

# 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 2018（2019年更新版）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・販売開始 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 販売開始年月日：2013年 12月 13日
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="https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php">https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php</a>

本 IF は 2023 年 5 月改訂（第 1 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

<https://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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）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医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 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 IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は紙媒体の冊子としての提供方式から PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。

最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA と略す）の医療用医薬品情報検索のページ

[\(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>\)](https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html) にて公開されて入手可能となっている。

日病薬では、2008 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

この度、2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF 記載要領 2018」として公表された。

### 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。

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。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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 の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

[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、一色刷りとした。ただし、添付文書で赤字・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

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 2018」（以下、「IF 記載要領 2018」と略す）により作成される 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 2018」は、平成 31 年 4 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 2018」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

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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、その取り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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の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。

(2018 年 10 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	6
1. 開発の経緯	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6
2. 製品の治療学的特性	1	9. 溶出性	7
3. 製品の製剤学的特性	1	10. 容器・包装	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	11. 別途提供される資材類	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	12. その他	9
6. RMPの概要	2		
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	10
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	10
(1) 和名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	10
(2) 洋名	3	3. 用法及び用量	10
(3) 名称の由来	3	4. 用法及び用量に関連する注意	11
2. 一般名	3	5. 臨床成績	12
(1) 和名（命名法）	3	(1) 臨床データパッケージ	12
(2) 洋名（命名法）	3	(2) 臨床薬理試験	12
(3) ステム	3	(3) 用量反応探索試験	12
3. 構造式又は示性式	3	(4) 検証的試験	14
4. 分子式及び分子量	3	1) 有効性検証試験	14
5. 化学名（命名法）又は本質	3	2) 安全性試験	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(5) 患者・病態別試験	17
		(6) 治療的使用	17
		1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	17
		2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	17
		(7) その他	17
III. 有効成分に関する項目	4	VI. 薬効薬理に関する項目	18
1. 物理化学的性質	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	18
(1) 外観・性状	4	2. 薬理作用	18
(2) 溶解性	4	(1) 作用部位・作用機序	18
(3) 吸湿性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	18
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(3) 作用発現時間・持続時間	18
(5) 酸塩基解離定数	4		
(6) 分配係数	4	VII. 薬物動態に関する項目	19
(7) その他の主な示性値	4	1. 血中濃度の推移	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1) 治療上有効な血中濃度	19
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	19
		(3) 中毒域	20
		(4) 食事・併用薬の影響	20
IV. 製剤に関する項目	5	2. 薬物速度論的パラメータ	20
1. 剤形	5	(1) 解析方法	20
(1) 剤形の区別	5	(2) 吸収速度定数	20
(2) 製剤の外観及び性状	5	(3) 消失速度定数	20
(3) 識別コード	5	(4) クリアランス	20
(4) 製剤の物性	5	(5) 分布容積	20
(5) その他	5	(6) その他	20
2. 製剤の組成	5		
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	5		
(2) 電解質等の濃度	5		
(3) 熱量	5		
3. 添付溶解液の組成及び容量	5		
4. 力価	5		
5. 混入する可能性のある夾雑物	6		
6. 製剤の各種条件下における安定性	6		

3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	20	(1) 臨床使用に基づく情報 .....	29
(1) 解析方法 .....	20	(2) 非臨床試験に基づく情報 .....	30
(2) パラメータ変動要因 .....	20		
4. 吸 収 .....	20		
5. 分 布 .....	21		
(1) 血液－脳関門通過性 .....	21		
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	21		
(3) 乳汁への移行性 .....	21		
(4) 髄液への移行性 .....	21		
(5) その他の組織への移行性 .....	21		
(6) 血漿蛋白結合率 .....	2		
6. 代 謝 .....	21		
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	21		
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、 寄与率 .....	21		
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	21		
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 .....	21		
7. 排 泄 .....	21		
8. トランスポーターに関する情報 .....	22		
9. 透析等による除去率 .....	22		
10. 特定の背景を有する患者 .....	22		
11. その他 .....	23		
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 .....</b>	<b>24</b>		
1. 警告内容とその理由 .....	24		
2. 禁忌内容とその理由 .....	24		
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	24		
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	24		
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	24		
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	25		
(1) 合併症・既往歴等のある患者 .....	25		
(2) 腎機能障害患者 .....	25		
(3) 肝機能障害患者 .....	26		
(4) 生殖能を有する者 .....	26		
(5) 妊婦 .....	26		
(6) 授乳婦 .....	26		
(7) 小児等 .....	26		
(8) 高齢者 .....	26		
7. 相互作用 .....	27		
(1) 併用禁忌とその理由 .....	27		
(2) 併用注意とその理由 .....	27		
8. 副作用 .....	28		
(1) 重大な副作用と初期症状 .....	28		
(2) その他の副作用 .....	29		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	29		
10. 過量投与 .....	29		
11. 適用上の注意 .....	29		
12. その他の注意 .....	29		
		(1) 臨床使用に基づく情報 .....	29
		(2) 非臨床試験に基づく情報 .....	30
		<b>IX. 非臨床試験に関する項目 .....</b>	<b>31</b>
		1. 薬理試験 .....	31
		(1) 薬効薬理試験 .....	31
		(2) 安全性薬理試験 .....	31
		(3) その他の薬理試験 .....	31
		2. 毒性試験 .....	31
		(1) 単回投与毒性試験 .....	31
		(2) 反復投与毒性試験 .....	31
		(3) 遺伝毒性試験 .....	31
		(4) がん原性試験 .....	31
		(5) 生殖発生毒性試験 .....	31
		(6) 局所刺激性試験 .....	31
		(7) その他の特殊毒性 .....	31
		<b>X. 管理的事項に関する項目 .....</b>	<b>32</b>
		1. 規制区分 .....	32
		2. 有効期間 .....	32
		3. 包装状態での貯法 .....	32
		4. 取扱い上の注意 .....	32
		5. 患者向け資材 .....	32
		6. 同一成分・同効薬 .....	32
		7. 国際誕生年月日 .....	32
		8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載 年月日、販売開始年月日 .....	32
		9. 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 .....	32
		10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	33
		11. 再審査期間 .....	33
		12. 投薬期間制限に関する情報 .....	33
		13. 各種コード .....	33
		14. 保険給付上の注意 .....	33
		<b>XI. 文 献 .....</b>	<b>34</b>
		1. 引用文献 .....	34
		2. その他の参考文献 .....	35
		<b>XII. 参考資料 .....</b>	<b>36</b>
		1. 主な外国での発売状況 .....	36
		2. 海外における臨床支援情報 .....	36
		<b>XIII. 備 考 .....</b>	<b>37</b>
		1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあつ ての参考情報 .....	37
		2. その他の関連資料 .....	38

## 略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ACV-TP	Aciclovir triphosphate	アシクロビル三リン酸
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病対策予防センター
Cmax	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
C.V.	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DIC	Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固症候群
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IC <sub>50</sub>	Half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
PHN	Post Herpetic Neuralgia	帯状疱疹後神経痛
PTP	press through package	PTP 包装シート
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
rpm	revolutions per minute	1分の間での回転数
S.D.	Standard Deviation	標準偏差
t <sub>1/2</sub>	half-life	半減期
TEN	Toxic Epidermal Necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
Tmax	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

—：該当する表記なし





## 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. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、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。（「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照）
- (2) バラシクロビルは単純疱疹、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に有用性が認められている。（「V.5.(4)検証的試験」の項参照）
- (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、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、急性腎障害、尿管間質性腎炎、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、急性膵炎が報告されている。（「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

## 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)

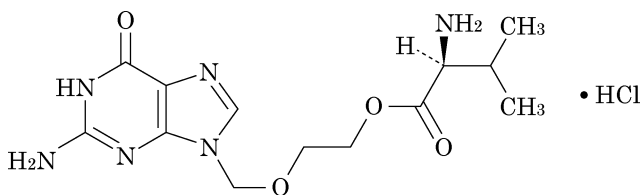
Valaciclovir Hydrochloride (JAN)

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)又は本質

2-[(2-(Amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-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

