

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

抗ウイルス化学療法剤

処方箋医薬品

日本薬局方 バラシクロビル塩酸塩錠

**バラシクロビル錠500mg「DSEP」**

VALACICLOVIR TABLETS「DSEP」

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	バラシクロビル錠500mg「DSEP」： 1錠中バラシクロビル塩酸塩（日局）556.21mg （バラシクロビルとして500mg）を含有
一般名	和名：バラシクロビル塩酸塩（JAN） 洋名：Valaciclovir Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2013年8月15日 薬価基準収載年月日：2013年12月13日 発売年月日：2013年12月13日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： <a href="http://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php">http://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php</a>

本IFは2016年8月改訂（第6版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。



# IF 利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。  
ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	8
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	8
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	8
(1) 和 名	2	14. その他	8
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	9
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	9
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	9
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	10
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	10
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	10
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	10
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	10
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 無作為化並行用量反応試験	10
7. CAS登録番号	2	2) 比較試験	10
III. 有効成分に関する項目	3	3) 安全性試験	10
1. 物理化学的性質	3	4) 患者・病態別試験	10
(1) 外観・性状	3	(6) 治療的使用	11
(2) 溶解性	3	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	11
(3) 吸湿性	3	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	11
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	VI. 薬効薬理に関する項目	12
(5) 酸塩基解離定数	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12
(6) 分配係数	3	2. 薬理作用	12
(7) その他の主な示性値	3	(1) 作用部位・作用機序	12
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	12
3. 有効成分の確認試験法	3	(3) 作用発現時間・持続時間	12
4. 有効成分の定量法	3	VII. 薬物動態に関する項目	13
IV. 製剤に関する項目	4	1. 血中濃度の推移・測定法	13
1. 剤 形	4	(1) 治療上有効な血中濃度	13
(1) 剤形の区別、外観及び性状	4	(2) 最高血中濃度到達時間	13
(2) 製剤の物性	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	13
(3) 識別コード	4	(4) 中毒域	14
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定なpH域等	4	(5) 食事・併用薬の影響	14
2. 製剤の組成	4	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	14
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4	2. 薬物速度論的パラメータ	14
(2) 添加物	4	(1) 解析方法	14
(3) その他	4	(2) 吸収速度定数	14
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	(3) バイオアベイラビリティ	14
4. 製剤の各種条件下における安定性	4	(4) 消失速度定数	14
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	(5) クリアランス	14
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5		
7. 溶出性	5		
8. 生物学的試験法	7		

(6) 分布容積.....	14	16. その他.....	22
(7) 血漿蛋白結合率.....	14		
3. 吸 収.....	14	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	23
4. 分 布.....	14	1. 薬理試験.....	23
(1) 血液－脳関門通過性.....	14	(1) 薬効薬理試験.....	23
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	14	(2) 副次的薬理試験.....	23
(3) 乳汁への移行性.....	14	(3) 安全性薬理試験.....	23
(4) 髄液への移行性.....	14	(4) その他の薬理試験.....	23
(5) その他の組織への移行性.....	14	2. 毒性試験.....	23
5. 代 謝.....	15	(1) 単回投与毒性試験.....	23
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	15	(2) 反復投与毒性試験.....	23
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種.....	15	(3) 生殖発生毒性試験.....	23
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	15	(4) その他の特殊毒性.....	23
(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	15	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	24
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....	15	1. 規制区分.....	24
6. 排 泄.....	15	2. 有効期間又は使用期限.....	24
(1) 排泄部位及び経路.....	15	3. 貯法・保存条件.....	24
(2) 排泄率.....	15	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	24
(3) 排泄速度.....	15	(1) 薬局での取扱い上の留意点について.....	24
7. トランスポーターに関する情報.....	15	(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）.....	24
8. 透析等による除去率.....	15	(3) 調剤時の留意点について.....	24
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	16	5. 承認条件等.....	24
1. 警告内容とその理由.....	16	6. 包 装.....	24
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	16	7. 容器の材質.....	24
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	16	8. 同一成分・同効薬.....	24
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	16	9. 国際誕生年月日.....	24
5. 慎重投与内容とその理由.....	17	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	25
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	17	11. 薬価基準収載年月日.....	25
7. 相互作用.....	18	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	25
(1) 併用禁忌とその理由.....	18	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	26
(2) 併用注意とその理由.....	18	14. 再審査期間.....	26
8. 副作用.....	19	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	26
(1) 副作用の概要.....	19	16. 各種コード.....	26
(2) 重大な副作用と初期症状.....	19	17. 保険給付上の注意.....	26
(3) その他の副作用.....	19	<b>XI. 文 献</b> .....	27
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧.....	19	1. 引用文献.....	27
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度.....	19	2. その他の参考文献.....	27
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法.....	20	<b>XII. 参考資料</b> .....	28
9. 高齢者への投与.....	20	1. 主な外国での発売状況.....	28
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	20	2. 海外における臨床支援情報.....	28
11. 小児等への投与.....	21	<b>XIII. 備 考</b> .....	29
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	21	その他の関連資料.....	29
13. 過量投与.....	21		
14. 適用上の注意.....	21		
15. その他の注意.....	21		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

