

# 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 バラシクロビル錠 500mg「イワキ」 Valaciclovir Tablets 500mg "IWAKI" (日本薬局方 バラシクロビル塩酸塩錠)

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 <sup>注)</sup> 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 日本薬局方 バラシクロビル塩酸塩 556mg (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 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: 岩城製薬株式会社	
医薬情報担当者の 連絡先		
問い合わせ窓口	学術グループ TEL:03-6626-6251 FAX:03-6626-6261 受付時間:9:00~17:00 (12:00~13:00 休憩) 土、日、祝日、当社休日を除く 医療機関向けホームページ <a href="https://www.iwakiseiyaku.co.jp/medical.html">https://www.iwakiseiyaku.co.jp/medical.html</a>	

本IFは2023年12月改訂の電子化された添付文書(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 —

(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(<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. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)又は本質	3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	4

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	5

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	11
11. 別途提供される資材類	11
12. その他	11

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	12
2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 用法及び用量	12
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	15

## 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	22
2. 薬理作用	22

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	24
2. 薬物速度論的パラメータ	27
3. 母集団(ポピュレーション)解析	27
4. 吸収	28
5. 分布	28
6. 代謝	29
7. 排泄	29
8. トランスポーターに関する情報	30
9. 透析等による除去率	30
10. 特定の背景を有する患者	31
11. その他	32

## 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	33
2. 禁忌内容とその理由	33
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	33
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	33
5. 重要な基本的注意とその理由	33
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	33
7. 相互作用	35
8. 副作用	36
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
10. 過量投与	37
11. 適用上の注意	37
12. その他の注意	38

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 .....39
2. 毒性試験 .....39

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 .....40
2. 有効期間 .....40
3. 包装状態での貯法 .....40
4. 取扱い上の注意 .....40
5. 患者向け資材 .....40
6. 同一成分・同効薬 .....41
7. 国際誕生年月日 .....41
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 .....41
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 .....41
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその  
内容 .....41
11. 再審査期間 .....41
12. 投薬期間制限に関する情報 .....41
13. 各種コード .....42
14. 保険給付上の注意 .....42

## XI. 文献

1. 引用文献 .....43
2. その他の参考文献 .....44

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 .....45
2. 海外における臨床支援情報 .....45

## 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 .....46
2. その他の関連資料 .....47

# 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錠は、1987年に米国にて開発された抗ウイルス薬で、アシクロビルの経口吸収性を改善したプロドラッグである。バラシクロビルは、経口投与後速やかに消化管から吸収され、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<sup>1)</sup>。

バラシクロビルは単純疱疹及び帯状疱疹について海外で広く承認を取得し、使用されている。本邦においては、2000年より帯状疱疹の治療薬として承認され、現在では単純疱疹、性器ヘルペスの再発抑制、水痘、帯状疱疹、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)の発症抑制まで広く活用されている。

当社では後発医薬品として開発を企画し、2013年8月に承認を取得、同年12月バラシクロビル錠500mg「イワキ」として発売を開始した。2015年5月に効能効果・用法用量を追加。[X.管理的事項に関する項目]なお、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

## 2. 製品の治療学的特性

(1)水痘・帯状疱疹ウイルス、単純ウイルスの抗ウイルス剤化学療法剤である。単純疱疹、性器ヘルペスの再発抑制、帯状疱疹、水痘、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)の発症抑制に適応症を持つ。[V.治療に関する項目]

(2)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に投与しないこと

【【禁忌】VII.安全性(使用上の注意等)に関する報告】

(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)、血漿板減少性紫斑病、急性腎不全、精神神経症状、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、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。[VII.安全性(使用上の注意等)に関する項目]

(4)副作用として、過敏症(発疹、蕁麻疹、掻痒など)、肝機能症状(肝機能検査値の上昇、肝炎)、消化器(嘔気、嘔吐、腹部不快感など)、精神神経系(めまい、頭痛、意識低下など)、腎機能(腎障害)の症状が報告されている。[VII.安全性(使用上の注意等)に関する項目]

(5)腎機能が低下している患者(腎障害、高齢者など)について、用法・用量に関連する使用上の注意において投与量及び投与間隔の目安が示されている。

また、腎機能が低下している患者(腎障害、高齢者など)や、水痘などで脱水症状を起こしやすいと考えられる患者では、投与中は適切な水分補給を行うこと。

[VII.安全性(使用上の注意等)に関する項目]

