

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
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「EE」
Valaciclovir Tablets**

剤形	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 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中バラシクロビル塩酸塩 556.21mg（バラシクロビルとして 500mg）含有
一般名	和名：バラシクロビル塩酸塩 洋名：Valaciclovir Hydrochloride
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：2013年 8月 15日 薬価基準収載：2013年 12月 13日 販売開始：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：エルメッド株式会社 販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/

本IFは2023年11月改訂（第1版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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）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）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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）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）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009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。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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に記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	18
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	18
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	18
3. 製品の製剤学的特性.....	1	VII. 薬物動態に関する項目	19
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	19
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	21
6. RMP の概要.....	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	21
II. 名称に関する項目	2	4. 吸収.....	22
1. 販売名.....	2	5. 分布.....	22
2. 一般名.....	2	6. 代謝.....	22
3. 構造式又は示性式.....	2	7. 排泄.....	22
4. 分子式及び分子量.....	2	8. トランスポーターに関する情報.....	23
5. 化学名（命名法）又は本質.....	2	9. 透析等による除去率.....	23
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	10. 特定の背景を有する患者.....	23
III. 有効成分に関する項目	3	11. その他.....	23
1. 物理化学的性質.....	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	1. 警告内容とその理由.....	24
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	3	2. 禁忌内容とその理由.....	24
IV. 製剤に関する項目	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	24
1. 剤形.....	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	24
2. 製剤の組成.....	4	5. 重要な基本的注意とその理由.....	24
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	24
4. 力価.....	5	7. 相互作用.....	26
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	5	8. 副作用.....	28
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	29
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	6	10. 過量投与.....	29
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	6	11. 適用上の注意.....	29
9. 溶出性.....	6	12. その他の注意.....	29
10. 容器・包装.....	8	IX. 非臨床試験に関する項目	31
11. 別途提供される資材類.....	8	1. 薬理試験.....	31
12. その他.....	8	2. 毒性試験.....	31
V. 治療に関する項目	9	X. 管理的事項に関する項目	32
1. 効能又は効果.....	9	1. 規制区分.....	32
2. 効能又は効果に関連する注意.....	9	2. 有効期間.....	32
3. 用法及び用量.....	9	3. 包装状態での貯法.....	32
4. 用法及び用量に関連する注意.....	10	4. 取扱い上の注意点.....	32
5. 臨床成績.....	12	5. 患者向け資材.....	32

略語表

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.....	32
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
X I.	文献.....	34
1.	引用文献	34
2.	その他の参考文献.....	35
X II.	参考資料.....	36
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	38
X III.	備考.....	39
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報.....	39
2.	その他の関連資料.....	40

略語	略語内容
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
t _{1/2}	消失半減期

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、バラシクロビル塩酸塩を有効成分とする抗ウイルス化学療法剤である。

「バラシクロビル錠 500mg 「EE」」は、エルメッド エーザイ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2013年8月15日に承認を取得、2013年12月13日に販売を開始した。（薬食発第0331015号（平成17年3月31日）に基づき承認申請）

2015年5月27日、「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」の効能又は効果、用法及び用量、小児に対する用法及び用量が追加された。

2019年4月1日、エルメッド エーザイ株式会社からエルメッド株式会社に社名変更され、日医工株式会社が販売することとなった。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、バラシクロビル塩酸塩を有効成分とする抗ウイルス化学療法剤である。
- (2) 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、尿細管間質性腎炎、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、急性膀胱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

- (1) 識別性を高めるため、錠剤両面に、成分名（一部）、含量、屋号を刻印した。
- (2) PTP シートはピッチコントロールを行い、1錠ごとに販売名を両面に表示した。

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	タイトル、参照先
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 「EE」

(2) 洋名

Valaciclovir Tablets

(3) 名称の由来

一般名より

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)

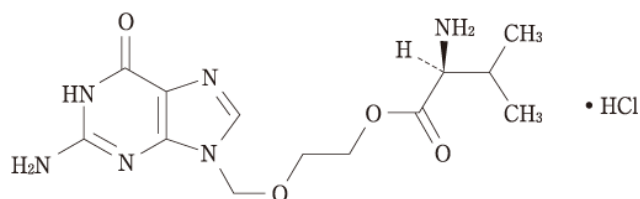
valaciclovir (INN)

(3) ステム (stem)

ピシクロ複素環系抗ウイルス薬：-ciclovir

3. 構造式又は示性式

化学構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₃H₂₀N₆O₄ • 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-9*H*-purin-9-yl)methoxy]ethyl L-valinate
monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

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

(1) 確認試験法

1) 紫外可視吸光度測定法

本品の塩酸試液溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はバラシクロビル塩酸塩標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

2) 赤外吸収スペクトル測定法

塩化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はバラシクロビル塩酸塩標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

