

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^{注)}

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	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）
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： https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本 IF は 2023 年 5 月改訂（第 1 版）の電子添文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－

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（<http://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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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 を利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。

(2020 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	23
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	23
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	24
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	24
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	25
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	25
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	25
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	25
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	25
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	26
5. 化学名（命名法）又は本質	3	8. 副作用	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
III. 有効成分に関する項目	4	10. 過量投与	28
1. 物理化学的性質	4	11. 適用上の注意	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	12. その他の注意	29
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	IX. 非臨床試験に関する項目	30
IV. 製剤に関する項目	5	1. 薬理試験	30
1. 剤形	5	2. 毒性試験	30
2. 製剤の組成	5	X. 管理的事項に関する項目	31
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	1. 規制区分	31
4. 力価	5	2. 有効期間	31
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	3. 包装状態での貯法	31
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	4. 取扱い上の注意	31
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	5. 患者向け資材	31
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	6. 同一成分・同効薬	31
9. 溶出性	9	7. 国際誕生年月日	31
10. 容器・包装	11	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	31
11. 別途提供される資材類	11	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	31
12. その他	11	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	32
V. 治療に関する項目	12	11. 再審査期間	32
1. 効能又は効果	12	12. 投薬期間制限に関する情報	32
2. 効能又は効果に関連する注意	12	13. 各種コード	32
3. 用法及び用量	12	14. 保険給付上の注意	32
4. 用法及び用量に関連する注意	13	XI. 文 献	33
5. 臨床成績	14	1. 引用文献	33
VI. 薬効薬理に関する項目	19	2. その他の参考文献	34
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19	XII. 参考資料	35
2. 薬理作用	19	1. 主な外国での発売状況	35
VII. 薬物動態に関する項目	20	2. 海外における臨床支援情報	35
1. 血中濃度の推移	20	XIII. 備 考	36
2. 薬物速度論的パラメータ	21	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	36
3. 母集団（ポピュレーション）解析	22	2. その他の関連資料	37
4. 吸収	22		
5. 分布	22		
6. 代謝	22		
7. 排泄	23		

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、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。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、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）の発症抑制の効能又は効果、用法及び用量の追加、小児の用法及び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って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 はウイルス DNA ポリメラーゼによりウイルス DNA に取り込まれ、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。

（「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項を参照）

(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」の項を参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1) 錠剤の工夫

- ・ 「製品名」「有効成分の含量」「表面：屋号、裏面：会社名」を両面レーザー印刷し、判別し易くしている。（「IV.1.(2)製剤の外観及び性状」の項を参照）

(2) PTP シートの工夫

- ・ 薬剤の特徴や疾患の特性をイメージしたオリジナルシンボルを、PTP シート両面に表示している。
- ・ 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に、1 錠毎の GS1 データバーを表示している。（PTP シートの印刷色は先発製品の配色を踏襲）
- ・ ピッチコントロール（定位置印刷）を行い、「製品名」「有効成分の含量」「屋号」の表示を識別し易くしている。

I. 概要に関する項目

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材、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材	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 「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)

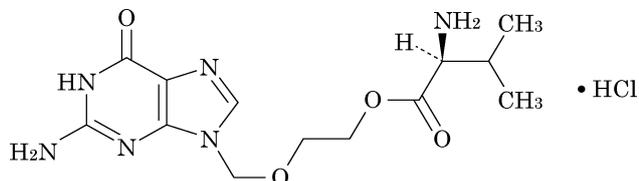
Valaciclovir Hydrochloride (JAN)

valaciclovir (INN)

(3)ステム

抗ウイルス薬、複素二環化合物：-ciclovir

3. 構造式又は示性式



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-9H-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

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

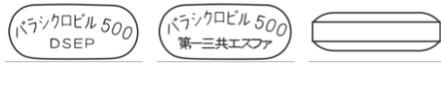
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(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

バラシクロビル 500 DSEP

バラシクロビル 500 第一三共エスファ

(4) 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	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