(6)意識障害等があらわれることがあるので、自動車運転等の危険を伴う機械の操作に注意するよう患者に説明する。特に腎機能障害患者などでは状態によっては従事させないよう注意する。

[VII.安全性(使用上の注意等)に関する項目]

### 3. 製品の製剤学的特性

(1) 苦みをマスクし、嚥下を考慮した横長のフィルムコーティング錠である。(カプレット型) 飲みにくい場合は、多めの水で一錠ずつ、服用させること。

[IV.製剤に関する項目] [VII.安全性(使用上の注意等)に関する項目]

(2) 錠剤の両面にレーザー印字を施している。[IV.製剤に関する項目]

### 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

該当資料なし

## 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「イワキ」

#### (2) 洋名

Valaciclovir Tablets 500mg “IWAKI”

#### (3) 名称の由来

一般名

### 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)

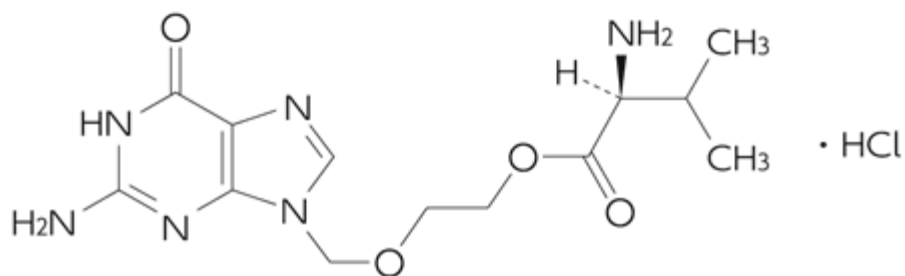
Valaciclovir Hydrochloride (JAN)

#### (3) ステム(stem)

-vir: antivirals

-ciclovir: antivirals, bicyclic heterocycles compounds

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式: C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>·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

和名別名: 塩酸バラシクロビル

洋名別名: valacyclovir (USAN)

## 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。

#### (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

結晶多形が認められる。

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

紫外可視吸光度測定法

赤外吸収スペクトル測定法

塩化物の定性反応

#### (2) 定量法

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

外形	表面		側面	
大きさ	長径	18.5mm		
	短径	7.5mm		
	厚さ	6.2mm		
	質量	700mg		
剤形・性状	白色～微黄白色のフィルムコーティング錠			

#### (3) 識別コード

バラシクロビル 500 イワキ (両面)

#### (4) 製剤の物性

製剤均一性: 日局一般試験法 質量偏差試験を行う時適合する。

溶出規格: 以下の溶出規格を満たす。

試験方法: 日局溶出試験法(パドル法)

条件: 回転数 50 rpm

試験液: 溶出試験第1液 900mL

溶出規格: 30分 75%以上

#### (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

##### 1) 含量

1錠中 日本薬局方 バラシクロビル塩酸塩 556mg(バラシクロビルとして 500mg)

##### 2) 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 400、ポリソルベート 80、カルナウバロウ

## IV. 製剤に関する項目

---

### (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. 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) 加速試験<sup>2)</sup>

最終包装製品を用いた加速試験(40°C、相対湿度 75%、6ヶ月)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、バラシクロビル錠 500mg「イワキ」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。

表 40°C75%RH における安定性試験 (3ロット3回の平均値)

容器	項目	試験開始時	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
PTP 包装 (アルミニウム ピロー)	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験	適合	適合	適合	適合
	純度試験	適合	適合	適合	適合
	製剤均一性	適合	—	—	適合
	溶出性	適合	—	—	適合
	定量	適合	適合	適合	適合

#### (2) 長期安定性

(参考) PTP 包装における室温での長期安定性評価<sup>3)</sup>

PTP 包装の形態で室温での長期安定性試験(25±2°C、相対湿度 60±5%RH)において、6ヶ月の試験期間内で全ての項目について適合し、変化を示さず安定であった。