3) 定性反応

本品の水溶液は塩化物の定性反応を呈する。

(2) 定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：水、過塩素酸、メタノール混液

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	バラシクロビル錠 500mg 「EE」	
剤形	割線入りフィルムコーティング錠	
色調	白色～微黄白色	
外形	表面	
	裏面	
	側面	
直径 (mm)	約 18.7×7.4	
厚さ (mm)	約 6.3	
質量 (mg)	約 697	
本体表示	バラシクロ 500 EE	

(3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

(4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(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	バラシクロビル錠 500mg 「EE」
有効成分	1錠中 バラシクロビル塩酸塩 556.21mg (バラシクロビルとして 500mg)
添加剤	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、酸化チタン、マクロゴール 6000、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 加速試験

◇バラシクロビル錠 500mg 「EE」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態：PTP包装]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 ＜白色～微黄白色の割線入り フィルムコーティング錠＞	試料 1 試料 2 試料 3	適合	適合	適合	適合
確認試験 (紫外可視吸光度測定法, 薄層クロマトグラフィー)	試料 1 試料 2 試料 3	適合	適合	適合	適合
純度試験 (HPLC) ＜D-バラシクロビル 3.0%以下＞	試料 1 試料 2 試料 3	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (質量偏差試験) ＜15.0%以下＞	試料 1 試料 2 試料 3	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) ＜45 分、80%以上＞	試料 1 試料 2 試料 3	88.9～99.5 81.9～99.9 80.9～97.5	90.2～102.3 90.6～100.5 87.4～101.6	87.0～99.7 95.4～99.7 89.7～99.9	81.3～100.5 87.9～100.7 95.9～100.1
含量 (%) * ＜95.0～105.0%＞	試料 1 試料 2 試料 3	99.9～100.2 99.9～100.2 99.1～100.3	98.8～100.8 99.6～101.5 97.7～ 99.8	99.4～101.3 99.0～101.2 98.2～100.8	99.4～ 99.8 99.0～100.7 100.0～100.3

※：表示量に対する含有率 (%)

(2) 無包装状態の安定性

◇バラシクロビル錠 500mg 「EE」 無包装 40℃・75%RH [アルミ袋に入れ開放状態]

試験項目 ＜規格＞	保存期間				
	開始時	1 週間	2 週間	3 週間	4 週間
性状 ＜白色～微黄白色の割線入り フィルムコーティング錠＞	白色の割線入 りフィルムコ ーティング錠	微黄白色の割 線入りフィル ムコーティ ング錠	微黄白色の割 線入りフィル ムコーティ ング錠	微黄白色の割 線入りフィル ムコーティ ング錠	微黄白色の割 線入りフィル ムコーティ ング錠
純度試験 ＜※1＞	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) ＜45 分、80%以上＞	98.2	99.0	95.6	97.0	96.6
含量 (%) * ₂ ＜95.0～105.0%＞	99.4	100.0	99.4	98.1	98.1

※1：D-バラシクロビル 3.0%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇バラシクロピル錠 500mg 「EE」 無包装 25℃・60%RH [アルミ袋に入れ開放状態]

試験項目 ＜規格＞	保存期間				
	開始時	1 週間	2 週間	3 週間	4 週間
性状 ＜白色～微黄白色の割線入り フィルムコーティング錠＞	白色の割線入 りフィルムコ ーティング錠	白色の割線入 りフィルムコ ーティング錠	白色の割線入 りフィルムコ ーティング錠	白色の割線入 りフィルムコ ーティング錠	白色の割線入 りフィルムコ ーティング錠
純度試験 ＜※1＞	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) ＜45 分、80%以上＞	98.2	91.7	96.3	97.1	95.8
含量 (%) ※2 ＜95.0～105.0%＞	99.4	100.5	99.5	99.4	99.9

※1 : D - バラシクロピル 3.0%以下 ※2 : 表示量に対する含有率 (%)

◇バラシクロピル錠 500mg 「EE」 無包装 曝光 [シャーレに入れ蓋をした状態]

試験項目 ＜規格＞	総曝光量	
	開始時	120 万 Lx・hr
性状 ＜白色～微黄白色の割線入り フィルムコーティング錠＞	白色の割線入り フィルムコーティング錠	微黄白色の割線入り フィルムコーティング錠
純度試験 ＜※1＞	適合	適合
溶出性 (%) ＜45 分、80%以上＞	98.2	96.6
含量 (%) ※2 ＜95.0～105.0%＞	99.4	99.2

※1 : D - バラシクロピル 3.0%以下 ※2 : 表示量に対する含有率 (%)

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（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

（1）溶出規格

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

（試験液に溶出試験第 1 液 900mL を用い、パドル法により、50rpm で試験を行う。）

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
500mg	30 分	75%以上

(2) 溶出試験²⁾

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 薬食審査発第1124004号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