### 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、定量法

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

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

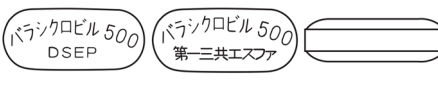
## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別

本剤はフィルムコーティング錠である。

## (2) 製剤の外観及び性状

販売名	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」	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

## (3) 識別コード

販売名	識別コード	表示部位
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	錠剤表面/ 錠剤裏面

## (4) 製剤の物性

該当資料なし

## (5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	1錠中の有効成分	添加剤
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）	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

## (2) 電解質等の濃度

該当しない

## (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

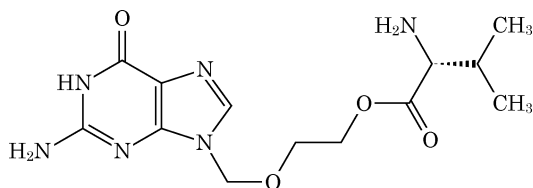
該当しない

## 4. カ 価

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

##### 5. 混入する可能性のある夾雑物



光学異性体

##### 6. 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、バラシクロピル錠 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 <sup>※1</sup> 〔規格値〕	40±1℃、75±5%RH			
	開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
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
	(2)塩化物の定性反応〔※3〕	適	適	適
純度試験	(1)光学異性体〔※4〕	適	適	適
	(2)類縁物質	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%〕 <sup>※5</sup> （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ピ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ピルのピーク面積 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

バラシクロピル錠 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 ヶ月	変化なし	
湿度	25℃、75%RH、褐色ガラス瓶（開放）、3 ヶ月	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	

##### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

##### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 9. 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

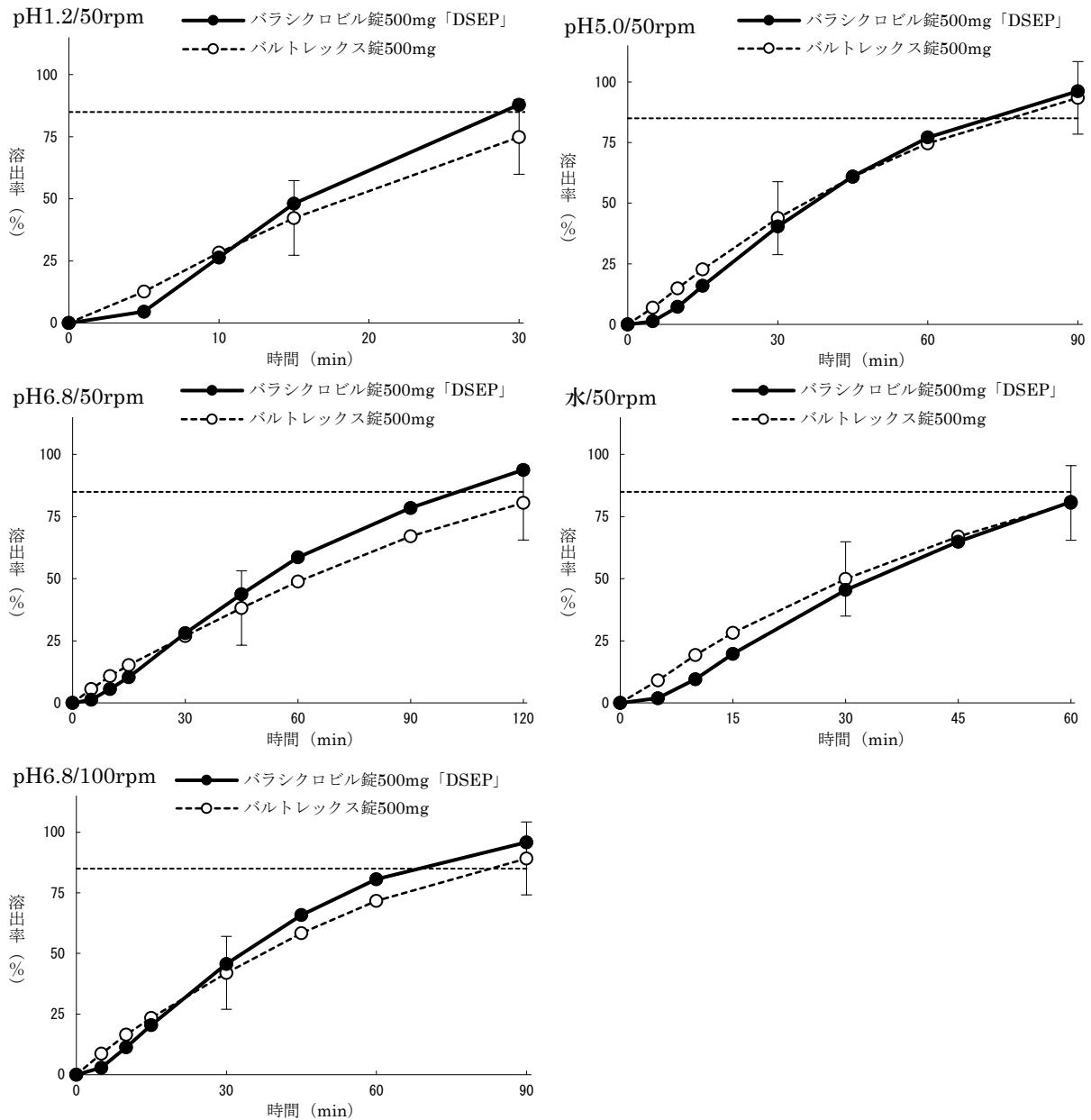
規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

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」	バルトレックス錠 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		適
	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)



10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

パラシクロビル錠 500mg 「DSEP」 : (PTP) 42 錠 (6 錠×7)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装:

P T P : ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

ピロー : アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

個装箱 : 紙



11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### <性器ヘルペスの再発抑制>

- 5.1 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。[17.3 参照]
- 5.2 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）に対して投与すること。[17.1.8、17.1.9 参照]

解説：

- 5.2 米国疾病対策予防センター（Centers for Disease Control and Prevention: CDC）の性感染症治療ガイドライン<sup>3)</sup>の記載を参考に、本剤による性器ヘルペスの再発抑制療法の対象となる患者の再発回数の目安について記載した。これは不要な再発抑制療法の実施を避けるために設けた「目安」であり、6回以上再発患者に必ずしも限定するものではない。

### 3. 用法及び用量

#### (1)用法及び用量の解説

#### 6. 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。

#### 解説：

先発品の小児における単純疱疹、帯状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制については、開発臨床試験を実施せず、本剤の成人臨床試験（本剤及びアシクロビル）の成績及び薬物動態-薬力学解析結果に基づき設定した。なお、「性器ヘルペスの再発抑制」については、疾患の性格上適応となる小児は主に中学生以上と考えられることから、体重 40kg 以上の小児に対する用法及び用量のみ設定した。

#### (2)用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

###### <効能共通>

- 7.1 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が望ましい。
- 7.2 腎障害を有する成人患者におけるクレアチンクリアランスに応じた本剤の投与間隔及び投与量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間隔及び投与量調節の目安は確立していない。[8.2、9.2.1、9.8、13.1、16.6.1、16.6.3 参照]

	クレアチンクリアランス (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

###### <単純疱疹>

- 7.3 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。

###### <帯状疱疹>

- 7.4 目安として、皮疹出現後 5 日以内に投与を開始することが望ましい。
- 7.5 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。

＜水痘＞

7.6 目安として、皮疹出現後 2 日以内に投与を開始することが望ましい。

7.7 成人においては本剤を 5～7 日間、小児においては本剤を 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。

＜性器ヘルペスの再発抑制＞

7.8 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及び用量）から 1 回 500mg 1 日 2 回投与（単純疱疹の治療に対する用法及び用量）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及び用量）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。[17.1.8、17.1.9 参照]

7.9 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。[17.1.8、17.1.9 参照]

解説：

7.1 一般に、抗ウイルス剤はウイルスの DNA 増殖を阻害する作用により効果を発揮するため、ウイルスの増殖が盛んな感染初期に投与を開始すると効果がより期待できる。ウイルスの増殖を阻害するという作用機序から、発病初期に投与を開始すること。