## IV. 製剤に関する項目

### (3)各種条件下の安定性<sup>4)</sup>

#### 1)(参考)高温、高湿度、光照射における安定性評価<sup>4)</sup>

・温度、光において外観及び含量等の変化は認めなかった。高湿度状態において変化を認め、PTP から取り出し後の湿度への配慮が示唆された。

・試験項目:性状、純度、溶出性、定量、硬度

試験	包装形態	期間	概要
温度安定性 (40±2°C)	遮光容器 密栓	3ヶ月	変化は認められない。
湿度安定性 (25±2°C、 75±5%RH)	遮光容器 開放	3ヶ月	1ヶ月目から硬度低下 2か月目から 外観:膨潤、溶出性不適合 分解生成物増加(アシクロビル)
光安定性 (1000lux25±2°Cに て、60万lux・hr、 120万lux・hr)	白色ガラス瓶 密栓	—	変化は認められない。

### 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)

該当しない

### 9. 溶出性

#### (1)溶出規格

以下の溶出規格を満たす。

試験方法:日局溶出試験法(パドル法)

条件:回転数 50 rpm

試験液:溶出試験第1液 900mL

溶出規格:30分 75%以上

#### (2)生物学的同等性試験における溶出曲線<sup>5)</sup>

バラシクロビル錠 500mg「イワキ」と標準製剤について pH1.2、5.0、6.8 及び水の 4 条件について後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインにおける溶出試験(v.溶出試験、3.試験条件、2)「中性又は塩基性薬物を含む製剤、コーティング製剤」の項目)を行い、その溶出パターンを比較したところ、溶出挙動の同等性が確認された。

## IV. 製剤に関する項目

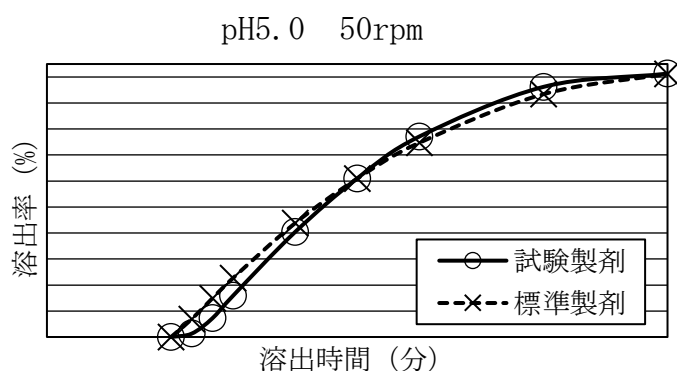
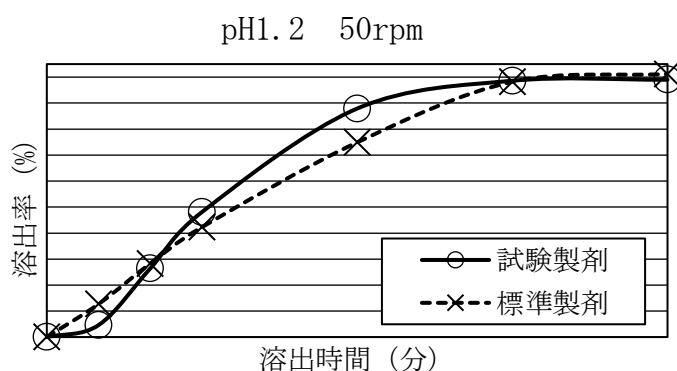
### 1) 試験条件等

試験条件	パドル法(日局溶出試験法第2法) 攪拌速度:50rpm pH6.8について50rpm及び100rpm 試験液量:900mL 試験液の温度:37°C 試験数:一条件につき12ベッセル	
溶出液	pH1.2(日局溶出試験第1液)	pH6.8(日局溶出試験第2液)
	pH5.0(薄めたMcIlvaine緩衝液)	水(日局精製水)
定量法	紫外可視吸光度測定法	