該当資料なし

(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

該当資料なし

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

1) 方法

保存形態	PTP/ピロー包装： PTP（ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン複合フィルム、アルミニウム箔）、ピロー（アルミニウム・ポリラミネートフィルム）、紙箱
保存条件	40℃、75%RH
試験項目	性状、確認試験（薄層クロマトグラフィー、塩化物の定性反応）、純度試験（光学異性体、類縁物質）、製剤均一性、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、1ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後

2) 結果

試験項目〔規格〕 ^{注)}		試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状〔白色～微黄白色のフィルムコーティング錠〕		適	適	適	適
確認試験	(1)薄層クロマトグラフィー〔※1〕	適	適	適	適
	(2)塩化物の定性反応〔※2〕	適	適	適	適
純度試験	(1)光学異性体〔2.5%以下〕	規格内	規格内	規格内	規格内
	(2)類縁物質〔※3〕	規格内	規格内	規格内	規格内
製剤均一性（質量偏差試験）〔判定値 15.0%以下〕		規格内			規格内
溶出性 〔0.1mol/L 塩酸試液、50rpm、30分、80%以上〕		規格内			規格内
定量法〔95.0～105.0%〕	Lot1	98.7	98.6	97.3	97.9
	Lot2	98.4	98.3	97.3	97.1
	Lot3	98.3	99.3	97.5	97.1

注) 試験法及び規格値は試験実施時の方法及び値

※1：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。

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

※3：相対保持時間約 0.54、1.06、1.30 の類縁物質：各 0.1%以下

相対保持時間約 0.31、1.09 の類縁物質：各 0.2%以下

相対保持時間約 1.17、1.61 の類縁物質：各 0.3%以下

相対保持時間約 0.42 の類縁物質：1.0%以下

上記以外の類縁物質：各 0.1%以下

総類縁物質：2.0%以下

(2)長期保存試験

1)方法

保存形態	PTP/ピロー包装： PTP（ポリ塩化ビニルフィルム/ポリ塩化ビニリデン複合、アルミニウム箔）、ピロー（アルミニウム・ポリラミネートフィルム）、紙箱
保存条件	25℃、60%RH
試験項目	性状、確認試験（薄層クロマトグラフィー、塩化物の定性反応）、純度試験（光学異性体、類縁物質）、製剤均一性、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、6ヵ月後、12ヵ月後、18ヵ月後、24ヵ月後、36ヵ月後

2)結果

試験項目〔規格〕 ^{注)}	試験開始時	6ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	36ヵ月後	
性状〔※1〕	適	適	適	適	適	適	
確認試験	(1)薄層クロマトグラフィー〔※2〕	適	/	/	/	適	
	(2)塩化物の定性反応〔※3〕	適	/	/	/	適	
純度試験	(1)光学異性体〔2.5%以下〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	
	(2)類縁物質〔※4〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	
製剤均一性（質量偏差試験）〔判定値 15.0%以下〕	規格内	/	/	/	/	規格内	
溶出性〔0.1mol/L 塩酸試液、50rpm、30分、80%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	
定量法〔95.0～105.0%〕	Lot1	98.0	98.0	98.4	97.4	97.5	98.2
	Lot2	97.8	98.4	97.0	97.6	96.9	97.1
	Lot3	98.1	99.5	99.4	98.6	97.9	98.0

注) 試験法及び規格値は試験実施時の方法及び値

※1：白色～微黄白色のフィルムコーティング錠

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

※4：相対保持時間約 0.54、1.06、1.30 の類縁物質：各 0.1%以下

相対保持時間約 0.31、1.09 の類縁物質：各 0.2%以下

相対保持時間約 1.17、1.61 の類縁物質：各 0.3%以下

相対保持時間約 0.42 の類縁物質：1.0%以下

上記以外の類縁物質：各 0.1%以下

総類縁物質：2.0%以下

3)結論

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、60%RH、36ヵ月）の結果、バラシクロビル錠 500mg 「DSEP」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

IV. 製剤に関する項目

(3) 無包装状態での安定性試験

① 温度に対する安定性

保存条件：40℃、褐色ガラス瓶、密栓

試験項目〔規格〕 ^{注)}	試験開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後
性状〔白色～微黄白色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適	適
溶出性〔0.1mol/L 塩酸試液、50rpm、30分、80%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法〔95.0～105.0%〕	98.6	98.8	97.8	98.0
硬度 (kgf) (本製剤での規格未設定のため参考値)	33.7 以上*	33.7 以上	33.7 以上	33.7 以上