7.2 腎障害のある患者では、活性代謝物のアシクロビルによる精神神経系の副作用発現率が腎機能が正常な患者に比べて高いこと、また、高齢者など腎機能が低下している可能性のある患者についても同様の注意が必要であることから、腎機能の低下に応じた投与量、投与間隔の調節の目安を設定した。腎障害を有する小児患者における投与量、投与間隔の調節の目安は確立していない。

なお、体内の薬物動態には個人差があるため、目安どおり投与量、投与間隔を調節した場合でも精神神経系の副作用が発現する可能性がある。このような副作用が発現した場合は直ちに服用を中止し、主治医又は薬剤師に相談するよう患者に説明することが望ましい。

7.3 単純疱疹を対象とした先発品の国内臨床試験において、5 日間投与で有効性が示されている。ただし、初発型性器ヘルペスを対象とした国内臨床試験では、10 日間までの投与で有効性が示されている。これらの期間に改善が認められない場合は、本剤の投与を続けても症状が重篤化又は遷延化するおそれがあるので、他の治療に切り替える方が良いと考えられるため設定した。

7.4 帯状疱疹では皮疹出現後 1 週間までは紅斑、水疱の新生、皮疹部の拡大がみられるが、抗ウイルス剤はウイルスが盛んに増殖している早い時期、すなわち、紅斑期や水疱期に使用すべきであるといわれている<sup>4)</sup>。

7.5 帯状疱疹を対象とした先発品の国内臨床試験において、7 日間投与で有効性が示されている。この期間に改善が認められない場合は、本剤の投与を続けても症状が重篤化又は遷延化するおそれがあるので、他の治療に切り替える方が良いと考えられるため設定した。

7.7 成人の水痘患者を対象とした先発品の海外臨床試験において 7 日間投与で、またアシクロビルを用いた臨床試験に関する文献報告<sup>5)</sup>においても 5～7 日間投与で有効性が示されている。また小児の水痘患者を対象とした国内臨床試験において、5 日間投与で有効性が示されている。これらの期間に改善が認められない場合は、本剤の投与を続けても症状が重篤化又は遷延化するおそれがあるので、他の治療に切り替えるほうがよいと考えられるため設定した。

7.8 本剤による性器ヘルペスの再発抑制療法中に再発がみられた際の、投与量に関する注意喚起を記載した。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当資料なし

(2)臨床薬理試験

該当資料なし

(3)用量反応探索試験

＜単純疱疹＞

17.1.1 国内第Ⅱ相試験<sup>9)</sup>

成人単純疱疹患者を対象としたバラシクロビルの用量設定試験（計 56 施設、152 例）の結果は以下のとおりである。

バラシクロビルの有効率（1回 500mg 1日 2回 5日間投与）は 90.0%（36/40 例）であった。

バラシクロビルとの関連性が疑われた副作用（臨床検査値異常を含む）の発現状況は以下のとおりである。

安全性解析対象症例数	発現件数	主な種類（件）
131	27	ALT 上昇（5）、頭痛（2）、眠気（2）、白血球減少〔血液〕（2）、好酸球増多（2）、尿蛋白（2）、AST 上昇（1）

## &lt;帯状疱疹&gt;

17.1.4 国内第Ⅱ相試験<sup>10,11)</sup>

皮疹出現後 72 時間以内の成人帯状疱疹患者を対象としたバラシクロビルの用量設定試験（計 56 施設、183 例）の結果は以下のとおりである。

バラシクロビルの有効率（1回 1000mg 1日 3回 7日間投与）は 89.1%（49/55 例）であった。

バラシクロビルとの関連性が疑われた副作用（臨床検査値異常を含む）の発現状況は以下のとおりである。

安全性解析対象症例数	発現症例数（件）	主な種類（件）
172	35（54）	ALT 上昇（9）、AST 上昇（7）、腹痛（5）、BUN 上昇（4）、白血球増多〔血液〕（3）、食欲不振（2）、単球減少（2）、総コレステロール減少（2）

## &lt;性器ヘルペスの再発抑制&gt;

17.1.8 海外臨床試験<sup>12-14)</sup>

成人免疫正常患者及び HIV に重複感染し免疫不全状態にある成人患者を対象とした用量設定試験の結果は以下のとおりである。〔5.2、7.8、7.9 参照〕

性器ヘルペスの未再発率、プラセボ群又はアシクロビル投与群と比較した再発リスク低下率は以下のとおりであった。

			未再発率	再発リスク低下率 (95%信頼区間)	
免疫正常患者	52 週間投与	年間 6 回以上性器ヘルペスの再発を繰り返す患者	バラシクロビル 500mg 1日 1回投与群 (266 例)	40%	71% <sup>注1)</sup> (63~78)
			プラセボ投与群 (134 例)	5%	
HIV 感染患者	48 週間投与	1 年以内に性器ヘルペスが再発した患者	バラシクロビル 500mg 1日 2回投与群 (355 例)	82%	27% <sup>注2)</sup> (-6~50)
			アシクロビル 1回 400mg 1日 2回投与群 (349 例)	78%	

注 1) プラセボ投与群との比較

注 2) アシクロビル 1回 400mg 1日 2回投与群との比較

なお、年間 6 回以上性器ヘルペスの再発を繰り返す免疫正常患者に対して、バラシクロビル 1000mg 1日 1回投与<sup>注)</sup>（269 例）又はバラシクロビル 250mg 1日 2回投与（274 例）した場合の、52 週間投与時の未再発率は、それぞれ 48%、50%であり、プラセボ群と比較した再発リスク低下率（95%信頼区間）は、それ

ぞれ 78% (71~83) 、79% (73~84) であった。

注) 性器ヘルペスの再発抑制における本剤の承認用量は、通常、1回 500mg を 1日 1回経口投与である。

バラシクロビルとの関連性が疑われた副作用（臨床検査値異常を含む）の発現状況は以下のとおりである。

				安全性 解析対象 症例数	発現 症例数 (件)	主な種類 (発現率)
免疫 正常 患者	52 週間 投与	年間 6 回以上 性器ヘルペス の再発を繰り返す患者	バラシクロビル 500mg 1日 1回投与群	266	88 (178)	頭痛 (11~14%)、悪心 (5~8%)、下痢 (2~7%)
			バラシクロビル 1000mg 1日 1回投与群 <sup>注)</sup>	269	96 (173)	
			バラシクロビル 250mg 1日 2回投与群 <sup>注)</sup>	274	87 (173)	
HIV 感染 患者	48 週間 投与	1 年以内に性器 ヘルペスが再 発した患者	バラシクロビル 500mg 1日 2回投与群	355	94 (-)	悪心 (7%)、下痢 (6%)、 頭痛 (5%)

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

##### <単純疱疹>

##### 17.1.2 国内第Ⅲ相試験<sup>15)</sup>

成人単純疱疹患者を対象としたバラシクロビルのアシクロビル対照二重盲検比較試験（計 59 施設、300 例、アシクロビル投与群：1回 200mg 1日 5回 5日間投与）の結果は以下のとおりである。

バラシクロビルの有効率（1回 500mg 1日 2回投与）は 95.9%（141/147 例）であった。

バラシクロビル又はアシクロビルとの関連性が疑われた副作用（臨床検査値異常を含む）の発現状況は以下のとおりである。

安全性解析 対象症例数		発現症例数 (件)	主な種類 (件)
バラシクロビル 投与群	149	33 (55)	眠気 (7)、頭痛 (6)、白血球増多 [尿中] (5)、軟便 (3)、血小板増多 (3)
アシクロビル 投与群	148	39 (50)	白血球増多 [尿中] (4)、不快感 [胃] (3)、下痢 (3)、嘔気 (3)、カリウム上昇 [血清] (3)、頭痛 (3)

##### <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>

##### 17.1.3 国内第Ⅲ相試験<sup>16)</sup>

成人及び小児造血幹細胞移植患者を対象としたバラシクロビルの非対照非盲検試験（計 11 施設、40 例）の結果（臨床効果）は以下のとおりである（錠剤及び顆粒剤の成績）。