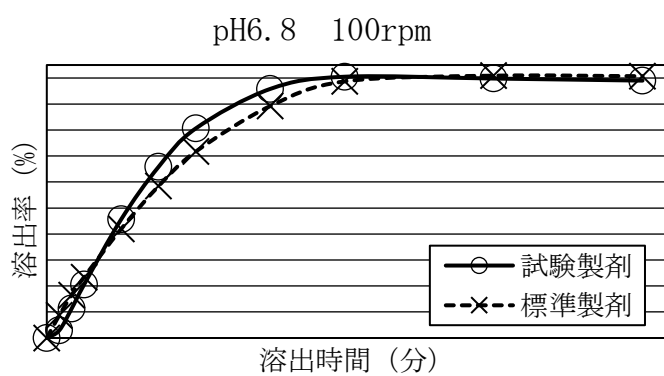
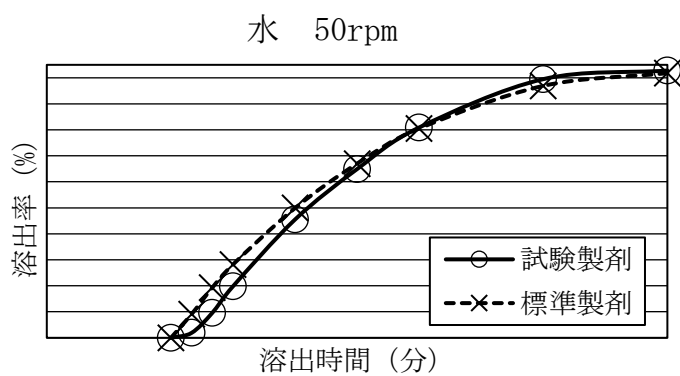
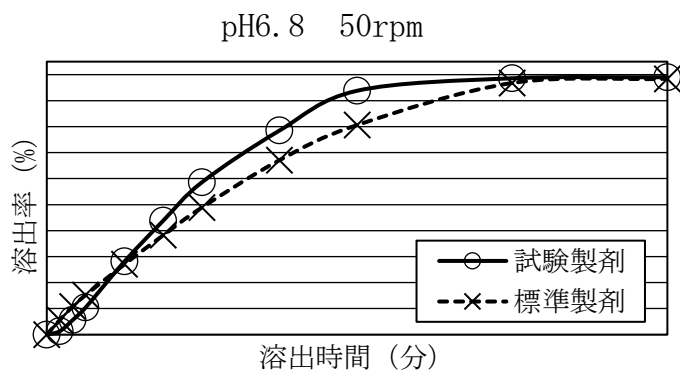
### 2) 結果

全ての溶出試験条件において、後発医薬品ガイドラインの溶出挙動の類似性判定基準(試験製剤の平均溶出率が、標準製剤の平均溶出率の $\pm 15\%$ の範囲にあるか、または  $f_2$  関数の値が 42 以上である)に適合することから、試験製剤および標準製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

### 3) 溶出結果グラフ



## IV. 製剤に関する項目



## IV. 製剤に関する項目

---

### 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(PTP)×7]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装

表:ポリ塩化ビニル 裏:アルミニウム

### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

### 12. その他

該当しない



### 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 参照] , [17.1.9 参照]

### 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。

## V. 治療に関する項目

### 〈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。

## (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 参照]，[9.2.1 参照]，[9.8 参照]，[13.1 参照]，[16.6.1 参照]，[16.6.2 参照]

(次ページ 下表)

## V. 治療に関する項目

	クレアチニンクリアランス(mL/min)			
	≥50	30~49	10~29	<10
単純疱疹 造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制	500mgを12時間毎	500mgを12時間毎	500mgを24時間毎	500mgを24時間毎
帯状疱疹 水痘	1000mgを8時間毎	1000mgを12時間毎	1000mgを24時間毎	500mgを24時間毎
性器ヘルペスの再発抑制	500mgを24時間毎 なお、HIV感染症の患者(CD4リンパ球数100/mm <sup>3</sup> 以上)には、500mgを12時間毎	500mgを24時間毎 なお、HIV感染症の患者(CD4リンパ球数100/mm <sup>3</sup> 以上)には、500mgを12時間毎	250mgを24時間毎 なお、HIV感染症の患者(CD4リンパ球数100/mm <sup>3</sup> 以上)には、500mgを24時間毎	250mgを24時間毎 なお、HIV感染症の患者(CD4リンパ球数100/mm <sup>3</sup> 以上)には、500mgを24時間毎

### 〈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 参照] , [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 参照],[17.1.9 参照]

## V. 治療に関する項目

### 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

###### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

###### <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<sup>6)</sup>。

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<sup>7)</sup>。

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。

(続く)

## V. 治療に関する項目

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<sup>8)</sup>(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。

### 〈带状疱疹〉

#### 17.1.4 国内第Ⅱ相試験

皮疹出現後 72 時間以内の成人带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<sup>9), 10)</sup>。

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)

## V. 治療に関する項目

### <帯状疱疹>

#### 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<sup>11)</sup>。

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)