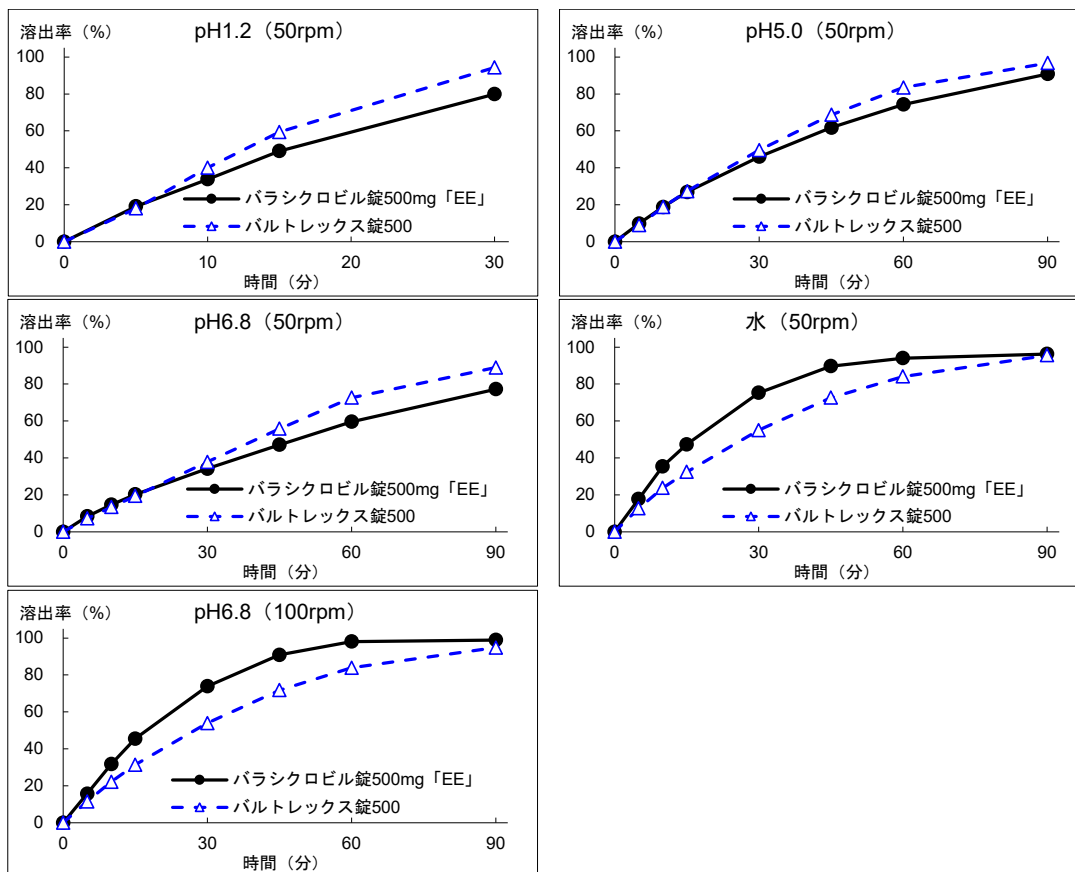
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）、100rpm（pH6.8）

[判定]

- ・ pH1.2（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の2時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH5.0（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の2時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の2時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ 水（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の2時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8（100rpm）では、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の2時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（バルトレックス錠500）と比較した結果、全ての試験液において「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。

（溶出曲線）



(n=12)

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

42錠 [6錠×7; PTP]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP : 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・ポリエチレンテレフタレートラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

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

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³⁾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

[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/mm³ 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/mm³ 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。

(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、16.6.2 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 ³ 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 ³ 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 ³ 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 ³ 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500mg1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500mg1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500mg1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250mg1日2回又は1回1000mg1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。（「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）

7.3 単純疱疹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。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るべきであるといわれている⁴⁾。

7.5 帯状疱疹を対象とした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^{5)~8)}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

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈単純疱疹〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

成人単純疱疹患者を対象としたバラシクロビル錠の用量設定試験（計 56 施設、152 例）の結果は以下のとおりである⁹⁾。

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）

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

成人単純疱疹患者を対象としたバラシクロビル錠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¹⁰⁾。

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

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¹¹⁾（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）^{注)}、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〉

17.1.4 国内第Ⅱ相試験

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錠の用量設定試験（計 56 施設、183 例）の結果は以下のとおりである^{12)、13)}。

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	発現件数	主な種類（件）
172	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）、頭痛（2）、単球減少（2）、総コレステロール減少（2）

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

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錠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¹⁴⁾。

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)	ALT 上昇（5）、BUN 上昇（3）、血清クレアチニン上昇（3）、倦怠感（2）、腹痛（2）、不快感〔胃〕（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)	不快感〔胃〕（3）、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