バラシクロビル塩酸塩は、アシクロビルの経口吸収性を改善したプロドラッグ（アシクロビルの L-バリルエステル）である。経口投与後速やかに消化管より吸収された後、活性代謝物であるアシクロビルに加水分解される。単純ヘルペスウイルス及び水痘・帯状疱疹ウイルスに対し強力な抗ウイルス作用を示す抗ウイルス化学療法剤であり、本邦では 2000 年 10 月に上市されている。

バラシクロビル錠 500mg「DSEP」は、第一三共エスファ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、平成 17 年 3 月 31 日付 薬食発第 0331015 号に基づき、規格及び試験方法を設定して加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2013 年 8 月に承認を取得し、2013 年 12 月より販売を開始した。

その後、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）の発症抑制の適応症追加、及び小児の用法・用量の追加の一部変更承認申請を行い、2015 年 5 月に承認を取得した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 抗ヘルペスウイルス薬であり、単純疱疹、帯状疱疹、水痘などに有効である。本薬の活性代謝物であるアシクロビルは、ヘルペスウイルスが持つチミジンキナーゼによってリン酸化され活性化アシクロビル三リン酸となり、これが DNA ポリメラーゼを阻害すると共に、ウイルスの DNA に取り込まれてウイルスの DNA 鎖形成を阻害する。正常宿主細胞ではリン酸化されないため、ウイルスに対する選択的な毒性を示すと考えられる。
- (2) バラシクロビルは 単純疱疹、帯状疱疹、水痘、性器ヘルペスの再発抑制に有用性が認められている。
- (3) 重大な副作用として、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（呼吸困難、血管浮腫等）、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群（DIC）、血小板減少性紫斑病、急性腎不全、精神神経症状、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、呼吸抑制、無呼吸、間質性肺炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、急性膀胱炎が報告されている。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和名

バラシクロビル錠 500mg 「DSEP」

#### (2)洋名

VALACICLOVIR TABLETS 500mg 「DSEP」

#### (3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

### 2. 一般名

#### (1)和名(命名法)

バラシクロビル塩酸塩 (JAN)

#### (2)洋名(命名法)

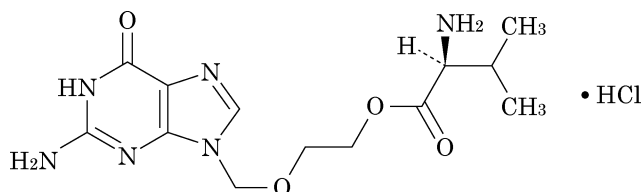
Valaciclovir Hydrochloride (JAN)

Valaciclovir (INN)

#### (3)ステム

抗ウイルス薬 : vir

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{13}H_{20}N_6O_4 \cdot HCl$

分子量 : 360.80

### 5. 化学名(命名法)

2-[(2-(Amino-1,6-dihydro-6-oxo-9*H*-purin-9-yl)methoxy)ethyl L-valinate monohydrochloride (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号 : KR1302 (バラシクロビル錠 500mg 「DSEP」)

略号 : VACV

### 7. CAS 登録番号

124832-27-5 (Valaciclovir Hydrochloride)

124832-26-4 (Valaciclovir)



## III. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

## (1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。結晶多形が認められる。

## (2) 溶解性

水に溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

0.05mol/L 塩酸試液に溶ける。

## (3) 吸湿性

該当資料なし

## (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

## (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

## (6) 分配係数

該当資料なし

## (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-7.1 \sim -11.1^\circ$  (1g、水、20mL、100mm)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

## 3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方バラシクロビル塩酸塩の確認試験法による。

## (1) 紫外可視吸光度測定法

## (2) 赤外吸収スペクトル測定法（塩化カリウム錠剤法）

## (3) 塩化物の定性反応

## 4. 有効成分の定量法


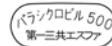
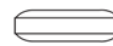
日本薬局方バラシクロビル塩酸塩の定量法による。

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	有効成分	剤形	色	外形		
				大きさ (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
バラシクロビル錠 500mg「DSEP」	1錠中 バラシクロビル塩酸塩（日局） 556.21mg （バラシクロビルとして 500mg）	フィルム コーティング錠	白色～ 微黄白色			
				18.5(長径) 7.5(短径)	6.2	700

## (2) 製剤の物性

該当資料なし

## (3) 識別コード

バラシクロビル錠 500mg「DSEP」：バラシクロビル 500 DSEP、バラシクロビル 500 第一三共エスファ

## (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量

バラシクロビル錠 500mg「DSEP」：1錠中にバラシクロビル塩酸塩（日局）556.21mg  
（バラシクロビルとして 500mg）を含有

## (2) 添加物

結晶セルロース、クロスポビドン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール  
400、ポリソルベート 80、酸化チタン、カルナウバロウ