成人にはバラシクロビルを 1回 500mg 1日 2回、小児には 1回 25mg/kg 1日 2回（1回最高用量は 500mg）<sup>注)</sup>、造血幹細胞移植施行 7 日前より施行後 35 日までの計 43 日間投与することにより、投与期間中の単純疱疹の発症を認めなかった。本試験において、副作用はみられなかった。

注) 造血幹細胞移植患者における本剤の承認用量は、通常、体重 40kg 以上の小児には 1回 500mg を 1日 2回経口投与である。

## <帯状疱疹>

### 17.1.5 国内第Ⅲ相試験<sup>17)</sup>

皮疹出現後 72 時間以内の成人帯状疱疹患者を対象としたバラシクロビルのアシクロビル対照二重盲検比較試験（計 58 施設、202 例、アシクロビル投与群：1 回 800mg 1 日 5 回 7 日間投与）の結果は以下のとおりである。

バラシクロビルの有効率（1 回 1000mg 1 日 3 回投与）は 87.3%（89/102 例）であった。

バラシクロビル又はアシクロビルとの関連性が疑われた副作用（臨床検査値異常を含む）の発現状況は以下のとおりである。

安全性解析対象症例数		発現症例数（件）	主な種類（件）
バラシクロビル投与群	102	26（39）	腹痛（5）、ALT 上昇（5）、BUN 上昇（3）、血清クレアチニン上昇（3）、倦怠感（2）、下痢（2）、尿糖（2）、AST 上昇（2）、急性腎障害（1）
アシクロビル投与群	98	22（32）	倦怠感（2）、腹部膨満感（2）、ALT 上昇（2）、尿蛋白（2）、血小板増多（2）、BUN 上昇（1）

### 17.1.6 海外臨床試験<sup>18)</sup>

無作為化二重盲検比較試験において、50 歳以上の免疫機能が正常な成人帯状疱疹患者を対象に、バラシクロビル 1000mg 1 日 3 回 7 日間投与（384 例）又は 14 日間投与（381 例）、アシクロビル 800mg 1 日 5 回 7 日間投与（376 例）した 3 群間で帯状疱疹に伴う疼痛の消失推移を比較した。その結果、バラシクロビル 7 日間投与群及び 14 日間投与群はアシクロビル投与群に比べ PHN（帯状疱疹後神経痛、Post Herpetic Neuralgia）を含む帯状疱疹に伴う疼痛消失までの期間を有意に短縮した（ $p=0.001$  及び  $p=0.03$ 、Cox 比例ハザードモデル）。また、疼痛消失までの日数（中央値）はバラシクロビル 7 日間投与群で 38 日、バラシクロビル 14 日間投与群で 44 日、アシクロビル 7 日間投与群で 51 日であった。なお、バラシクロビル 7 日間投与群と 14 日間投与群の間には、有意な差が認められなかった。

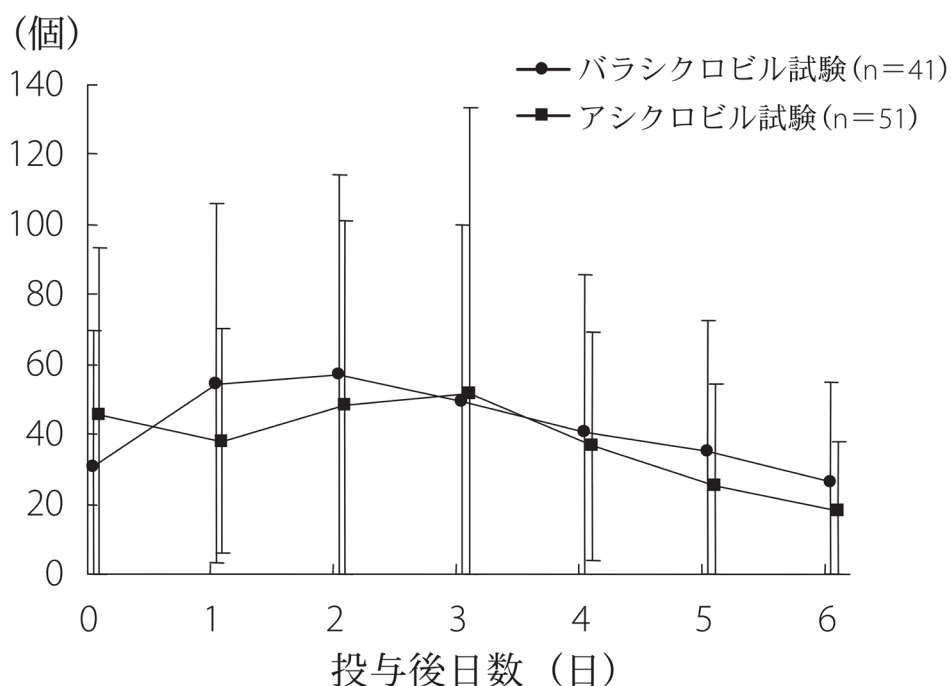
## <水痘>

### 17.1.7 国内臨床試験<sup>19,20)</sup>

バラシクロビルの非対照非盲検試験（計 10 施設、43 例）の結果は以下のとおりである（顆粒剤の成績）。小児水痘患者にバラシクロビルを 1 回 25mg/kg 1 日 3 回<sup>注)</sup>、5 日間投与することにより、前胸部の皮疹数は、顕著な増加を認めることなく、投与 2 日目以後は減少を続ける推移を示した。

なお、本試験の結果とアシクロビルを 1 回 20mg/kg 1 日 4 回、5 日間投与した試験における前胸部の皮疹数の推移とを比較した結果は以下のとおりである。

注) 本剤の承認用量は、通常、体重 40kg 以上の小児には 1 回 1000mg を 1 日 3 回経口投与である。



バラシクロビル試験

投与後日数	0	1	2	3	4	5	6
例数	41	41	41	41	41	41	40
平均値	30.7	54.6	57.0	49.4	40.9	35.1	26.4

アシクロビル試験

投与後日数	0	1	2	3	4	5	6
例数	51	22	28	38	27	25	19
平均値	45.5	38.1	48.1	51.5	36.7	25.3	18.2

バラシクロビルとの関連性が疑われた副作用（臨床検査値異常を含む）の発現状況は以下のとおりである。

安全性解析対象症例数	発現症例数 (件)	種類 (件)
43	2 (3)	ALT 増加 (1)、AST 増加 (1)、便秘 (1)

17.1.8 海外臨床試験 <sup>14,21,22)</sup>

成人免疫正常患者及び HIV に重複感染し免疫不全状態にある成人患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験の結果は以下のとおりである。 [5.2、7.8、7.9 参照]

性器ヘルペスの未再発率、プラセボ群又はアシクロビル投与群と比較した再発リスク低下率は以下のとおりであった。



				未再発率	再発リスク 低下率 (95%信頼区間)
免疫 正常 患者	16 週間 投与	年間 8 回以上 性器ヘルペス の再発を繰り返す患者	バラシクロビル 500mg 1 日 1 回 投与群 (288 例)	69%	85% <sup>注1)</sup> (79~89)
			プラセボ投与群 (94 例)	9.5%	
HIV 感染 患者	6 ヶ月 投与	年間 4 回以上 性器ヘルペス の再発を繰り返す患者	バラシクロビル 500mg 1 日 2 回 投与群 (194 例)	81%	80% <sup>注2)</sup> (-)
			プラセボ投与群 (99 例)	37%	

注 1) プラセボ投与群との比較

バラシクロビルとの関連性が疑われた副作用（臨床検査値異常を含む）の発現状況は以下のとおりである。

				安全性解 析対象症 例数	発現 症例数 (件)	主な種類 (発現率)
免疫 正常 患者	16 週間 投与	年間 8 回以上性器ヘルペスの再発を繰り返す患者	バラシクロビル 500mg 1 日 1 回投与群	288	66 (112)	頭痛 (7%)、 悪心 (6%)
HIV 感染 患者	6 ヶ月 投与	年間 4 回以上性器ヘルペスの再発を繰り返す患者	バラシクロビル 500mg 1 日 2 回投与群	194	23 (-)	頭痛 (5%)、 下痢 (3%)