注) 試験法及び規格値は試験実施時の方法及び値

*機器の性能上、33.7kgfまでしか測定できないため、「33.7以上」と記載する。

② 湿度に対する安定性

保存条件：25℃、75%RH、褐色ガラス瓶、開放

試験項目〔規格〕 ^{注)}	試験開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後
性状〔白色～微黄白色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適 (僅かに膨潤)	適 (僅かに膨潤)
溶出性〔0.1mol/L 塩酸試液、50rpm、30分、80%以上〕	規格内	規格内	12ベッセル中 4ベッセルが規格外 (75、75、74、66%)	
定量法〔95.0～105.0%〕	98.6	96.8	97.0	96.5
硬度 (kgf) (本製剤での規格未設定のため参考値)	33.7 以上*	20.8	16.8	15.0

注) 試験法及び規格値は試験実施時の方法及び値

*機器の性能上、33.7kgfまでしか測定できないため、「33.7以上」と記載する。

③ 光に対する安定性

保存条件：光照射 (1000lx)、25℃、白色ガラス瓶、密栓

試験項目〔規格〕 ^{注)}	試験開始時	60万lx・hr後	120万lx・hr後
性状〔白色～微黄白色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適
溶出性〔0.1mol/L 塩酸試液、50rpm、30分、80%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法〔95.0～105.0%〕	98.6	99.0	97.4
硬度 (kgf) (本製剤での規格未設定のため参考値)	33.7 以上*	33.7 以上	33.7 以上

注) 試験法及び規格値は試験実施時の方法及び値

*機器の性能上、33.7kgfまでしか測定できないため、「33.7以上」と記載する。

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

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性²⁾

(1) 溶出規格

試験方法：

試験条件			溶出規格	
試験液	方法	回転数	規定時間	溶出率
日本薬局方溶出試験第1液 (900mL)	パドル法	50rpm	30分	75%以上

結果：

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ている。

(2) 溶出挙動における類似性

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号)に従い、溶出試験を実施した。

試験概要

試験方法	日本薬局方一般試験法 溶出試験法 (パドル法)	
試験回数	12ベッセル	
検体	試験製剤 (バラシクロビル錠 500mg 「DSEP」) 標準製剤 (バルトレックス錠 500)	
試験液量	900mL	
試験液の温度	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	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号)の判定基準に従う。	

結果

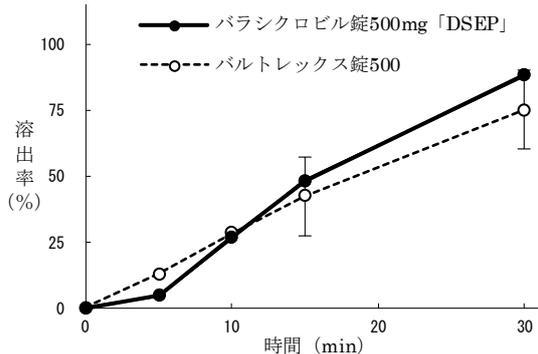
すべての試験条件において、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号)の判定基準に適合することが確認され、バラシクロビル錠 500mg 「DSEP」と標準製剤 (バルトレックス錠 500) の溶出挙動は類似していると判定された。