## (3) その他

該当しない

## 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

## (1) 加速条件下での安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、バラシクロビル錠 500mg「DSEP」  
は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

## PTP 包装

試験項目※1〔規格値〕		40±1℃、75±5%RH			
		開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状〔白色～微黄白色のフィルムコーティング錠〕		適	適	適	適
確認試験	(1)薄層クロマトグラフィー〔※2〕	適	適	適	適
	(2)塩化物の定性反応〔※3〕	適	適	適	適
純度試験	(1)光学異性体〔※4〕	適	適	適	適
	(2)類縁物質	適	適	適	適
製剤均一性試験〔15.0%以下〕		適			適
溶出試験〔0.1mol/L 塩酸試液、50rpm、30分間、75%以上〕		適			適
定量〔95.0～105.0%〕※5（平均含有率（%）±C.V.）		98.5±0.5	98.7±0.9	97.4±0.6	97.3±0.6

※1：試験法及び規格値は試験実施時の方法及び値

※2：試料溶液から得た主スポットは標準溶液から得たスポットと Rf 値が等しい。

※3：溶液に硝酸銀試液を加えるとき、白色の沈殿物を生じる。この一部に希硝酸を加えても溶けない。また、他の一部に過量のアンモニア試液を加えるとき、溶ける。

※4：試料溶液のバラシクロビルに対する相対保持時間約 0.6 のピーク面積は、標準溶液のバラシクロビルのピーク面積の 5/6 より大きくない（2.5%以下）。

※5：3Lot の平均値

## (2)無包装状態での安定性試験

バラシクロビル錠 500mg「DSEP」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験〔性状、溶出性、純度、定量、硬度〕を行った。

試験条件		結果	
温度	40℃、褐色ガラス瓶（密栓）、3ヵ月	変化なし	
湿度	25℃、75%RH、褐色ガラス瓶（開放）、3ヵ月	性状	わずかに膨潤（規格内）
		溶出性	低下
		硬度	低下傾向（規格内）
光	25℃、無色ガラス瓶（密栓）、総照射量 120 万 Lux・hr	変化なし	

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 7. 溶出性

## (1)公的溶出試験

バラシクロビル錠 500mg「DSEP」は日本薬局方医薬品各条に定められたバラシクロビル塩酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認された。

溶出規格					試験結果 (%)
表示量	試験液	回転数	規定時間	溶出率	
500mg	pH1.2	50rpm	30分	75%以上	91～104

(2)後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験<sup>2)</sup>

## バラシクロビル錠 500mg 「DSEP」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号）」に基づき、試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方溶出試験第 1 液

pH5.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液

水 日本薬局方精製水

回転数：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH6.8)

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【pH5.0、50rpm】、【pH6.8、50rpm】、【水、50rpm】、【pH6.8、100rpm】：

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

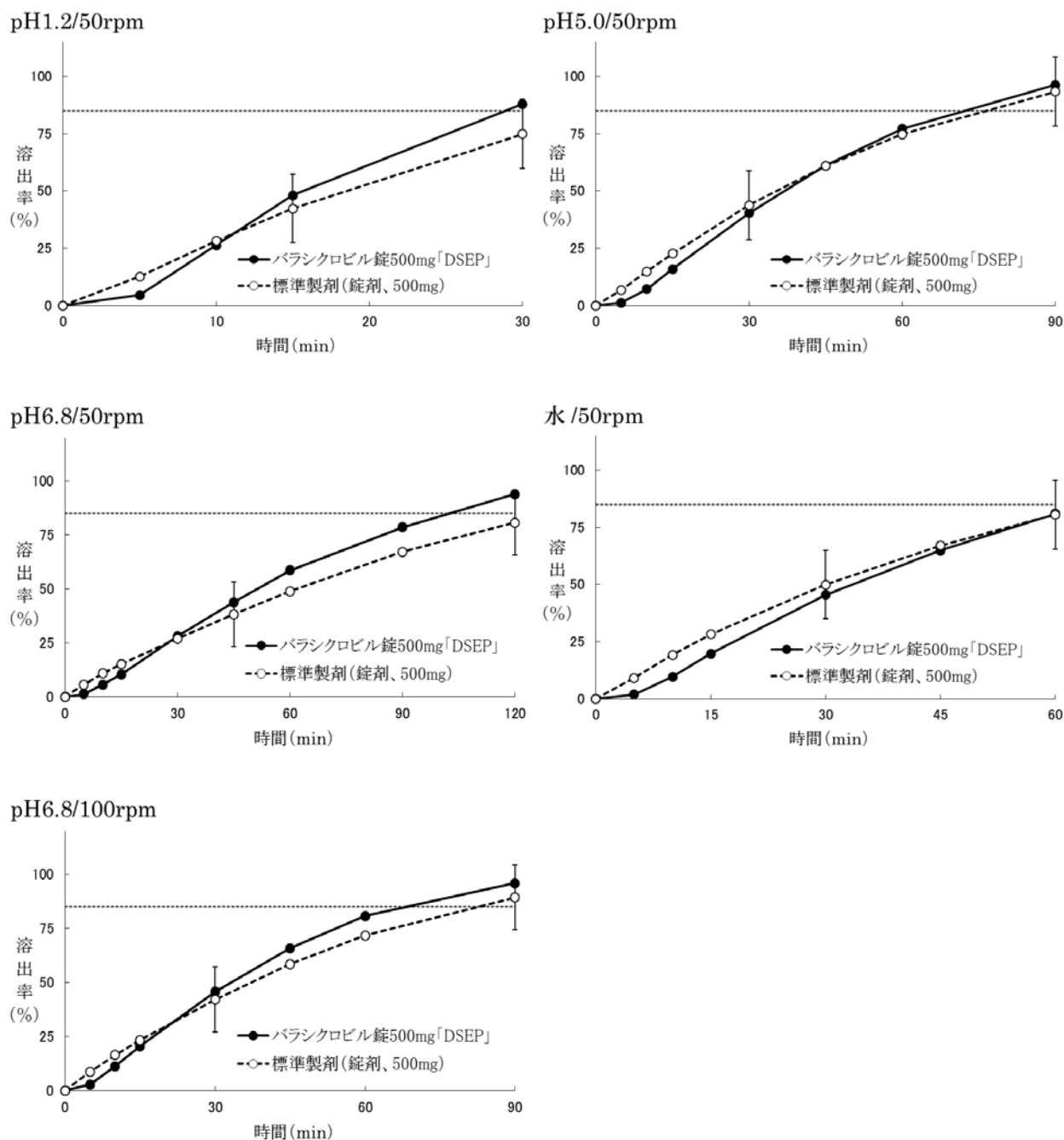
規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