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5)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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当資料なし

## (7)その他

### 17.3 その他<sup>14,23)</sup>

海外において実施された、性器ヘルペスの年間再発回数が 9 回以下の成人免疫正常患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（1484 例）の結果は以下のとおりである。[5.1 参照]

8 ヶ月投与時のセックスパートナーへの HSV-2 による性器ヘルペス初感染発症率は、バラシクロビル 1 回 500mg 1 日 1 回投与群で 0.5%（4/743 例）、プラセボ投与群で 2.2%（16/741 例）であった。

バラシクロビルとの因果関係が疑われた副作用の発現状況は以下のとおりである。

安全性解析 対象症例数	発現症例数	主な種類（発現率）
743	84	頭痛 (6%)、悪心 (2%)、下痢 (2%)

注) 性器ヘルペスの再発抑制における本剤の承認用量は、通常、1 回 500mg を 1 日 1 回経口投与である。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理学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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序

##### 18.1 作用機序

バラシクロビルはアシクロビルの L-バリルエステルであり、経口投与後、主に肝初回通過効果によりアシクロビルに変換されて抗ウイルス作用を発現する。アシクロビルは、単純ヘルペスウイルスあるいは水痘・帯状疱疹ウイルスが感染した細胞内に入ると、ウイルス性チミジンキナーゼにより一リン酸化された後、細胞性キナーゼによりリン酸化され、アシクロビル三リン酸（ACV-TP）となる。ACV-TP は正常基質である dGTP と競合してウイルス DNA ポリメラーゼによりウイルス DNA の 3'末端に取り込まれると、ウイルス DNA 鎖の伸長を停止させ、ウイルス DNA の複製を阻害する。

アシクロビルリン酸化の第一段階である一リン酸化は感染細胞内に存在するウイルス性チミジンキナーゼによるため、ウイルス非感染細胞に対する障害性は低いものと考えられる<sup>24-29)</sup>。

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

##### 18.2 抗ウイルス作用

###### 18.2.1 単純ヘルペスウイルスに対する作用

バラシクロビルの活性代謝物であるアシクロビルは、単純ヘルペスウイルス 1 型及び 2 型の *in vitro* における増殖を抑制し、IC<sub>50</sub> はそれぞれ 0.01~1.25µg/mL 及び 0.01~3.20µg/mL であった<sup>30-32)</sup>。

###### 18.2.2 水痘・帯状疱疹ウイルスに対する作用

バラシクロビルの活性代謝物であるアシクロビルは、水痘・帯状疱疹ウイルスの *in vitro* における増殖を抑制し、IC<sub>50</sub> は 0.17~7.76µg/mL であった<sup>24,33,34)</sup>。また、サル水痘ウイルスを気道に接種したサルにバラシクロビル 200 及び 400mg/kg/日を 1 日 3 回に分割し連続 10 日間経口投与したところ、皮疹の発現が抑制され、血中ウイルス価が減少した<sup>35)</sup>。

#### (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

## (1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

## (2)臨床試験で確認された血中濃度

## 16.1.1 単回投与

6例の健康成人にバラシクロビル 500mg 又は 1000mg を単回経口投与した場合、その活性代謝物であるアシクロビルに主に肝臓において速やかに代謝され、薬物動態パラメータは下記のとおりであった<sup>36)</sup>。

バラシクロビル 投与量	例数	単回経口投与時のアシクロビルの薬物動態パラメータ			
		Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	Tmax (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (hr)
500mg	6	3.66±0.83	1.50±0.63	12.74±2.77	2.96±0.41
1000mg	6	5.84±1.08	2.17±0.61	22.26±5.73	3.55±0.27

mean±SD

## 16.1.2 反復投与

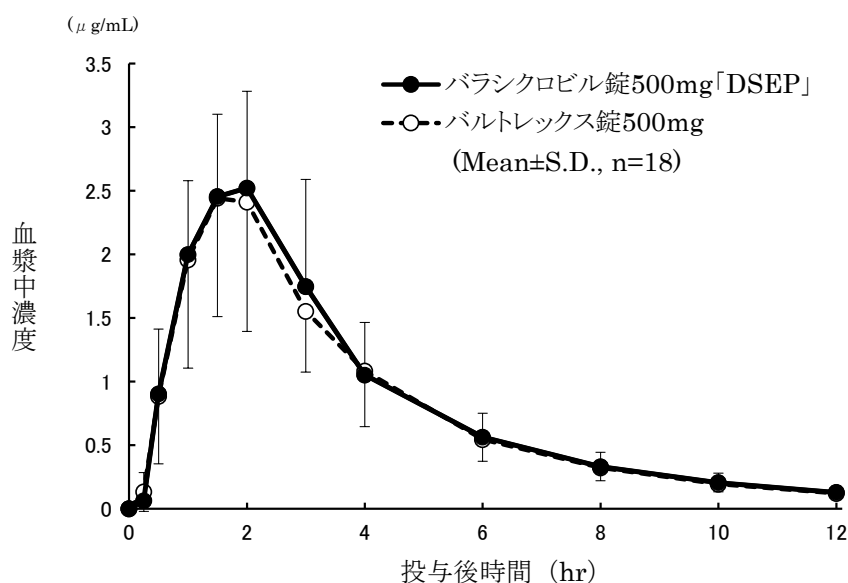
バラシクロビル 500mg を1日2回(12時間毎)又は1000mg を1日3回(8時間毎)6日間反復経口投与した場合、数回の投与で血漿中アシクロビル濃度は定常状態に達し、トラフ濃度の平均はそれぞれ 0.22~0.29  $\mu\text{g/mL}$  及び 0.94~1.18  $\mu\text{g/mL}$  であり蓄積性は認められなかった<sup>36)</sup>。

16.1.3 生物学的同等性試験<sup>37)</sup>

バラシクロビル錠 500mg 「DSEP」とバルトレックス錠 500mg 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、Cmax)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。

## 血漿中アシクロビル濃度の推移



## 薬物動態パラメータ

	AUC <sub>0-12</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (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
バルトレックス錠 500mg	9.80±2.59	2.84±0.83	1.89±0.63	2.8±0.3

(mean±SD,n=18)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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。

## (3)中毒域

該当資料なし

## (4)食事・併用薬の影響

16.2.1 食事の影響（外国人データ）<sup>38,39)</sup>

食事によりアシクロビルの最高血漿中濃度到達時間は僅かに遅延したが、AUC に有意な差を認めなかった。

## 併用薬の影響

「VIII.7.相互作用」の項参照

## 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)消失速度定数<sup>37)</sup>

健康成人男子単回投与（1錠）

0.2470±0.0287 (hr<sup>-1</sup>) (n=18)

## (4)クリアランス

該当資料なし

## (5)分布容積

該当資料なし

## (6)その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

## (1)解析方法

該当資料なし

## (2)パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸 収

## (1)吸収部位

該当資料なし

## (2)吸収率

16.2.2 バイオアベイラビリティ（外国人データ）<sup>40)</sup>

健康成人にバラシクロビル 1000mg を単回経口投与した場合のアシクロビルの生物学的利用率は 54.2%であった。

## 5. 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

## &lt;参考&gt;

「VIII.6.(5).妊婦」の項参照

## (3)乳汁への移行性

16.3.2 乳汁中濃度（外国人データ）<sup>41)</sup>

ヒトにバラシクロビル 500mg 経口投与後、アシクロビルの乳汁中 Cmax は、母体血清中 Cmax の 0.5～2.3 倍（中央値：1.4）を示し、アシクロビルの乳汁中 AUC は、母体血清中 AUC の 1.4～2.6 倍（中央値：2.2）を示した。