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¹⁵⁾。

17.2 製造販売後調査等

〈帯状疱疹〉

国内において実施された特定使用成績調査において、成人帯状疱疹患者にバラシクロビルを投与（平均2944mg/日×7.2日）した316例の帯状疱疹に伴う疼痛の消失推移を検討した。その結果、疼痛消失までの日数（中央値）は35日であり、PHN移行率（皮疹発現90日後の疼痛残存率）は24.7%（78/316例）であった¹⁶⁾。

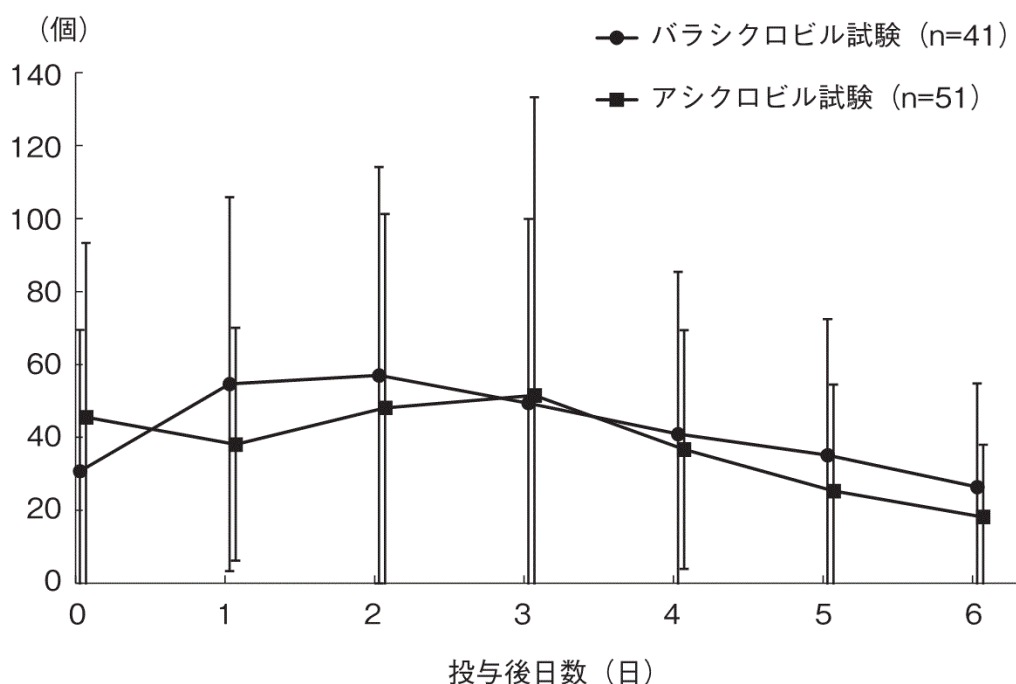
〈水痘〉

17.1.7 国内臨床試験

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^{17)、18)}（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^{註)}、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)

〈性器ヘルペスの再発抑制〉

17.1.8 海外臨床試験

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^{19)・21)}。[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% ^{注1)} (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% ^{注2)} (-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^{注)} (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%) 等
			バラシクロビル 1000mg 1日1回 投与群 ^{注)}	269	96 (173)	
			バラシクロビル 250mg 1日2回 投与群 ^{注)}	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%) 等

17.1.9 海外臨床試験

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^{21)・24)}。[5.2、7.8、7.9 参照]

性器ヘルペスの未再発率、プラセボ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% ^{注1)} (79~89)
			プラセボ投与群 (94例)	9.5%	
HIV 感染 患者	6ヵ月間 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% ^{注1)} (70~87)
			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%)、嘔 気(6%)等
HIV 感染 患者	6ヵ月 間 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%)

17.3 その他

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²⁵⁾。[5.1 参照]
8ヵ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。

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

該当しない

(7) その他

該当しない

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

核酸（DNA）合成阻害作用を有する抗ウイルス剤

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

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^{26)・30)}。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。

(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、IC₅₀ はそれぞれ 0.01～1.25 μg/mL 及び 0.01～3.20 μg/mL であった^{31)・32)}。

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、IC₅₀ は 0.17～7.76 μg/mL であった^{26)・33)・34)}。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³⁵⁾。

(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、血漿中アシクロビルの薬物動態パラメータは下記のとおりであった³⁶⁾。

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			
		C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (μ g·hr/mL)	t _{1/2} (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

平均値±標準偏差

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 μ g/mL及び0.94~1.18 μ g/mLであり蓄積性は認められなかった³⁶⁾。