## 溶出挙動における類似性（バラシクロビル錠 500mg 「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件	溶出時間 (分)	平均溶出率(%)			判定	判定基準 (バラシクロビル錠 500mg 「DSEP」の溶出条件)	
		バラシクロビル錠 500mg 「DSEP」	標準製剤 (錠剤、500mg)	差 (絶対値)			
50rpm	pH1.2	15	48.1	42.3	5.8	±15%又は f2 関数≥42	
		30	87.9	74.9	13.0		
	pH5.0	30	40.4	43.8	3.4		適
		90	96.2	93.4	2.8		
	pH6.8	45	43.8	38.2	5.6		適
		120	93.8	80.6	13.2		
水	30	45.5	49.9	4.4	適		
	60	80.9	80.5	0.4			
100rpm	pH6.8	30	45.7	42.0	3.7	適	
		90	95.8	89.2	6.6		

## (溶出曲線)



## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日本薬局方パラシクロピル塩酸塩錠の確認試験法による。

紫外可視吸光度測定法

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方パラシクロピル塩酸塩錠の定量法による。

液体クロマトグラフィー

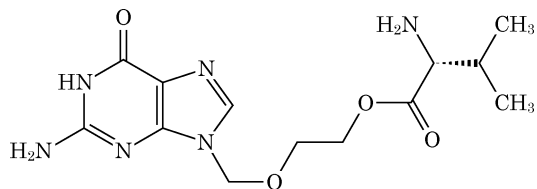
#### IV. 製剤に関する項目

---

##### 11.力 価

該当しない

##### 12.混入する可能性のある夾雑物



光学異性体

##### 13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

##### 14.その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- 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

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

性器ヘルペスの再発抑制に対する本剤の投与により、セックスパートナーへの感染を抑制することが認められている。ただし、本剤投与中もセックスパートナーへの感染リスクがあるため、コンドームの使用等が推奨される。

### 2. 用法及び用量

#### [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/mm<sup>3</sup>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/mm<sup>3</sup>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。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 免疫正常患者において、性器ヘルペスの再発抑制に本剤を使用している際に再発が認められた場合には、1回 500mg 1日1回投与（性器ヘルペスの再発抑制に対する用法・用量）から1回 500mg 1日2回投与（単純疱疹の治療に対する用法・用量）に変更すること。治癒後は必要に応じ1回 500mg 1日1回投与（性器ヘルペスの再発抑制に対する用法・用量）の再開を考慮すること。また、再発抑制に対して本剤を投与しているにもかかわらず頻回に再発を繰り返すような患者に対しては、症状に応じて1回 250mg 1日2回又は1回 1000mg 1日1回投与に変更することを考慮すること。

## V. 治療に関する項目

2. 腎障害のある患者又は腎機能の低下している患者、高齢者では、精神神経系の副作用があらわれやすいので、投与間隔を延長するなど注意すること。なお、本剤の投与量及び投与間隔の目安は下表のとおりである。また、血液透析を受けている患者に対しては、患者の腎機能、体重又は臨床症状に応じ、クレアチニンクリアランス 10mL/min 未満の目安よりさらに減量（250mg を 24 時間毎 等）することを考慮すること。また、血液透析日には透析後に投与すること。なお、腎障害を有する小児患者における本剤の投与量、投与間隔調節の目安は確立していない（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」及び「過量投与」の項参照）。