## (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

## (6)血漿蛋白結合率

16.3.1 血漿蛋白結合率<sup>42)</sup>

*In vitro* でのバラシクロビル及びアシクロビル（活性代謝物）の血漿蛋白結合率は、それぞれ 13.5～17.9 及び 22～33%であった。

## 6. 代 謝

## (1)代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝<sup>43)</sup>

ヒト肝において、バラシクロビルの加水分解活性は高かった。

## (2)代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

本剤の活性代謝物はアシクロビルである。

## 7. 排 泄

## (1)排泄部位及び経路

16.5 排泄<sup>36)</sup>

6 例の健康成人にバラシクロビル 1000mg を単回経口投与した場合、主な排泄経路は尿中であり、24 時間以内の尿中に未変化体、アシクロビル及び 9-カルボキシメトキシメチルグアニン（既知のアシクロビルの代謝物）がそれぞれ投与量の 0.4%、43.1%及び 5.0%排泄された。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2)排泄率及び排泄速度

「Ⅶ.7.(1) 排泄部位及び経路」の項参照

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

「Ⅷ.6.(2)腎機能障害患者」の項の解説及び「Ⅷ.10.過量投与」の項参照

10. 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者<sup>44)</sup>

透析患者（クレアチニンクリアランス値平均 0.93mL/min）にバラシクロビル 1000mg を単回経口投与した場合の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、4 時間の透析により血漿中のアシクロビルは約 70% が除去された。〔7.2、9.2.1、13.2 参照〕

被検者	例数	単回経口投与時のアシクロビルの薬物動態パラメータ			
		Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	Tmax <sup>注1)</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )
腎機能障害患者	18	10.60±4.22	2.00 (1.00-4.00)	22.2±5.0	249.43 ±105.09

注1) 中央値（範囲）

mean±SD

16.6.2 肝機能障害患者（外国人データ）<sup>45)</sup>

中等度及び重度肝機能障害患者にバラシクロビルを投与した場合、アシクロビルへの加水分解速度は減少するが、加水分解の程度及びアシクロビルの半減期には影響しなかった。この結果から、肝機能障害患者における用量調節は必要ないと考えられる。〔9.3.1 参照〕。

16.6.3 高齢者（外国人データ）<sup>46)</sup>

高齢者（平均 72 歳、クレアチニンクリアランス値平均 57mL/min）にバラシクロビルを経口投与した場合、健康成人に比べ血漿中アシクロビルの Cmax 及び AUC はそれぞれ 15～20%及び 30～50%増加した。この変化は高齢者での加齢に伴う腎機能低下によると考えられた。〔7.2、9.8 参照〕

16.6.4 小児等<sup>19)</sup>

小児水痘患者（1～9 歳）にバラシクロビル 25mg/kg（顆粒剤 50mg/kg）<sup>注)</sup> を 1 日 3 回 5 日間反復経口投与した場合の初回投与時の薬物動態パラメータは下記のとおりであった。投与 5 日目の血漿中アシクロビル濃度に反復投与による蓄積性は認められなかった。

注) 水痘における本剤の承認用量は、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 回経口投与である。

投与量 (mg/kg)	年齢 (歳)	例数	初回投与時のアシクロビルの薬物動態パラメータ			
			Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	Tmax <sup>注1)</sup> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (hr)
25	1～9	11 <sup>注2)</sup>	6.21±2.46	1.03 (1.00-4.08)	16.90±6.99	1.34±0.29

mean±SD

注1) 中央値（最小値-最大値）

注2) AUC<sub>0-∞</sub>及び t<sub>1/2</sub>については、9 例

11. その他

該当資料なし

## 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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 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

解説：

医薬品全般に対する一般的な注意事項として設定した。本剤の成分に対して過敏症の既往のある患者では、本剤の投与によりさらに重篤な過敏症状が発現するおそれがある。また、本剤は体内においてアシクロビルに代謝されるため、アシクロビルに対して過敏症の既往のある患者においても同様のおそれがある。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項参照

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

##### <効能共通>

8.1 各効能又は効果に対し設定された用法及び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。

8.2 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。[7.2、9.2.1 参照]

##### <水痘>

8.3 治療上の有益性と危険性を勘案して投与すること。本剤の使用経験は少ない。

解説：

8.2 本剤投与後に、意識障害等の発現によって事故に至るおそれがあるため、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。また、腎障害のある患者や高齢者といった腎機能が低下した患者においては、本剤の血中濃度の上昇により意識障害等の精神神経系の副作用等があらわれやすくなるため、特に注意するよう患者に十分に説明するとともに、患者の状態を観察し、状態によっては危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。



## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

## (1)合併症・既往歴等のある患者

## 9.1合併症・既往歴等のある患者

## 9.1.1 免疫機能の低下した患者

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。本剤の使用経験がない。

## 9.1.2 脱水症状をおこしやすいと考えられる患者（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）

適切な水分補給を行うこと。〔9.2.1、9.8 参照〕

## 解説：

9.1.1 水痘に関する先発品の国内臨床試験では、免疫機能の低下を伴わない小児水痘患者を対象としており、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使用経験はない。

これらの患者に対しては免疫機能の低下した患者に発症した水痘に対する適応を有するアシクロビルの注射剤による治療を考慮すること。

9.1.2 本剤の活性代謝物であるアシクロビルを急速に高用量で静脈内投与したところ、腎障害の発現が報告されている<sup>47)</sup>。アシクロビルによる腎障害は、腎尿細管におけるアシクロビルの濃度が溶解度を超えたとき、アシクロビルが結晶化することによって起こると考えられている<sup>48)</sup>。また、これは一過性であり、水分を十分に摂取することによって避けることができる<sup>49)</sup>。脱水による尿量の減少がアシクロビルによる腎障害のリスクファクターとなるので<sup>50)</sup>、脱水症状を起こしやすいと考えられる患者（意識障害のある患者、高熱や下痢が発現している患者、高齢者、水痘患者など）には、本剤投与中には適切な水分摂取を行うよう注意すること。

## (2)腎機能障害患者

## 9.2腎機能障害患者

## 9.2.1 腎障害のある患者、腎機能が低下している患者

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。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。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において、精神神経症状や腎機能障害が発現した症例が報告されている。〔7.2、8.2、9.1.2、11.1.3、11.1.4、13.1、16.6.1 参照〕

## 解説：

本剤の活性代謝物であるアシクロビルは腎から排泄されるため、腎障害のある患者では血中濃度が高くなる可能性がある。また、本剤の血中濃度の上昇により意識障害等の精神神経系の副作用があらわれやすくなることがある。透析患者を対象とした薬物動態試験において、アシクロビルの血漿中半減期の延長、Cmax 及び AUC の増加が認められている。したがって、腎障害患者に本剤を投与する際には、必要に応じて投与量、投与間隔を調節し、患者の状態を観察し慎重に投与する。

なお、腎障害患者、腎機能が低下している患者、及び高齢者には、以下の点を考慮して投与すること。

- 1) アシクロビルは主として腎臓から排泄されるため、これらの患者では、アシクロビルの血中濃度が持続する可能性がある。したがって、投与の際には投与量、投与間隔を調整すること。
- 2) これらの患者に投与した場合、精神神経系の副作用が発現する危険性が高いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- 3) 投与中には適切な水分補給を行うよう、患者に指導すること。
- 4) 精神神経系の副作用が発現した場合には、投与を中止し、直ちに医師に相談するよう患者に指導すること。
- 5) 上記のとおり、投与量、投与間隔を調節し投与しても、精神神経系の副作用が発現することがある。このような場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 6) 血液透析によりアシクロビルを除去することができるので、精神神経症状等の副作用が見られた場合には、処置の1つとして血液透析を考慮すること。なお、血液透析を4時間実施した場合、血漿中のアシクロビルの約70%が除去された。

### (3)肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 肝障害のある患者

肝障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。 [16.6.2 参照]

#### 解説：

本剤は主に肝初回通過効果によりアシクロビルに加水分解されるが、本剤の加水分解酵素は肝、腎、胃、肺、小腸粘膜などに広く分布している。先発品の海外の薬物動態試験において、肝障害患者に本剤1000mgを単回経口投与した際のアシクロビルの薬物動態パラメータは健康成人のそれと大きな違いはなく、本剤は肝障害患者においても十分にアシクロビルに代謝されることが確認されている。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。

