 件（いずれも軽度）、かゆみ 1 件（軽度）、びらん・潰瘍部位の二次感染 1 件（重篤）であった。このうち重篤例については、二次感染ということもあり、ビダラビンに特異的な副作用とは考え難いとされている。なお、全身性の副作用は認められなかった。

再審査終了時の副作用報告によると、使用成績調査で収集された 5,898 例中、副作用発現症例は 19 例 29 件（0.32%）であった。主なものは皮膚・皮膚付属器障害 0.20%（12 例 13 件）、適用部位障害 0.15%（9 例 10 件）等の使用部位に係る副作用であり、重篤な副作用は認められなかった。また、再審査期間中の副作用・感染症自発報告において重篤な副作用が 3 例 5 件認められ、内訳は「接触性皮膚炎」、「紅皮症」、非投与部位の「発疹、掻痒、顔面浮腫」各 1 件でいずれも回復又は軽快している。

再審査終了後の重篤な副作用報告として、因果関係が否定できないと考えられる「スターブンス・ジョンソン症候群」1 例 1 件が報告されている。対応措置については、ビダラ

ピンにおいて初めて報告された例であるため、特段の措置としては実施しないものの、副作用の発現に十分留意し情報収集を行うとされた。その後、現在までに同様の報告はなされていない。

機構は、本剤の適用対象を再発に限定していることから、初発と再発を分けて解析する必要はないか、再発患者のみで再解析した場合においても結果に違いが生じないかについて検討を求めた。申請者は、再発症例のみについて再集計し、「有効」以上の有効率は64.4% (29/45) であり、全症例における有効率71.2%と比較して大きな差は認められないと回答した。また、症状別重症度(平均値)推移については水疱、痂皮、掻痒感、疼痛、びらん・潰瘍では初発と再発に違いは認められず、紅斑、膿疱では、投与開始日に重症度の差が認められたが、重症度の推移の傾向は同様であったと述べている。

機構は、一般用医薬品の使用対象としての重症度を考慮する必要はないか検討を求めた。申請者は、一般薬の対象と考えられる軽度・中等度の症例のみについて再集計を行った結果を提示し、「有効」以上の有効率71.0% (44/62) は全症例における有効率71.2%と同等であり、症状別重症度(平均値)推移はいずれの症状においても全症例と軽症・中等症で違いは認められなかったと回答し、その結果が資料概要に記載された。

機構は、提出資料より軽症・中等症の再発症例における有効率について「有効」以上63.8% (27/43) であることを確認し、本剤の有効性・安全性に特段の問題はないと判断した。

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、医療用医薬品の効能・効果である「帯状疱疹、単純疱疹」のうち、一般使用者の自己判断が可能と考えられる口唇ヘルペスを一般用医薬品の対象と考え、その具体的症状を記載した「口唇ヘルペスによる次の諸症状の緩和：唇、唇のまわりにできる痛みを伴う水ほう、発赤、ただれ、かゆみ」として申請した。

機構は、初発の場合には自己判断が困難であることから再発の場合のみを対象とすべきであり、また、具体的な症状の記載は他疾患への誤用が起こる可能性があると考えられることから、既承認の一般用口唇ヘルペス治療薬と同様に、効能・効果は「口唇ヘルペスの再発」とし、さらに、適正使用を喚起するため「過去に医師の診断・治療を受けた方に限る」旨を記載するよう検討を求めた。申請者はそのように設定すると回答し、機構は了承した。

用法・用量について

医療用医薬品の用法・用量「患部に適量を1日1～4回、塗布又は貼布する。」を基に設定されたが、貼布用法は主に患部が広範囲である帯状疱疹に用いられること、本剤の適用部位である口唇部への貼布は患部が狭く困難な上、食事等の行動に支障をきたす可能性も

あることから、貼布用法を削除した「1日1～4回、患部に適量を塗布する。」として申請した。

機構は、本剤は再発初期に近い程効果が期待できる薬剤であることから、その旨の記載を用法・用量に盛り込むよう検討を求めた。申請者は、既承認一般用口唇ヘルペス治療薬と同様に「(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)」との文言を追記すると回答した。貼布用法を設定しない点も含め、機構は変更後の用法・用量について妥当であると判断した。

機構は、1日あたりの使用回数に幅があることから、回数の目安について情報提供できないか検討を求めた。申請者は医療用申請時の臨床試験成績を使用回数別に解析した結果を示し、1日使用回数とその有効率に特段の傾向は認められなかったこと、しかし、症状が軽度の場合は1日1～2回、中等度の場合には1日2～3回の使用が多かったことから、薬局・薬店向けにその旨の情報提供を行うと回答し、機構は了承した。

使用上の注意(案)について

本剤の使用上の注意案は、医療用「アラセナ - A軟膏 3%」の添付文書及び既存の一般用外皮用薬等を参考に設定された。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様症状、痒痒感については、一般使用者に理解しやすい表現に読み替えられた。

機構は、既承認の一般用口唇ヘルペス治療薬の記載事項を参考に、本剤において追記すべき事項がないか検討を求めた。申請者は、既承認品目と同様に、患部が広範囲の場合は重症のため医療機関を受診すべきであり、また乳幼児は初発である可能性が高いことから「患部が広範囲の人」、「6歳未満の乳幼児」を使用禁忌とすると回答した。また、一般家庭において常備薬としての保管が考えられることより、初発と思われる家族が使用しないよう注意を喚起する記載が盛り込まれた。その他、全体的に記載事項が整備され、機構は変更後の使用上の注意案について妥当であると判断した。

機構は、使用上の注意以外にも本剤の適正使用のための具体的な方策を示すよう求めた。申請者から、情報提供資料として薬局・薬店向け解説書及び使用者向け冊子が提示され、機構はその内容を了承した。

包装単位について

申請当初、本剤1本あたりの充てん量について特段の設定はなされていなかった。

しかし、機構は、1回の罹患における使用量を考慮すると、品質保持の観点から充てん量を大きくすべきではなく、過量投与を避けるためにも本剤における適切な充てん量を設定するよう検討を求めた。申請者は、本剤の適用部位を口唇部に限定しており、長期連用や適用部位以外への使用を防止するため、医療用医薬品の最小包装単位である2gと設定すると回答し、機構は回答を了承した。

その他

本申請においては、当初より申請資料全体を通し誤記及び体裁の不備等が多数存在し、さらに機構からの照会に対する回答にも誤記が散見された。データ自体の信頼性にも関わる問題でもあるため、機構はそれらの事実確認や修正等に多大な時間及び労力を費やさざるを得ない状況であった。なお、結果的に本申請についてはデータ等の信頼性に問題はないと考えた。

同申請者は、以前より他品目においても同様の問題を起こしていたことから、根本的な改善を図るよう説明を求めたところ、申請者から体制を見直すなどして、今後は二度と起こさないよう十分な点検を行い、信頼性を確保する旨約束した。機構はこの回答を了承した。

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・用量において本品目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1～4回、患部に適量を塗布する。

（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。