### <帯状疱疹>

#### 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<sup>12)</sup>。

#### 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<sup>13)</sup>。

## V. 治療に関する項目

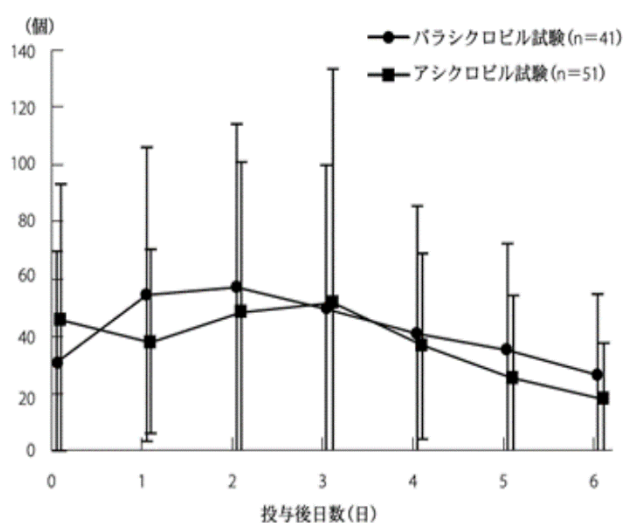
### 〈水痘〉

#### 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<sup>14),15)</sup>(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	発現件数	主な種類(件)
43	2(3)	ALT 増加(1)、AST 増加(1)、便秘(1)

## V. 治療に関する項目

### 〈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<sup>16),17),18)</sup>。[5.2 参照],[7.8 参照],[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。

(続く)



## V. 治療に関する項目

				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 <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%)等

### 〈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<sup>18),19),20),21)</sup>。[5.2 参照],[7.8 参照],[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% <sup>注 1)</sup> (79~89)
			プラセボ投与群 (94 例)	9.5%	
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 例)	81%	80% <sup>注 1)</sup> (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

(続く)

## V. 治療に関する項目

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 例)	288	66 (112)	頭痛 (7%)、嘔 気(6%)等
HI V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 例)	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<sup>22)</sup>。[5.1 参照]

8 カ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

該当資料なし

### (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

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・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

1) 作用部位

全身

2) 作用機序

#### 18. 薬効薬理

##### 18.1 作用機序

バラシクロビルはアシクロビルの L-バシルエステルであり、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<sup>23),24),25),26),27),28)</sup>。

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、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>29),30)</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>23),31),32)</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>33)</sup>。

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### (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 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<sup>34)</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			
		C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (hr)
500mg	6	3.66 $\pm$ 0.83	1.50 $\pm$ 0.63	12.74 $\pm$ 2.77	2.96 $\pm$ 0.41
1000mg	6	5.84 $\pm$ 1.08	2.17 $\pm$ 0.61	22.26 $\pm$ 5.73	3.55 $\pm$ 0.27

平均値 $\pm$ 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び 0.94~1.18 $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり蓄積性は認められなかった<sup>34)</sup>。

#### 1) 生物学的同等性試験<sup>5)</sup>

##### ① 試験結果概要

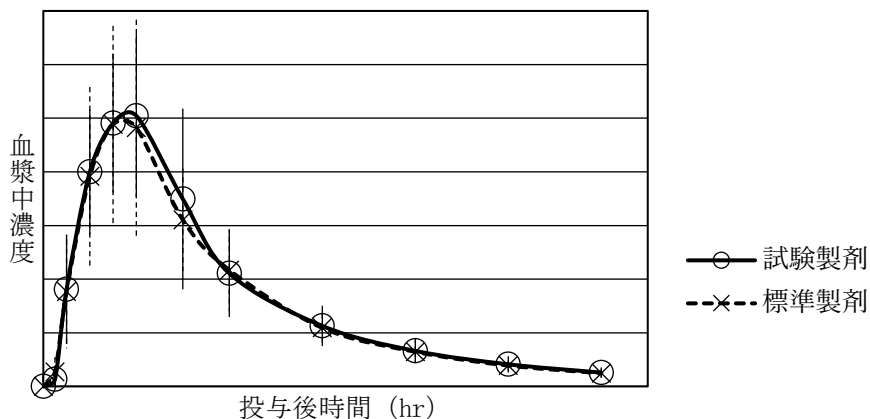
健康成人男性 18 名に試験製剤 (バラシクロビル錠 500mg「イワキ」) 及び標準製剤を 1 錠 (バラシクロビルとして 500mg 含有)、絶食単回経口投与し、その活性代謝物である血漿中アシクロビル濃度を測定した結果、その推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった。