	クレアチニンクリアランス (mL/min)			
	≥50	30~49	10~29	<10
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	500mg を 12 時間毎	500mg を 12 時間毎	500mg を 24 時間毎	500mg を 24 時間毎
帯状疱疹／水痘	1000mg を 8 時間毎	1000mg を 12 時間毎	1000mg を 24 時間毎	500mg を 24 時間毎
性器ヘルペスの再発抑制	500mg を 24 時間毎 なお、HIV 感染症の患者（CD4 リンパ球数 100/mm <sup>3</sup> 以上）には、500mg を 12 時間毎	500mg を 24 時間毎 なお、HIV 感染症の患者（CD4 リンパ球数 100/mm <sup>3</sup> 以上）には、500mg を 12 時間毎	250mg を 24 時間毎 なお、HIV 感染症の患者（CD4 リンパ球数 100/mm <sup>3</sup> 以上）には、500mg を 24 時間毎	250mg を 24 時間毎 なお、HIV 感染症の患者（CD4 リンパ球数 100/mm <sup>3</sup> 以上）には、500mg を 24 時間毎

肝障害のある患者でもバラシクロビルは十分にアシクロビルに変換される。なお、肝障害のある患者での臨床使用経験は限られている。

### 3. 臨床成績

#### (1)臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2)臨床効果

該当資料なし

#### (3)臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4)探索的試験

該当資料なし

#### (5)検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験

該当資料なし

##### 3) 安全性試験

該当資料なし

##### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし



(6)治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アシクロビル、ピダラビン、ファムシクロビル

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序<sup>3)</sup>

抗ヘルペスウイルス薬であり、単純疱疹、帯状疱疹、水痘などに有効である。本薬の活性代謝物であるアシクロビルは、ヘルペスウイルスが持つチミジンキナーゼによってリン酸化され活性化アシクロビル三リン酸となり、これが DNA ポリメラーゼを阻害すると共に、ウイルスの DNA に取り込まれてウイルスの DNA 鎖形成を阻害する。正常宿主細胞ではリン酸化されないため、ウイルスに対する選択的な毒性を示すと考えられる。

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移・測定法

## (1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)最高血中濃度到達時間<sup>4)</sup>

健康成人男子 1錠投与時

1.83 時間

(3)臨床試験で確認された血中濃度<sup>4)</sup>

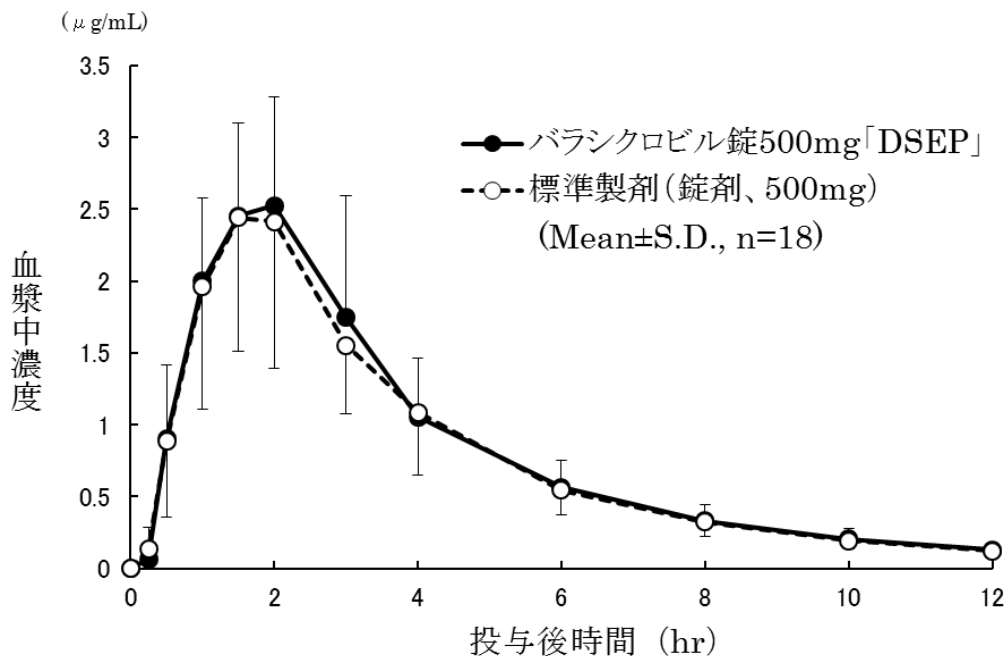
生物学的同等性試験

バラシクロビル錠 500mg「DSEP」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（バラシクロビルとして500mg）を健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中アシクロビル（活性代謝物）濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、 $C_{max}$ ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

薬物動態パラメータ

	AUC <sub>0-12</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
バラシクロビル錠 500mg「DSEP」	10.13±2.47	2.91±0.75	1.83±0.62	2.8±0.3
標準製剤（錠剤、500mg）	9.80±2.59	2.84±0.83	1.89±0.63	2.8±0.3