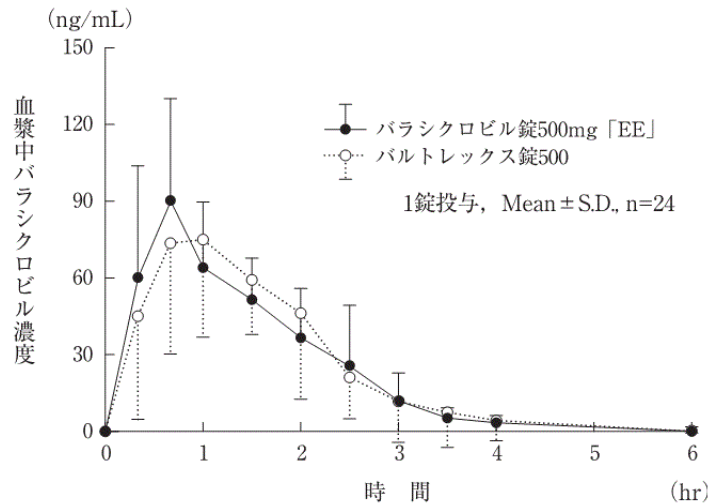
16.1.3 生物学的同等性試験

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 薬食審査発第1124004号)

バラシクロビル錠 500mg「EE」とバルトレックス錠 500 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)健康成人男性に絶食下单回経口投与して血漿中のバラシクロビル濃度を測定し、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)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された³⁷⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-6hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
バラシクロビル錠 500mg「EE」	146.41±27.42	99.72±34.14	0.9±0.6	0.6±0.2
バルトレックス錠 500	149.19±26.99	103.75±34.73	1.3±0.6	0.6±0.2

(1錠投与, Mean±S.D., n=24)



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、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.6.1 腎機能障害患者

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³⁸⁾。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]

被験者	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			
		C_{max} (μ g/mL)	T_{max} ^{注1)} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μ g·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

平均値±標準偏差、注 1) 中央値（範囲）

16.6.2 高齢者

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 C_{max} 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³⁹⁾（外国人データ）。[7.2、9.8 参照]

16.6.3 小児等

小児水痘患者（1～9歳）にバラシクロビル 25mg/kg（顆粒剤 50mg/kg）^注を1日3回5日間反復経口投与した場合の初回投与時の血漿中アシクロビル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¹⁷⁾。

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 (μ g/mL)	Tmax ^{注1)} (hr)	AUC _{0-∞} (μ g·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
25	1～9	11 ^{注2)}	6.21±2.46	1.03 (1.00-4.08)	16.90±6.99	1.34±0.29

平均値±標準偏差

注 1) 中央値（最小値-最大値）

注 2) AUC_{0-∞}及び t_{1/2}については、9 例

(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

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^{40)、41)}（外国人データ）。

（「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

該当資料なし

(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

16.2.2 バイオアベイラビリティ

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⁴²⁾ (外国人データ)。

16.7.2 吸収過程における相互作用 (*in situ*)

ラット小腸にバラシクロビル 0.01mM を含む緩衝液を灌流した時、バラシクロビルの小腸透過係数はペプチドトランスポーター (PEPT) 1 の基質として知られるβ-ラクタム系抗生物質 (アモキシシリン、アンピシリン、セファドロキシル、セファラジン; 各々5mM) の高濃度の共存下で有意に低下したことから、バラシクロビルの吸収過程には PEPT1 が関与していることが示された⁴³⁾。

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

(「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

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 C_{max} は、母体血清中 C_{max} 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⁴⁴⁾ (外国人データ)。[9.6 参照]

(「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照)

(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

(6) 血漿蛋白結合率

16.3.1 血漿蛋白結合率

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^{45)、46)}。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

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]

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

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⁴⁷⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

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³⁶⁾。

8. トランスポーターに関する情報

16.7.1 *In vitro*

バラシクロビルの活性代謝物であるアシクロビルは、OAT1、OAT2、MATE1 及び MATE2-K の基質であった^{48)・51)}。[10. 参照]

9. 透析等による除去率

(「VIII. 10. 過量投与」の項参照)

10. 特定の背景を有する患者

(「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

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）

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」を参照すること。）

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」を参照すること。）

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⁵²⁾。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⁵³⁾。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⁵⁴⁾。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⁵⁵⁾、脱水症状を起こしやすと考えられる患者（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)

9.2.1 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、C_{max} 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。

(解説)

9.3.1 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。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⁵⁶⁾。

(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]

(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_{max} 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 ⁵⁷⁾ 。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。	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 ⁵⁷⁾ 。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。	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 ⁵⁸⁾ 。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。	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 ⁵⁹⁾ 。	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 Cmax が上昇するとの報告⁵⁷⁾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、OAT1⁴⁹⁾又は OAT2⁴⁸⁾、MATE1 及び MATE2-K^{50)、51)}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^{49)、60)}、MATE1⁶¹⁾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⁵⁷⁾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、OAT1⁴⁹⁾又は OAT2⁴⁸⁾、MATE1 及び MATE2-K^{50)、51)}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、OAT1⁶⁰⁾、MATE1 及び MATE2-K⁶²⁾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⁵⁸⁾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⁵⁹⁾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 急性膀胱炎（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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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 μ 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)

(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

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤	バラシクロビル錠 500mg 「EE」	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分	バラシクロビル塩酸塩	なし