生物学的同等性判定のパラメータである C<sub>max</sub> 及び AUC の対数変換値の差の 90%信頼区間は、判定基準である  $\log(0.8) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

## VII. 薬物動態に関する項目

血漿中アシクロビル濃度の推移

( $\mu\text{g/mL}$ )



薬物動態パラメータ

平均 $\pm$ 標準偏差 n=18

パラメータ	試験製剤	標準製剤
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$2.91 \pm 0.75$	$2.84 \pm 0.83$
$AUC_{0-12\text{hr}}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	$10.13 \pm 2.47$	$9.80 \pm 2.59$
$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	$10.67 \pm 2.65$	$10.30 \pm 2.71$
$T_{\max}$ (hr)	$1.83 \pm 0.62$	$1.89 \pm 0.63$
$T_{1/2}$ (hr)	$2.8 \pm 0.3$	$2.8 \pm 0.3$
$K_{e1}$ (/hr)	$0.25 \pm 0.03$	$0.25 \pm 0.03$
$MRT_{0-12}$ (hr)	$3.52 \pm 0.34$	$3.54 \pm 0.39$

血漿中濃度並びにパラメータは、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。

### ②生物学的同等性試験の詳細情報(治験デザイン等)

試験概要	ガイドライン等	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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日医薬審第1124004号)に基づいて実施した。</li> <li>・本治験はGCPを遵守して実施した。</li> </ul>
	試験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・2剤2期の非盲検絶食下单回経口投与クロスオーバー試験</li> <li>・血漿中のアシクロビル濃度の薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。</li> </ul>

(続く)

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

試験方法	被験者	<ul style="list-style-type: none"> <li>・20歳以上40歳以下の日本人健康成人男子</li> <li>BMI18.5～25.0</li> </ul>
	投与量及び投与方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・単回投与</li> <li>・バラシクロビル錠 500mg「イワキ」及び標準製剤(バラシクロビルとして500mg)1錠を10時間以上の絶食後に水 200mL とともに単回経口投与した。投与後4時間までは絶食、絶水とした。</li> </ul>
	被験者数	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18例のうち、生物学的同等性解析対象18例</li> </ul>
	体液の採取方法及び測定方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体液の採取時間 投与前、投与後15分、30分、1時間、1時間30分、2時間、3時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間の12ポイント</li> <li>・採取体液等:静脈血</li> <li>・測定方法 :LC-MS/MS</li> </ul>
同等性	試験結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本試験における各パラメータの平均値 標準偏差を「1)試験結果の概要」に記載</li> </ul>
	同等性の要約	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本試験の結果、バラシクロビル錠 500mg「イワキ」と標準製剤との平均値の差の90%信頼区間はAUC<sub>t</sub>ではlog(0.97)～log(1.12)、C<sub>max</sub>ではlog(0.92)～log(1.17)であった。従って『後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン』で示されている同等性の判定基準log(0.80)～log(1.25)に適合したことから、バラシクロビル錠 500mg「イワキ」は標準製剤と生物学的に同等であると判断した。</li> <li>・また、他のパラメータについても薬剤を変動要因として有意水準5%で統計解析を行ったところいずれも有意差は検出されなかった。</li> </ul>
安全性	有害事象	<ul style="list-style-type: none"> <li>・バラシクロビル錠 500mg「イワキ」投与後1例3件(発熱、吐気、下痢)及び、標準製剤投与後3例9件(総ビリルビン上昇2件、白血球増加、好中球増加、リンパ球減少、頭痛、鼻汁、咽頭痛、発熱)に有害事象が認められた。頭痛と治験薬の因果関係は「あり」それ以外は「なし」と判断された。</li> <li>・いずれの事象も軽度で処置の必要はなく、追跡調査で回復または軽快を確認、あるいは他の関連検査項目に問題ないため追跡検査は不要と判断されたことから、安全性に問題ないと結論できた。</li> </ul>

### 2)その他

(参考) <sup>1)</sup>

健康成人に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は投与後それぞれ約1.5時間、約2.2時間で最高血中濃度(500mg:3.66 µg/mL、1000mg:5.84±1.08 µg/mL)に達し、消失半減期はそれぞれ2.96時間、3.55時間である。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