### (4)生殖能を有する者

設定されていない

### (5)妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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<sup>51)</sup>。

### (6)授乳婦

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。 [16.3.2 参照]

「VII.5.(3) 乳汁への移行性」の項参照

### (7)小児等

#### 9.7 小児等

9.7.1 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。

9.7.2 低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

### (8)高齢者

#### 9.8 高齢者

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。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血中アシクロビル濃度が高濃度で持続し、精神神経症状や腎機能障害が発現する危険性が高い。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高齢者において、精神神経症状や腎機能障害が発現した症例が報告されている。 [7.2、9.1.2、11.1.3、11.1.4、13.1、16.6.2 参照]

## 解説：

海外におけるバラシクロビルの薬物動態試験において、高齢者では、健康成人に比較して活性代謝物のアシクロビルの C<sub>max</sub> 及び AUC の増加が認められている。一般的に高齢者は腎機能が低下していることが多く、活性代謝物のアシクロビルの排泄が抑制され高い血中濃度が持続し、精神神経系等の副作用があらわれやすくなるおそれがある。高齢者へ投与する際には、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。高齢者は、渇きに対する欲求が低いこと、頻尿をおそれての飲水の抑制、腎でのナトリウム保持能の低下、嚥下障害のための飲水不足などにより、脱水症状を起こしやすいと考えられる。脱水状態では腎血流量が低下し、アシクロビルによる腎障害が起こりやすくなるので、高齢者に本剤を投与する際には、適切な水分摂取を行うよう指導すること。（「VIII.6.(2) 腎機能障害患者」の項参照）

## 7. 相互作用

## 10. 相互作用

活性代謝物のアシクロビルは、OAT1、MATE1 及び MATE2-K の基質である。[16.7.1 参照]

## (1)併用禁忌とその理由

設定されていない

## (2)併用注意とその理由

## 10.2 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>52)</sup> 。特に腎機能低下の可能性がある患者（高齢者等）には慎重に投与すること。	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>52)</sup> 。特に腎機能低下の可能性がある患者（高齢者等）には慎重に投与すること。	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>61)</sup> 。 特に腎機能低下の可能性がある患者（高齢者等）には慎重に投与すること。	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 <sup>62)</sup> 。	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。

## 解説：

## ・プロベネシド

海外における薬物動態試験でプロベネシド及びシメチジンを併用した場合、活性代謝物のアシクロビルの AUC 及び C<sub>max</sub> が上昇するとの報告<sup>52)</sup>がある。

バラシクロビルの活性代謝物であるアシクロビルは、*in vitro* において、OAT1<sup>53)</sup>又は OAT2<sup>54)</sup>、MATE1 及び MATE2-K<sup>55),56)</sup>の基質であるとの報告がある。

*In vitro* において、プロベネシドは、OAT1<sup>53),57)</sup>、MATE1<sup>58)</sup>を阻害することが報告されており、これにより

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

海外における薬物動態試験でプロベネシド及びシメチジンを併用した場合、活性代謝物のアシクロビルの AUC 及び Cmax が上昇するとの報告<sup>52)</sup>がある。

バラシクロビルの活性代謝物であるアシクロビルは、*in vitro* において、OAT1<sup>53)</sup>又は OAT2<sup>54)</sup>、MATE1 及び MATE2-K<sup>55),56)</sup>の基質であるとの報告がある。

*In vitro* において、シメチジンは、OAT1<sup>59)</sup>、MATE1 及び MATE2-K<sup>60)</sup>を阻害することが報告されていることから、両剤を併用した場合に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

ミコフェノール酸 モフェチルについては、海外において活性代謝物のアシクロビルと併用した場合、アシクロビルとミコフェノール酸 モフェチル代謝物の AUC が増加するとの報告<sup>61)</sup>があることから設定した。

・テオフィリン

テオフィリンについては、国内における薬物動態試験で活性代謝物のアシクロビルと併用した場合、血中テオフィリン濃度の 24 時間値及び AUC が上昇するとの報告<sup>62)</sup>があることから設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用が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) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（呼吸困難、血管性浮腫等）があらわれることがある。

11.1.2 汎血球減少（0.73%）、無顆粒球症（0.24%）、血小板減少（0.36%）、播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明）、血小板減少性紫斑病（頻度不明）

11.1.3 急性腎障害（0.12%）、尿細管間質性腎炎（頻度不明）

[9.2.1、9.8、13.1 参照]

11.1.4 精神神経症状（1.09%）

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、脳症等があらわれることがある。一般に精神神経症状は本剤の投与中止により回復する。[9.2.1、9.8、13.1 参照]

11.1.5 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）（いずれも頻度不明）

11.1.6 呼吸抑制、無呼吸（いずれも頻度不明）

11.1.7 間質性肺炎（頻度不明）

11.1.8 肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

11.1.9 急性膵炎（頻度不明）

## (2)その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
過 敏 症			発疹、蕁麻疹、痒痒、光線過敏症
肝 臓	肝機能検査値の上昇		
消 化 器	腹痛、下痢、腹部不快感、嘔気	嘔吐	
精 神 神 経 系	頭痛	めまい	意識低下
腎 臓 ・ 泌 尿 器	腎障害	排尿困難	尿閉

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

13. 過量投与
13.1 症状
急性腎障害、精神神経症状（錯乱、幻覚、激越、意識低下、昏睡等）が報告されている。 [7.2、9.2.1、9.8、11.1.3、11.1.4 参照]
13.2 処置
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。 [16.6.1 参照]

## 11. 適用上の注意

14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
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ある。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 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。
14.2.2 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。

## 12. その他の注意

## (1)臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報
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。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、「V.3.用法及び用量」の項参照。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床使用に基づく情報

15.2.1 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。

15.2.2 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。

## 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」の項参照）  
設定されていない
- (2) 安全性薬理試験  
該当資料なし
- (3) 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) 遺伝毒性試験  
該当資料なし
- (4) がん原性試験  
「VIII.12.その他の注意」の項参照
- (5) 生殖発生毒性試験  
「VIII.6.(5)妊婦」の項参照
- (6) 局所刺激性試験  
該当資料なし
- (7) その他の特殊毒性  
「VIII.12.その他の注意」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<sup>注)</sup>

(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

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：バラシクロビル錠 500mg「DSEP」を服用される患者さんご家族の方へ

「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項を参照

### 6. 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、ピダラビン、ファムシクロビル

### 7. 国際誕生年月日

該当資料なし

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
バラシクロビル錠 500mg 「DSEP」	2013年8月15日	22500AMX01570000	2013年12月13日	2013年12月13日

### 9. 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

効能又は効果	<input type="radio"/> 単純疱疹 <input checked="" type="radio"/> 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 <input type="radio"/> 帯状疱疹 <input type="radio"/> 水痘 <input type="radio"/> 性器ヘルペスの再発抑制
--------	---



用法及び用量	<p><b>[成人]</b></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>○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。</p> <p>○带状疱疹：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><b>[小児]</b></p> <p>○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。</p> <p>○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。</p> <p>○带状疱疹：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。</p> <p>○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。</p> <p>○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。</p>
--------	--

( \_\_\_\_ : 追加部分)

## 10.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

## 11.再審査期間

該当しない

## 12.投薬期間制限に関する情報

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。

## 13.各種コード

販売名	HOT (13桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システム用コード
バラシクロビル錠 500mg「DSEP」	1228687010101 (PTP42錠)	6250019F1055	622286801