平均溶出率における判定結果

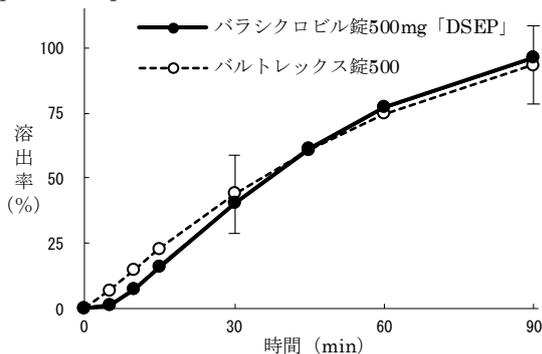
試験条件	採取時間 (分)	平均溶出率(%)			f2 関数の値	判定基準 ^{※1}	判定
		バラシクロビル錠 500mg 「DSEP」	バルトレックス錠 500	差 (絶対値)			
50rpm	pH1.2	15	48.1	42.3	5.8	平均溶出率差が±15%又は f2 ≥ 42	適
		30	87.9	74.9	13.0		
	pH5.0	30	40.4	43.8	3.4		適
		90	96.2	93.4	2.8		
	pH6.8	45	43.8	38.2	5.6		適
		120	93.8	80.6	13.2		
水	30	45.5	49.9	4.4	適		
	60	80.9	80.5	0.4			
100rpm	pH6.8	30	45.7	42.0	3.7	適	
		90	95.8	89.2	6.6		

溶出曲線

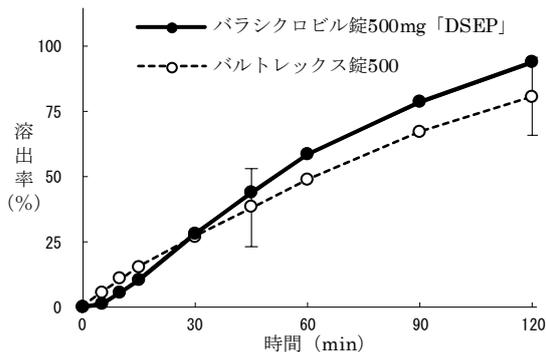
pH1.2/50rpm



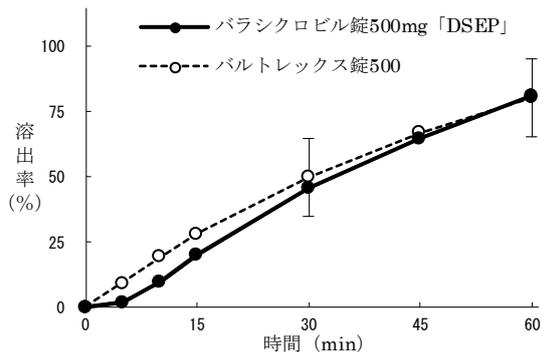
pH5.0/50rpm



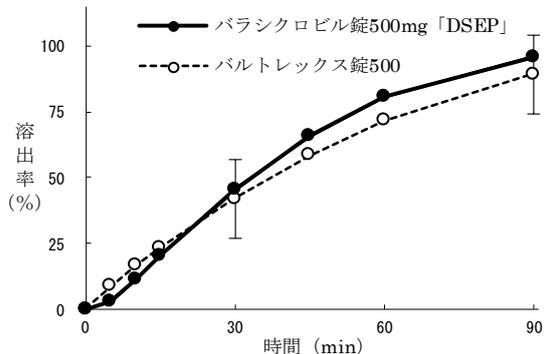
pH6.8/50rpm



水/50rpm



pH6.8/100rpm



○ : 判定基準の適合範囲

※1 本試験の平均溶出率における判定基準

回転数	試験液	標準製剤の平均溶出率	判定基準
50rpm	pH1.2	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%以上となるとき、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。
	pH5.0		
	pH6.8		
	水		
100rpm	pH6.8		

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

バラシクロビル錠 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/ポリ塩化ビニリデン複合フィルム、アルミニウム箔

ピ ロ ー : アルミニウム・ポリラミネートフィルム

個 装 箱 : 紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

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]

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、16.6.3 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 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 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]

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

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³⁾。

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）

〈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^{4,5)}。

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）

〈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。 [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%
			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%
			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⁶⁻⁸⁾。

			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)
			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%)

(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

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⁹⁾。

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 (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¹⁰⁾。

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。

〈带状疱疹〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

皮疹出現後 72 時間以内の成人带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¹¹⁾。

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

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带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 群間で带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（带状疱疹後神経痛、Post Herpetic Neuralgia）を含む带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¹²⁾。