(Mean±S.D., n=18)



血漿中アシクロビル濃度推移

血漿中濃度並びに AUC、 $C_{max}$  等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

「VIII.7.相互作用」の項を参照

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4)消失速度定数<sup>4)</sup>

健康成人男子単回投与（1錠）

$0.2470 \pm 0.0287$  (hr<sup>-1</sup>) (n=18)

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1)血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物>

「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)」の項を参照

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(3)」の項を参照

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

## 5. 代謝

## (1)代謝部位及び代謝経路

バラシクロビルは、消化管から吸収された後、肝臓でアシクロビルに変換され、感染細胞内に取り込まれ、ウイルス性チミジンキナーゼにより一リン酸化され、キナーゼにより二リン酸化、三リン酸化されることで、アシクロビル三リン酸に変換される。

## (2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

## (3)初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果を受ける。

## (4)代謝物の活性の有無及び比率

本剤の活性代謝物はアシクロビルである。

## (5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

## (1)排泄部位及び経路

主として腎臓から排泄される。

## (2)排泄率

該当資料なし

## (3)排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

該当資料なし

## &lt;参考&gt;

「VIII.13.過量投与」の項を参照

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）**

本剤の成分あるいはアシクロビルに対し過敏症の既往歴のある患者

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

**＜効能・効果に関連する使用上の注意＞**

性器ヘルペスの再発抑制に対する本剤の投与により、セックスパートナーへの感染を抑制することが認められている。ただし、本剤投与中もセックスパートナーへの感染リスクがあるため、コンドームの使用等が推奨される。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**

1. 免疫正常患者において、性器ヘルペスの再発抑制に本剤を使用している際に再発が認められた場合には、1回 500mg 1日 1回投与（性器ヘルペスの再発抑制に対する用法・用量）から1回 500mg 1日 2回投与（単純疱疹の治療に対する用法・用量）に変更すること。治癒後は必要に応じ1回 500mg 1日 1回投与（性器ヘルペスの再発抑制に対する用法・用量）の再開を考慮すること。また、再発抑制に対して本剤を投与しているにもかかわらず頻回に再発を繰り返すような患者に対しては、症状に応じて1回 250mg 1日 2回又は1回 1000mg 1日 1回投与に変更することを考慮すること。
2. 腎障害のある患者又は腎機能の低下している患者、高齢者では、精神神経系の副作用があらわれやすいので、投与間隔を延長するなど注意すること。なお、本剤の投与量及び投与間隔の目安は下表のとおりである。また、血液透析を受けている患者に対しては、患者の腎機能、体重又は臨床症状に応じ、クレアチニンクリアランス 10mL/min 未満の目安よりさらに減量（250mg を 24 時間毎 等）することを考慮すること。また、血液透析日には透析後に投与すること。なお、腎障害を有する小児患者における本剤の投与量、投与間隔調節の目安は確立していない（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」及び「過量投与」の項参照）。

	クレアチニンクリアランス (mL/min)			
	≥50	30~49	10~29	<10
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	500mg を 12 時間毎	500mg を 12 時間毎	500mg を 24 時間毎	500mg を 24 時間毎
带状疱疹／水痘	1000mg を 8 時間毎	1000mg を 12 時間毎	1000mg を 24 時間毎	500mg を 24 時間毎
性器ヘルペスの再発抑制	500mg を 24 時間毎 なお、HIV 感染症の患者（CD4 リンパ球数 100/mm <sup>3</sup> 以上）には、500mg を 12 時間毎	500mg を 24 時間毎 なお、HIV 感染症の患者（CD4 リンパ球数 100/mm <sup>3</sup> 以上）には、500mg を 12 時間毎	250mg を 24 時間毎 なお、HIV 感染症の患者（CD4 リンパ球数 100/mm <sup>3</sup> 以上）には、500mg を 24 時間毎	250mg を 24 時間毎 なお、HIV 感染症の患者（CD4 リンパ球数 100/mm <sup>3</sup> 以上）には、500mg を 24 時間毎

肝障害のある患者でもバラシクロビルは十分にアシクロビルに変換される。なお、肝障害のある患者での臨床使用経験は限られている。

## 5. 慎重投与内容とその理由

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎障害のある患者 [精神神経症状等があらわれやすい（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）。]
- (2) 高齢者 [精神神経症状等があらわれやすい（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照）。]