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意点

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：バルトレックス錠 500

7. 国際誕生年月日

不明

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 「EE」	2013年8月15日	22500AMX01629000	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

<効能又は効果、用法及び用量の追加>

追加年月日：2015年5月27日

販売名：バラシクロビル錠 500mg 「EE」

内 容：

◇効能又は効果の追加

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

◇用法及び用量の追加

	効能又は効果	用法及び用量
成人	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。
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 ³ 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。

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、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	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 「EE」	6250019F1063	6250019F1063	122917202	622291701

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：溶出試験
- 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 他：臨床医薬. 2002；18（10）：1131-1154
- 10) 川島眞 他：臨床医薬. 2002；18（10）：1155-1175
- 11) 陶山和明 他：臨床医薬. 2014；30（7）：583-591
- 12) 新村真人 他：臨床医薬. 1998；14（16）：2833-2866
- 13) 後期第二相試験（照合後）（バルトレックス錠 500：2000年7月3日承認、申請資料概要ト.1.4）
- 14) 新村真人 他：臨床医薬. 1998；14（16）：2867-2902
- 15) Beutner K. R., et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 1995；39（7）：1546-1553
（PMID：7492102）
- 16) 村川和重 他：臨床医薬. 2008；24（4）：321-335
- 17) 浅野喜造 他：臨床医薬. 2007；23（3）：183-200
- 18) 皮膚症状（バルトレックス顆粒 50%：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.7.3.3）
- 19) Reitano M., et al.：J. Infect. Dis. 1998；178（3）：603-610（PMID：9728526）
- 20) Conant M. A., et al.：Int. J. STD. AIDS. 2002；13（1）：12-21（PMID：11802924）
- 21) 臨床に関する資料（バルトレックス錠 500：2006年9月13日承認、審査報告書）
- 22) Patel R., et al.：Genitourin. Med. 1997；73（2）：105-109（PMID：9215091）
- 23) DeJesus E., et al.：J. Infect. Dis. 2003；188（7）：1009-1016（PMID：14513421）
- 24) Warren T., et al.：Clinical Infectious Diseases. 2004；39（Suppl. 5）：S258-S266
- 25) Corey L., et al.：N. Engl. J. Med. 2004；350（1）：11-20（PMID：14702423）
- 26) Biron K. K., et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 1980；18（3）：443-447（PMID：6252836）
- 27) Furman P. A., et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 1981；20（4）：518-524（PMID：6282196）
- 28) St Clair M. H., et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 1980；18（5）：741-745（PMID：7192534）
- 29) Furman P. A., et al.：J. Virol. 1979；32（1）：72-77（PMID：232189）
- 30) Miller W. H., et al.：J. Biol. Chem. 1980；255（15）：7204-7207（PMID：6248551）
- 31) Al-Hasani A. M., et al.：J. Antimicrob. Chemother. 1986；18（Suppl. B）：113-119
- 32) McLaren C., et al.：Am. J. Med. 1982；73（1A）：376-379（PMID：6285726）
- 33) Machida H.：Antimicrob. Agents Chemother. 1986；29（3）：524-526（PMID：3013088）
- 34) 武藤茂生 他：小児科臨床. 1983；36（12）：2785-2790
- 35) VACV の抗ウイルス作用（*in vivo*）（バルトレックス錠 500：2000年7月3日承認、申請資料概要ホ.1.1.2）
- 36) 東純一 他：臨床医薬. 1998；14（15）：2683-2700
- 37) 社内資料：生物学同等性試験
- 38) Hara K., et al.：Drug Metab. Pharmacokinet. 2008；23（5）：306-312（PMID：18974607）
- 39) Wang L. H., et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 1996；40（1）：80-85（PMID：8787884）