〈水痘〉

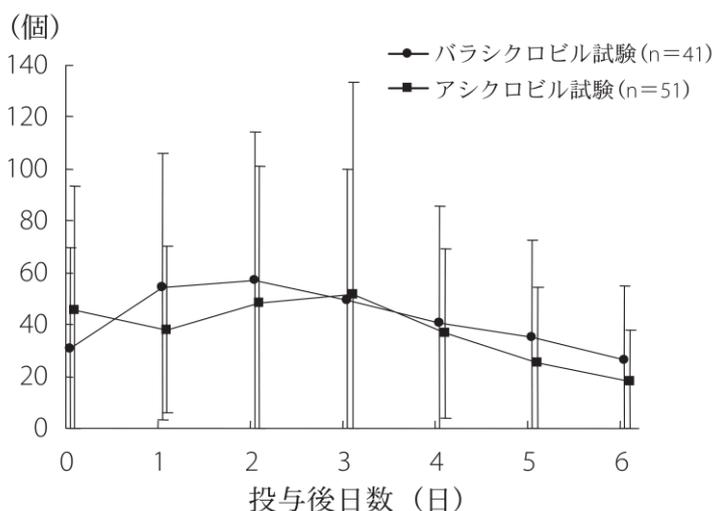
17.1.7 国内臨床試験

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（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^{13,14)}。

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〉

17.1.9 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。[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% ^{注1)} (79~89)
			プラセボ投与群 (94 例)	9.5%	
HIV 感染患者	6 カ月投与	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% ^{注1)} (-)
			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^{8,15,16)}。

				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 カ月間投与	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%)

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

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^{8,17)}。

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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アシクロビル、ビダラビン、ファムシクロビル

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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¹⁸⁻²³⁾。

(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 0.01~1.25µg/mL 及び 0.01~3.20µg/mL であった²⁴⁻²⁶⁾。

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 0.17~7.76µg/mL であった^{18,27,28)}。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²⁹⁾。

(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

1)単回投与

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³⁰⁾。

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 (μ g/mL)	Tmax (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

mean±SD

2)反復投与

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³⁰⁾。

3)生物学的同等性試験³¹⁾

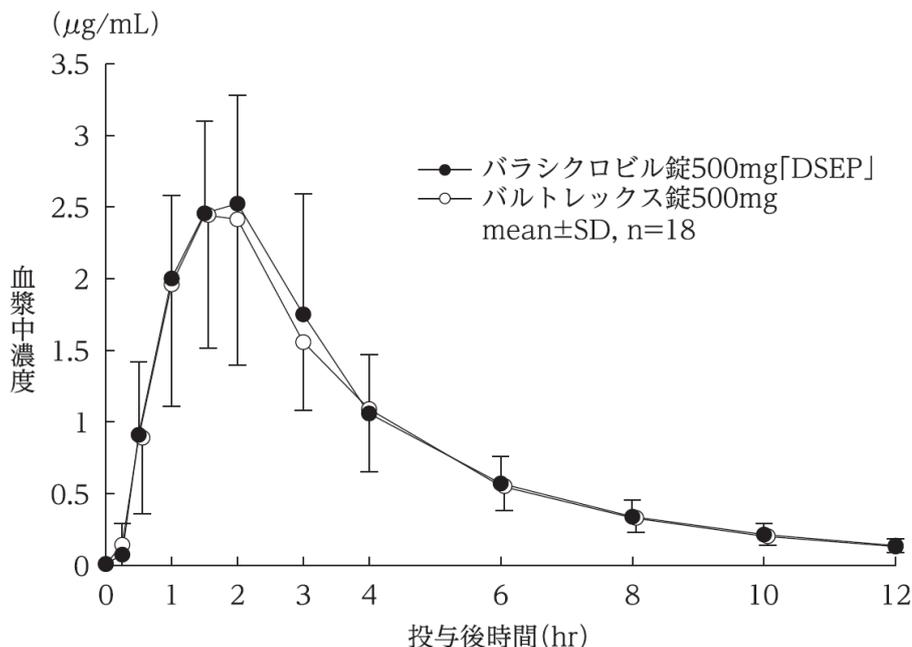
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成18年11月24日薬食審査発第1124004号)に準じて、バルトレックス錠 500mg を標準製剤とした生物学的同等性試験を実施した。