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 各効能・効果に対し設定された用法・用量で投与した場合、本剤投与時のアシクロビル曝露は、アシクロビル経口製剤投与時よりも高いことから、副作用の発現に留意すること（「重要な基本的注意(7)」の項参照）。
- (2) 本剤の投与は、発病初期に近いほど効果が期待できるので、早期に投与を開始すること。なお、目安として、带状疱疹の治療においては皮疹出現後 5 日以内に、また、水痘の治療においては皮疹出現後 2 日以内に投与を開始することが望ましい。
- (3) 単純疱疹の治療においては、本剤を 5 日間使用し、改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、他の治療に切り替えること。ただし、初発型性器ヘルペスは重症化する場合があるため、本剤を 10 日間まで使用可能とする。
- (4) 成人の水痘の治療においては本剤を 5～7 日間、小児の水痘の治療においては本剤を 5 日間使用し、改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、他の治療に切り替えること。
- (5) 带状疱疹の治療においては、本剤を 7 日間使用し、改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、他の治療に切り替えること。
- (6) 本剤による性器ヘルペスの再発抑制療法は、性器ヘルペスの発症を繰り返す患者（免疫正常患者においては、おおむね年 6 回以上の頻度で再発する者）に対して行うこと。また、本剤を 1 年間投与後、投与継続の必要性について検討することが推奨される。
- (7) 本剤の活性代謝物であるアシクロビルの曝露量が増加した場合には、精神神経症状や腎機能障害が発現す

る危険性が高い。腎障害のある患者又は腎機能が低下している患者、高齢者においては、本剤の投与間隔及び投与量を調節し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、一般に精神神経症状は本剤の投与中止により回復する（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「過量投与」の項参照）。

- (8) 腎障害のある患者又は腎機能が低下している患者、高齢者、水痘患者等の脱水症状をおこしやすいと考えられる患者では、本剤の投与中は適切な水分補給を行うこと（「高齢者への投与」の項参照）。
- (9) 水痘の治療において、悪性腫瘍、自己免疫性疾患などの免疫機能の低下した患者に対する有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）。
- (10) 水痘の治療における本剤の使用経験は少ないため、本剤を水痘の治療に用いる場合には、治療上の有益性と危険性を勘案して投与すること。
- (11) 意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。なお、腎機能障害患者では、特に意識障害等があらわれやすいので、患者の状態によっては従事させないよう注意すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド	本剤の活性代謝物のアシクロビルの排泄が抑制され、アシクロビルの平均血漿中濃度曲線下面積（AUC）が 48%増加するとの報告がある <sup>注)</sup> 。	プロベネシドは尿細管分泌に関わる OAT1 及び MATE1 を阻害するため、活性代謝物のアシクロビルの腎排泄が抑制されると考えられる。
シメチジン	本剤の活性代謝物のアシクロビルの排泄が抑制され、アシクロビルの AUC が 27%増加するとの報告がある <sup>注)</sup> 。	シメチジンは尿細管分泌に関わる OAT1、MATE1 及び MATE2-K を阻害するため、活性代謝物のアシクロビルの腎排泄が抑制されると考えられる。
ミコフェノール酸 モフェチル	本剤の活性代謝物のアシクロビルとの併用により、アシクロビル及びミコフェノール酸 モフェチル代謝物の排泄が抑制され、両方の AUC が増加するとの報告がある <sup>注)</sup> 。	活性代謝物のアシクロビルとミコフェノール酸 モフェチル代謝物が尿細管分泌で競合すると考えられる。
テオフィリン	本剤の活性代謝物のアシクロビルとの併用により、テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。	機序は不明であるが、本剤の活性代謝物のアシクロビルがテオフィリンの代謝を阻害するためテオフィリンの血中濃度が上昇することが考えられる。

注) 特に腎機能低下の可能性のある患者（高齢者等）には慎重に投与すること。



## 8. 副作用

## (1)副作用の概要

## 4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

## (2)重大な副作用と初期症状

## 4. 副作用

## (1)重大な副作用（頻度不明）

次のような症状がまれにあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（呼吸困難、血管浮腫等）
- 2) 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群（DIC）、血小板減少性紫斑病
- 3) 急性腎不全
- 4) 精神神経症状：意識障害（昏睡）、せん妄、妄想、幻覚、錯乱、痙攣、てんかん発作、麻痺、脳症等
- 5) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）
- 6) 呼吸抑制、無呼吸
- 7) 間質性肺炎
- 8) 肝炎、肝機能障害、黄疸
- 9) 急性膵炎

## (3)その他の副作用

## 4. 副作用

## (2)その他の副作用

次のような症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻 度 不 明
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹、蕁麻疹、そう痒、光線過敏症
肝 臓	肝機能検査値の上昇
消化器	嘔気、嘔吐、腹部不快感、下痢、腹痛
精神神経系	めまい、頭痛、意識低下
腎臓・泌尿器	腎障害、排尿困難、尿閉

注) このような場合には、投与を中止すること。

## (4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

## (5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）**

本剤の成分あるいはアシクロビルに対し過敏症の既往歴のある患者

4. 副作用

(1) 重大な副作用

次のような症状がまれにあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（呼吸困難、血管浮腫等）
- 5) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）

4. 副作用

(2) その他の副作用

次のような症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻 度 不 明
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹、蕁麻疹、そう痒、光線過敏症

注) このような場合には、投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与

本剤は、活性代謝物のアシクロビルに変換された後、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高いアシクロビルの血中濃度が持続するおそれがあるので、投与間隔を調節し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）。また、本剤の投与中は適切な水分補給を行うこと。