- 40) Obenshain M. K., et al. : Pharm. Res. 1994 ; 11 (Suppl. 10) : S435
- 41) 食事の影響 (バルトレックス錠 500 : 2000年7月3日承認、申請資料概要へ.3.1.3)
- 42) Soul-Lawton J., et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1995 ; 39 (12) : 2759-2764
(PMID : 8593015)
- 43) Sinko P. J., et al. : Biopharm. Drug Dispos. 1998 ; 19 (4) : 209-217 (PMID : 9604120)
- 44) Sheffield J. S., et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 2002 ; 186 (1) : 100-102 (PMID : 11810093)
- 45) Perry C. M., et al. : Drugs. 1996 ; 52 (5) : 754-772 (PMID : 9118821)
- 46) 血漿蛋白質との結合 (バルトレックス錠 500 : 2000年7月3日承認、申請資料概要へ.2.2.4)
- 47) Burnette T. C., et al. : J. Biol. Chem. 1995 ; 270 (26) : 15827-15831 (PMID : 7797586)
- 48) Cheng Y., et al. : Drug Metab. Dispos. 2012 ; 40 (3) : 617-624 (PMID : 22190696)
- 49) Takeda M., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002 ; 300 (3) : 918-924 (PMID : 11861798)
- 50) Nies A. T., et al. : Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2012 ; 8(12) : 1565-1577 (PMID : 22970772)
- 51) Tanihara Y., et al. : Biochem. Pharmacol. 2007 ; 74 (2) : 359-371 (PMID : 17509534)
- 52) Brigden D et al. : Am J Med .1982 ; 73 : 182- 185
- 53) Peterslund NA et al. : Scand J Infect Dis Suppl .1985 ; 47 : 80- 84 (PMID : 3912976)
- 54) Brigden D et al. : Scand J Infect Dis Suppl .1985 ; 47 : 33- 39 (PMID : 3868024)
- 55) Potter JL et al. : Pediatr Infect Dis .1986 ; 5 : 710- 712 (PMID : 3797306)
- 56) Stahlmann R., et al. : Infection. 1987 ; 15 (4) : 261-262 (PMID : 3666969)
- 57) De Bony F., et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 2002 ; 46 (2) : 458-463 (PMID : 11796358)
- 58) Bullingham R. E. S., et al. : Clin. Pharmacokinet. 1998 ; 34 (6) : 429-455 (PMID : 9646007)
- 59) Maeda Y., et al. : Biol. Pharm. Bull. 1996 ; 19 (12) : 1591-1595 (PMID : 8996645)
- 60) Khamdang S et al. : J Pharmacol Sci .2004 ; 94 : 197 -202 (PMID : 14978359)
- 61) Meyer zu Schwabedissen HE et al. : Am J Physiol Renal Physiol .2010 ; 298 : F997- F1005
(PMID : 20053795)
- 62) Ito S et al. : J Pharmacol Exp Ther.2012 ; 340 : 393 -403 (PMID : 22072731)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
○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	（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

< DailyMed (USA)、2024年1月検索 >

国名	米国
会社名	GlaxoSmithKline LLC
販売名	VALTREX tablet
剤形・規格	Tablets : 500mg, 1g
1.1 Adult Patients <u>Cold Sores (Herpes Labialis)</u> VALTREX is indicated for treatment of cold sores (herpes labialis). The efficacy of VALTREX initiated after the development of clinical signs of a cold sore (e.g., papule, vesicle, or ulcer) has not been established. <u>Genital Herpes</u> Initial Episode: VALTREX is indicated for treatment of the initial episode of genital herpes in immunocompetent adults. The efficacy of treatment with VALTREX when initiated more than 72 hours after the onset of signs and symptoms has not been established. Recurrent Episodes: VALTREX is indicated for treatment of recurrent episodes of genital herpes in immunocompetent adults. The efficacy of treatment with VALTREX when initiated more than 24 hours after the onset of signs and symptoms has not been established. Suppressive Therapy: VALTREX is indicated for chronic suppressive therapy of recurrent episodes of genital herpes in immunocompetent and in HIV-1-infected adults. The efficacy and safety of VALTREX for the suppression of genital herpes beyond 1 year in immunocompetent patients and beyond 6 months in HIV-1-infected patients have not been established. Reduction of Transmission: VALTREX is indicated for the reduction of transmission of genital herpes in immunocompetent adults. The efficacy of VALTREX for the reduction of transmission of genital herpes beyond 8 months in discordant couples has not been established. The efficacy of VALTREX for the reduction of transmission of genital herpes in individuals with multiple partners and non-heterosexual couples has not been established. Safer sex practices should be used with suppressive therapy.	

Herpes Zoster

VALTREX is indicated for the treatment of herpes zoster (shingles) in immunocompetent adults. The efficacy of VALTREX when initiated more than 72 hours after the onset of rash and the efficacy and safety of VALTREX for treatment of disseminated herpes zoster have not been established.

1.2 Pediatric Patients

Cold Sores (Herpes Labialis)

VALTREX is indicated for the treatment of cold sores (herpes labialis) in pediatric patients aged greater than or equal to 12 years. The efficacy of VALTREX initiated after the development of clinical signs of a cold sore (e.g., papule, vesicle, or ulcer) has not been established.

Chickenpox

VALTREX is indicated for the treatment of chickenpox in immunocompetent pediatric patients aged 2 to less than 18 years. Based on efficacy data from clinical trials with oral acyclovir, treatment with VALTREX should be initiated within 24 hours after the onset of rash.

1.3 Limitations of Use

The efficacy and safety of VALTREX have not been established in:

- Immunocompromised patients other than for the suppression of genital herpes in HIV-1-infected patients with a CD4+ cell count greater than or equal to 100 cells/mm³.
- Patients aged less than 12 years with cold sores (herpes labialis).
- Patients aged less than 2 years or greater than or equal to 18 years with chickenpox.
- Patients aged less than 18 years with genital herpes.
- Patients aged less than 18 years with herpes zoster.
- Neonates and infants as suppressive therapy following neonatal herpes simplex virus (HSV) infection.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- VALTREX may be given without regard to meals.
- Valacyclovir oral suspension (25 mg/mL or 50 mg/mL) may be prepared extemporaneously from 500-mg VALTREX tablets for use in pediatric patients for whom a solid dosage form is not appropriate.