## 14.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) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines, 2015. (<https://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf>)
- 4) 本田まりこ : 日本医師会雑誌. 1999 ; 121 : 1797-1800
- 5) Wallace MR, et al. : Ann Intern Med. 1992 ; 117 : 358-363
- 6) Andreoni M, et al. : Eur Rev Med Pharmacol Sci. 1992 ; 14 : 63-69
- 7) Balfour HH Jr, et al. : J Pediatr. 1992 ; 120 : 627-633
- 8) Balfour HH Jr, et al. : Pediatr Infect Dis J. 2001 ; 20 : 919-926
- 9) 新村真人ほか : 臨床医薬. 2002 ; 18 : 1131-1154
- 10) 新村真人ほか : 臨床医薬. 1998 ; 14 : 2833-2866
- 11) 後期第Ⅱ相試験 [照合後] (バルトレックス錠 : 2000年7月3日承認、申請資料概要ト.1.4)
- 12) Reitano M, et al. : J Infect Dis. 1998 ; 178 : 603-610
- 13) Conant MA, et al. : Int J STD AIDS. 2002 ; 13 : 12-21
- 14) 性器ヘルペスの再発抑制に関する臨床試験 (バルトレックス錠 : 2006年9月13日承認、審査報告書)
- 15) 川島 眞ほか : 臨床医薬. 2002 ; 18 : 1155-1175
- 16) 陶山和明ほか : 臨床医薬. 2014 ; 30 : 583-591
- 17) 新村真人ほか : 臨床医薬. 1998 ; 14 : 2833-2866
- 18) Beutner KR, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1995 ; 39 : 1546-1553
- 19) 浅野喜造ほか : 臨床医薬. 2007 ; 23 : 183-200
- 20) HS2101951 試験及び ACV 試験における皮疹数の推移 (バルトレックス顆粒 : 2007年4月18日承認、CTD2.7.3.3.2.1)
- 21) Patel R, et al. : Genitourin Med. 1997 ; 73 : 105-109
- 22) DeJesus E, et al. : J Infect Dis. 2003 ; 188 : 1009-1016
- 23) Corey L, et al. : N Engl J Med. 2004 ; 350 : 11-20
- 24) Biron KK, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1980 ; 18 : 443-447
- 25) Furman PA, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1981 ; 20 : 518-524
- 26) St Clair MH, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1980 ; 18 : 741-745
- 27) Biron KK, et al. : Herpesvirus NY, NY : Alan R Liss, Inc. 1984 ; 677-685
- 28) Furman PA, et al. : J Virol. 1979 ; 32 : 72-77
- 29) Miller WH, et al. : J Biol Chem. 1980 ; 255 : 7204-7207
- 30) Al-Hasani AM, et al. : J Antimicrob Chemother. 1986 ; 18 (Suppl.B) : 113-119
- 31) McLaren C, et al. : Am J Med. 1982 ; 73 (1A) : 376-379
- 32) アシクロビルの抗ウイルス作用 (バルトレックス錠 : 2000年7月3日承認、申請資料概要ホ.1.1.4.1)
- 33) Machida H : Antimicrob Agents Chemother. 1986 ; 29 : 524-526
- 34) 武藤茂生ほか : 小児科臨床. 1983 ; 36 : 2785-2790
- 35) バラシクロビルの抗ウイルス作用 (バルトレックス錠 : 2000年7月3日承認、申請資料概要ホ.1.1.2.1)
- 36) 東 純一ほか : 臨床医薬. 1998 ; 14 : 2683-2700

- 37) 社内資料 (生物学的同等性)
- 38) Obenshain MK, et al. : Pharm Res. 1994 ; 11 (Suppl.10) : S435
- 39) 食事の影響 (バルトレックス錠 : 2000年7月3日承認、申請資料概要へ.3.1.3)
- 40) Soul-Lawton J, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1995 ; 39 : 2759-2764
- 41) Sheffield JS, et al. : Am J Obstet Gynecol. 2002 ; 186 : 100-102
- 42) Perry CM, et al. : Drugs. 1996 ; 52 : 754-772
- 43) Burnette TC, et al. : J Biol Chem. 1995 ; 270 : 15827-15831
- 44) Hara K, et al. : Drug Metab Pharmacokinet. 2008 ; 23 : 306-312
- 45) バルトレックス錠 米国添付文書. 2021
- 46) Wang LH, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1996 ; 40 : 80-85
- 47) Brigden D, et al. : Am J Med. 1982 ; 73 : 182-185
- 48) Peterslund NA, et al. : Scand J Infect Dis Suppl. 1985 ; 47 : 80-84
- 49) Brigden D, et al. : Scand J Infect Dis Suppl. 1985 ; 47 : 33-39
- 50) Potter JL, et al. : Pediatr Infect Dis. 1986 ; 5 : 710-712
- 51) Stahlmann R, et al. : Infection. 1987 ; 15 : 261-262
- 52) De Bony F, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2002 ; 46 : 458-463
- 53) Takeda M, et al. : J Pharmacol Exp Ther, 2002 ; 300 : 918-924
- 54) Cheng Y, et al. : Drug Metab Dispos. 2012 ; 40 : 617-624
- 55) Nies AT, et al. : Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012 ; 8 : 1565-1577
- 56) Tanihara Y, et al. : Biochem Pharmacol. 2007 ; 74 : 359-371
- 57) Khamdang S, et al. : J Pharmacol Sci. 2004 ; 94 : 197-202
- 58) Meyer zu Schwabedissen HE, et al. : Am J Physiol Renal Physiol. 2010 ; 298 : F997-F1005
- 59) Boelaert J, et al. : J Antimicrob Chemother. 1987 ; 20 : 69-76
- 60) Ito S, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2012 ; 340 : 393-403
- 61) Bullingham RES, et al. : Clin Pharmacokinet. 1998 ; 34 : 429-455
- 62) Maeda Y, et al. : Biol Pharm Bull. 1996 ; 19 : 1591-1595

## 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

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉碎後の安定性試験

##### 1. 試験目的

バラシクロビル錠 500mg 「DSEP」を粉碎し、室温、分包紙、室内散光の条件下で 12 週間保存した検体について、安定性を検討した。

##### 2. 試験項目

性状、定量

##### 3. 試験結果

これらの製剤は、粉碎後上記の条件下で、12 週間は、上記の試験項目が規格内であることを確認した。

#### 注)

- ・ 本データは、上記条件下における結果であり、他の条件下における安定性を保証するものではありません。
- ・ 製品を加工することによって生じる有効性の変化・副作用の発現等は検討しておりません。
- ・ 製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

#### (2) 経管通過性試験

##### 1. 試験目的

バラシクロビル錠 500mg 「DSEP」について、崩壊懸濁性試験における崩壊・懸濁の状態と、経管通過性試験における経管栄養チューブの通過性を検討した。

##### 2. 試験方法

(1) 崩壊懸濁試験… ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に試験薬剤 1 錠をそのまま入れてピストンを戻し、ディスペンサーに 55℃の温湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をして 5 分間自然放置する。5 分後にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状態を観察する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行う。それでも崩壊しない場合には試験薬剤のコーティングを破壊してから、ディスペンサー内に入れて、同様に実験を行う。  
錠剤のコーティングの破壊はシートの上から錠剤を乳棒で数回叩いて行う。

(2) 通過性試験… 崩壊懸濁性試験で得られた懸濁液をサイズ 8Fr. (フレンチ) の経管栄養チューブに約 2~3mL/秒の速度で注入し、通過性を確認する。懸濁液を注入した後に適量の水を同じ注入器で吸い取り、注入してチューブを洗う時、注入器及びチューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題無しとする。

3. 試験材料

製 剤 名：バラシクロビル錠 500mg「DSEP」 使用器具：ディスペンサー（20mL シリンジ）、経管栄養チューブ（8Fr.） 使用した水：精製水
---

4. 試験結果

(1) 崩壊懸濁試験				(2) 通過性試験
水（約 55℃）		コーティング破壊→水（55℃）		通過サイズ
5分	10分	5分	10分	
×	×	×	○	8Fr.

- ：完全崩壊
- ×
- △：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはコーティング残留等によりチューブを閉塞する危険性がある崩壊状態

注) 懸濁溶液を経管チューブにて投与することは、適用外使用になります。また、その場合の体内動態データはありません。  
 本データは、懸濁溶液の経管チューブを用いての使用における「効果・安全性・品質」を保証するものではありません。  
 製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

2. その他の関連資料

バラシクロビル錠 500mg「DSEP」を服用される患者さんご家族の方へ  
 第一三共エスファ株式会社ホームページ (<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php>) 参照

〔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