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)~log(1.25)の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

薬物動態パラメータ	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC ₀₋₁₂	log(0.9697)~log(1.1213)
Cmax	log(0.9195)~log(1.1707)

血漿中アシクロビル濃度の推移



薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
巴拉シクロビル錠 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、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

1)食事の影響

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^{32,33)} (外国人データ)。

2)併用薬の影響

「VII.8.トランスポーターに関する情報」及び「VII.7.相互作用」の項を参照

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³¹⁾

健康成人男子単回投与 (1錠)

0.2470 ± 0.0287 (h⁻¹) (n=18)

VII. 薬物動態に関する項目

(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³⁴⁾（外国人データ）。

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

<参考；動物（ラット）> 「VIII.6.(5)妊婦」の項を参照

(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³⁵⁾（外国人データ）。[9.6 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³⁶⁾。

6. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

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³⁷⁾。

(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

VII. 薬物動態に関する項目

(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。（「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項を参照）

(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。（「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項を参照）

7. 排 泄

16.5 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³⁰⁾。

8. トランスポーターに関する情報

16.7.1 *In vitro*

本剤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³⁸⁾⁻⁴¹⁾。 [10. 参照]

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⁴²⁾。

9. 透析等による除去率⁴³⁾

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。（「VII.10.特定の背景を有する患者」の項を参照）

<参考> 「VII.10.過量投与」の項を参照

10. 特定の背景を有する患者

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。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⁴³⁾。[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			
		Cmax (μ g/mL)	Tmax ^{注1)} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (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

注1) 中央値（範囲）

mean±SD

16.6.2 肝機能障害患者

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⁴⁴⁾（外国人データ）。[9.3.1 参照]

16.6.3 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 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⁴⁵⁾（外国人データ）。

[7.2、9.8 参照]

16.6.4 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¹³⁾。

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

注1) 中央値（最小値-最大値）

mean±SD

注2) AUC_{0-∞}及び t_{1/2}については、9 例

「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項及び「VIII.6.特定の背景を有する患者に関する注意、10.過量投与」の項を参照

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

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」の項を参照

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」の項を参照

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に注意すること。[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。

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]

(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]

(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]

(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⁴⁶⁾。

(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、16.6.3 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 ⁴⁷⁾ 。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 ⁴⁷⁾ 。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 ⁴⁸⁾ 。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 ⁴⁹⁾ 。	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。

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

<p>13. 過量投与</p> <p>13.1 症状</p> <p>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]</p> <p>13.2 処置</p> <p>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]</p>
--

11. 適用上の注意

<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意</p> <p>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。</p> <p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

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。

CMV：Cytomegalovirus（サイトメガロウイルス）

注）本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は、「V.1.効能又は効果」「V.3.用法及び用量」の項を参照すること。

(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」の項を参照

(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

「VIII.12.(2)非臨床試験に基づく情報」の項を参照

(5) 生殖発生毒性試験

「VIII.6.(5)妊婦」の項を参照

(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.(2)非臨床試験に基づく情報」の項を参照

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 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

1994年12月20日

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
--------	---

X. 管理的事項に関する項目

用法及び用量	<p>〔成人〕</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/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。</p> <p>〔小児〕</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/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。</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。

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 (13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「DSEP」	6250019F1055	6250019F1055	1228687010101 (PTP) 42錠 (6錠×7)	622286801

販売名	包装	GS1コード		
		調剤包装コード	販売包装単位コード	元梱包装コード
バラシクロビル 錠500mg「DSEP」	(PTP) 42錠	04987081784202	14987081183088	24987081183085