2.1 Adult Dosing Recommendations

Cold Sores (Herpes Labialis)

The recommended dosage of VALTREX for treatment of cold sores is 2 grams twice daily for 1 day taken 12 hours apart. Therapy should be initiated at the earliest symptom of a cold sore (e.g., tingling, itching, or burning).

Genital Herpes

Initial Episode: The recommended dosage of VALTREX for treatment of initial genital herpes is 1 gram twice daily for 10 days. Therapy was most effective when administered within 48 hours of the onset of signs and symptoms.

Recurrent Episodes: The recommended dosage of VALTREX for treatment of recurrent genital herpes is 500 mg twice daily for 3 days. Initiate treatment at the first sign or symptom of an episode.

Suppressive Therapy: The recommended dosage of VALTREX for chronic suppressive therapy of recurrent genital herpes is 1 gram once daily in patients with normal immune function. In patients with a history of 9 or fewer recurrences per year, an alternative dose is 500 mg once daily.

In HIV-1-infected patients with a CD4+ cell count greater than or equal to 100 cells/mm³, the recommended dosage of VALTREX for chronic suppressive therapy of recurrent genital herpes is 500 mg twice daily.

Reduction of Transmission: The recommended dosage of VALTREX for reduction of transmission of genital herpes in patients with a history of 9 or fewer recurrences per year is 500 mg once daily for the source partner.

Herpes Zoster

The recommended dosage of VALTREX for treatment of herpes zoster is 1 gram 3 times daily for 7 days. Therapy should be initiated at the earliest sign or symptom of herpes zoster and is most effective when started within 48 hours of the onset of rash.

2.2 Pediatric Dosing Recommendations

Cold Sores (Herpes Labialis)

The recommended dosage of VALTREX for the treatment of cold sores in pediatric patients aged greater than or equal to 12 years is 2 grams twice daily for 1 day taken 12 hours apart. Therapy should be initiated at the earliest symptom of a cold sore (e.g., tingling, itching, or burning).

Chickenpox

The recommended dosage of VALTREX for treatment of chickenpox in immunocompetent pediatric patients aged 2 to less than 18 years is 20 mg/kg administered 3 times daily for 5 days. The total dose should not exceed 1 gram 3 times daily. Therapy should be initiated at the earliest sign or symptom.

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	valaciclovir	B3

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category B3：

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

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) 粉砕

粉砕物の安定性試験

粉砕物の安定性を 25°C・60%RH・120 万 Lx・hr の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、純度及び含量は規格内であった。

試験実施期間：2013/6/22～2013/7/26

● 粉砕物 25°C・60%RH・約 120 万 Lx・hr

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量	
		開始時	約 120 万 Lx・hr
性状	A	白色の粉末	白色の粉末
純度試験 (HPLC) <※1>	A	適合	適合
含量 (%) ※2 <95.0～105.0%>	A	98.8	97.5

※1：類縁物質；3.0%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体1個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約55℃の温湯20mLを吸い取った。ディスペンサーに蓋をして5分間放置後、ディスペンサーを手で15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に5分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体1個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約3分の2を水平にし、注入端をその約30cm上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施日：2013/12/13

ロット番号：3X031Y

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
バラシクロビル錠 500mg「EE」	破壊した検体を用いて試験したとき 10分以内に崩壊・懸濁しなかった。	6.5Fr.チューブを通過しなかった。

備考：ディスペンサー内に錠剤の分割が残る状態であった。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

2. その他の関連資料

患者向け指導箋

日医工のバラシクロビル錠／顆粒を服用される方へ

**日医工の
バラシクロビル錠／顆粒
を服用される方へ**

このお薬は、単純ヘルペスウイルスや水痘・
帯状疱疹ウイルスの増殖を抑えるお薬です。

■ 飲み方について

- 医師または薬剤師の指示通りに服用してください。自己判断でお薬をやめたり、服用量をかえたりしないでください。
- 飲み忘れに気づいても、決して2回分を一度に服用しないでください。

■ 服用中の注意点

- このお薬の服用中は普段より多めに水分をとるように心がけてください。脱水状態になると副作用が起きやすくなります。ただし、水分を制限されている場合は医師の指示に従ってください。
- 指示どおりに飲み続けても症状が改善しなかったり悪化したりした場合は、できるだけ早く受診してください。
- 意識障害（気を失う、もうろう状態）などがあらわれることがあるので、自動車の運転などの危険を伴う機械の操作を行う場合は、十分注意してください。