10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔活性代謝物のアシクロビルにおいて、動物実験（ラット）の妊娠 10 日目に、母動物に腎障害のあらわれる大量（200mg/kg/day 以上）を皮下投与した実験では、胎児に頭部及び尾の異常が認められたと報告されている。〕
- (2) 本剤による性器ヘルペス再発抑制療法中に妊娠し、その後も本療法を続けた場合の安全性は確立していない。
- (3) 授乳婦への投与は慎重に行うこと。〔本剤投与後、活性代謝物のアシクロビルがヒト乳汁中へ移行することが報告されている。〕

## 11. 小児等への投与

## 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（低出生体重児、新生児に対しては使用経験がなく、乳児に対しては使用経験が少ない）。〔動物実験（ラット）でバラシクロビルを経口投与したときの活性代謝物であるアシクロビルの曝露量は、成熟動物に比べて幼若動物で大きいことが報告されている。〕

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

## 8. 過量投与

(1) 徴候、症状：本剤の過量投与により、急性腎不全、精神神経症状（錯乱、幻覚、激越、意識低下、昏睡等）が報告されており、嘔気・嘔吐が発現する可能性も考えられる。

なお、これら報告例には、適切な減量投与が行われなかったために過量投与の状態となった腎障害患者又は高齢者における例が多く含まれていた。

(2) 処置：毒性の発現を注意深く観察すること。血液透析により、アシクロビルを血中より除去することができるので、過量投与により症状が発現した場合は、処置の一つとして血液透析を考慮すること。

## 14. 適用上の注意

## 9. 適用上の注意

## (1) 服用時：

- 1) 本剤は主薬の苦みを防ぐため、コーティングを施しているため、錠剤をつぶすことなく服用させること。
- 2) 本剤を飲みにくい場合には多めの水で1錠ずつ、服用させること。

## (2) 薬剤交付時：

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するように指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

## 15. その他の注意

## 10. その他の注意

(1) 海外において、本剤の高用量（8g/日）を用い、重度の免疫不全患者（特に進行性HIV感染症患者）におけるCMV感染症予防に対する臨床試験が実施されている。この試験において、本剤が長期間にわたり投与された患者で、腎不全、微小血管溶血性貧血及び血小板減少（ときに併発）の発現が認められている。また、これらの症状は本剤の投与を受けていない同じ基礎疾患、合併症等を有する患者においても発現が認められている。

(2) Ames試験及びラット骨髄細胞染色体異常試験では陰性であったが、マウス骨髄小核試験では、高用量（経口投与、500mg/kg、アシクロビルのヒト血漿中濃度の26～51倍相当）において小核出現頻度の軽度増加を認めた。また、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験では、代謝活性化系の存在下で1000 $\mu$ g/mL以上の濃度において弱い遺伝毒性（変異コロニー頻度の増加）を示した。

16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

該当資料なし

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

該当資料なし

(2)反復投与毒性試験

該当資料なし

(3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

<参考>

「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)」の項を参照

(4)その他の特殊毒性

該当資料なし

<参考>

「VIII.15.その他の注意(2)」の項を参照

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1)薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

#### (2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向け医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「Ⅷ.14.適用上の注意」の項を参照

#### (3)調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包 装

バラシクロビル錠 500mg「DSEP」：（PTP）42錠（6錠×7）

### 7. 容器の材質

P T P包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

ピロー包装：アルミニウム・ポリラミネートフィルム

化粧箱：紙

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：バルトレックス錠 500、バルトレックス顆粒 50%（グラクソ・スミスクライン株式会社）

同 効 薬：アシクロビル、ビダラビン、ファムシクロビル

### 9. 国際誕生年月日

該当資料なし

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
バラシクロビル錠 500mg「DSEP」	2013年8月15日	22500AMX01570000

## 11. 薬価基準収載年月日

2013年12月13日

## 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

追加・変更年月日：2015年5月27日

追加・変更内容

効能・効果	<p>○単純疱疹</p> <p><u>○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</u></p> <p>○帯状疱疹</p> <p>○水痘</p> <p>○性器ヘルペスの再発抑制</p>
用法・用量	<p><u>[成人]</u></p> <p>○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。</p> <p><u>○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。</u></p> <p>○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。</p> <p>○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。</p> <p>○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/mm<sup>3</sup>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。</p> <p><u>[小児]</u></p> <p><u>○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。</u></p> <p><u>○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。</u></p> <p><u>○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。</u></p> <p><u>○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。</u></p> <p><u>○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/mm<sup>3</sup>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></p>

( \_\_\_\_ : 追加部分)

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 14.再審査期間

該当しない

### 15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しないが、投薬量は予見できる必要期間に従うこと。

### 16.各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
バラシクロビル錠 500mg「DSEP」	122868701	6250019F1055	622286801

### 17.保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。



---

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料（安定性）
- 2) 社内資料（溶出性）
- 3) 第十七改正日本薬局方解説書 廣川書店 2016 : C3923-3930
- 4) 社内資料（生物学的同等性）

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕  
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL:0120-100-601