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：安定性に関する資料
- 2) 社内資料：溶出性に関する資料
- 3) 新村真人ほか：臨床医薬. 2002 ; 18 : 1131-1154
- 4) 新村真人ほか：臨床医薬. 1998 ; 14 : 2833-2866
- 5) 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)
- 6) Reitano M, et al. : J Infect Dis. 1998 ; 178 : 603-610
- 7) Conant MA, et al. : Int J STD AIDS. 2002 ; 13 : 12-21
- 8) 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)
- 9) 川島 眞ほか：臨床医薬. 2002 ; 18 : 1155-1175
- 10) 陶山和明ほか：臨床医薬. 2014 ; 30 : 583-591
- 11) 新村真人ほか：臨床医薬. 1998 ; 14 : 2867-2902
- 12) Beutner KR, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1995 ; 39 : 1546-1553
- 13) 浅野喜造ほか：臨床医薬. 2007 ; 23 : 183-200
- 14) 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)
- 15) Patel R, et al. : Genitourin Med. 1997 ; 73 : 105-109
- 16) DeJesus E, et al. : J Infect Dis. 2003 ; 188 : 1009-1016
- 17) Corey L, et al. : N Engl J Med. 2004 ; 350 : 11-20
- 18) Biron KK, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1980 ; 18 : 443-447
- 19) Furman PA, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1981 ; 20 : 518-524
- 20) St Clair MH, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1980 ; 18 : 741-745
- 21) Biron KK, et al. : Herpesvirus NY, NY : Alan R Liss, Inc. 1984 ; 677-685
- 22) Furman PA, et al. : J Virol. 1979 ; 32 : 72-77
- 23) Miller WH, et al. : J Biol Chem. 1980 ; 255 : 7204-7207
- 24) Al-Hasani AM, et al. : J Antimicrob Chemother. 1986 ; 18 (Suppl.B) : 113-119
- 25) McLaren C, et al. : Am J Med. 1982 ; 73 (1A) : 376-379
- 26) 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)
- 27) Machida H : Antimicrob Agents Chemother. 1986 ; 29 : 524-526
- 28) 武藤茂生ほか：小児科臨床. 1983 ; 36 : 2785-2790
- 29) 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)
- 30) 東 純一ほか：臨床医薬. 1998 ; 14 : 2683-2700
- 31) 社内資料：生物学的同等性に関する資料
- 32) Obenshain MK, et al. : Pharm Res. 1994 ; 11 (Suppl.10) : S435
- 33) 食事の影響 (バルトレックス錠：2000年7月3日承認、申請資料概要ヘ.3.1.3)
- 34) Soul-Lawton J, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1995 ; 39 : 2759-2764
- 35) Sheffield JS, et al. : Am J Obstet Gynecol. 2002 ; 186 : 100-102
- 36) Perry CM, et al. : Drugs. 1996 ; 52 : 754-772

- 37) Burnette TC, et al. : J Biol Chem. 1995 ; 270 : 15827-15831
- 38) Cheng Y, et al. : Drug Metab Dispos. 2012 ; 40 : 617-624
- 39) Takeda M, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2002 ; 300 : 918-924
- 40) Nies AT, et al. : Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012 ; 8 : 1565-1577
- 41) Tanihara Y, et al. : Biochem Pharmacol. 2007 ; 74 : 359-371
- 42) Sinko PJ, et al. : Biopharm Drug Dispos. 1998 ; 19 : 209-217
- 43) Hara K, et al. : Drug Metab Pharmacokinet. 2008 ; 23 : 306-312
- 44) バルトレックス錠 米国添付文書. 2021
- 45) Wang LH, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1996 ; 40 : 80-85
- 46) Stahlmann R, et al. : Infection. 1987 ; 15 : 261-262
- 47) De Bony F, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2002 ; 46 : 458-463
- 48) Bullingham RES, et al. : Clin Pharmacokinet. 1998 ; 34 : 429-455
- 49) 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

1. 試験目的

バラシクロビル錠 500mg 「DSEP」を粉碎し、室温（温湿度成り行き）、分包紙の条件下で 12 週間保存した検体について、安定性を検討した（n=10）。

2. 試験項目

性状、定量法

3. 試験結果

バラシクロビル錠 500mg 「DSEP」の粉碎後の安定性を検討した結果、上記の条件下において、外観上の変化はほとんど認められず、含量低下は 5%未満であった。

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) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

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 15 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.）
--

4. 試験結果

(1) 崩壊懸濁試験				(2) 通過性試験
水 (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

×：投与困難な崩壊状態

△：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とご家族の方へ

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
〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-13-12
TEL:0120-100-601