また、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 µg/mL及び0.94~1.18 µg/mLであり蓄積性は認められない。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 16.2 吸収

##### 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<sup>35),36)</sup>(外国人データ)。

前述[生物学的同等性試験]は服用前10時間の絶食、服用後4時間の絶飲食試験である。

## 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

[血漿中濃度:生物学的同等性試験]参照

### (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

該当しない

## 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 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<sup>37)</sup>(外国人データ)。

### 16.7 薬物相互作用

#### 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<sup>38)</sup>。

## 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

### (3) 乳汁への移行性

#### 16.3 分布

##### 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<sub>max</sub> は、母体血清中 C<sub>max</sub> 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<sup>39)</sup>(外国人データ)。[9.6 参照]

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### (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 分布

##### 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<sup>40),41)</sup>。

## 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<sup>42)</sup>。

(参考)<sup>1)</sup>

バラシクロビルはアシクロビルの L-バリンエステルであり、経口投与後、主に肝初回通過効果によりL-バリンとアシクロビルに加水分解され、アシクロビルとして抗ウイルス作用を発現する。

### (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

該当資料なし

### (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

#### 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<sup>34)</sup>。

### 8. トランスポーターに関する情報

#### 16.7 薬物相互作用

##### 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<sup>43),44),45)46)</sup>。[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<sup>38)</sup>。

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし。

次項目「10.特定の背景を有する患者」[添付文書引用 16.6.1 腎機能障害患者]参照 (参考)

添付文書 7.2.[用法・用量に関連する使用上の注意]より抜粋

・また、血液透析日には透析後に投与すること。

添付文書 13. 過量投与 13.2 処置[過量投与]より

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]

## VII. 薬物動態に関する項目

### 10. 特定の背景を有する患者

#### 16.6 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<sup>47)</sup>。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 参照],[9.2.1 参照],[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 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Tmax <sup>注1)</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )
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 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<sup>48)</sup>

(外国人データ)。[7.2 参照],[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)<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<sup>14)</sup>。

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 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Tmax <sup>注1)</sup> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (hr)
25	1~9	11 <sup>注2)</sup>	6.21±2.46	1.03	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<sub>0-∞</sub>及び t<sub>1/2</sub> については、9 例

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 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」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 参照] , [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 参照] , [9.8 参照]

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (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 参照]，[8.2 参照]，[9.1.2 参照]，[11.1.3 参照]，[11.1.4 参照]，[13.1 参照]，[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。

### (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>49)</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]

### (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。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (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 参照] , [9.1.2 参照] , [11.1.3 参照] , [11.1.4 参照] , [13.1 参照] , [16.6.2 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>50)</sup> 。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 <sup>50)</sup> 。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 <sup>51)</sup> 。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。



## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(続き)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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>52)</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。

### 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 参照]，[9.8 参照]，[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 参照]，[9.8 参照]，[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）

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
種類\頻度	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 参照] , [9.2.1 参照] , [9.8 参照] , [11.1.3 参照] , [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。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 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 1000µg/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

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

### 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

(1)薬局での取り扱いについて

廃棄方法について特に指定はなく、医療用医薬品として取り扱う。

(2)薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)〔VIII.11 適応上の注意〕

1)服用時

①本剤は主薬の苦みを防ぐため、コーティングを施しているため、錠剤をつぶすことなく服用させること。

②本剤を飲みにくい場合には多めの水で1錠ずつ、服用させること。

2)薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

その他)

患者向け指導せん、くすりのしおりの資材が存在する。

(3)調剤時の留意点について

特になし

### 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

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 6. 同一成分・同効薬

#### (1)同一有効成分

バルトレックス錠 500 バルトレックス顆粒 50% 他

#### (2)同効薬

アシクロビル製剤、ファムシクロビル製剤、アメナメビル製剤

注意:関連のある化合物の効能・効果等は, 最新の電子添文を参照すること。

### 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

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
2013年8月15日	22500AMX01567000	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

2015年5月

- ・単純疱疹、帯状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制の体重 40kg 以上の小児に対する用法・用量の追加。
- ・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)の発症抑制の効能・効果(成人及び体重 40kg 以上の小児)の追加

### 10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

設定されていない

### 11. 再審査期間

設定されていない

### 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 13. 各種コード

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 番号(9桁)	レセプト電算処理シス テム用コード
6250019F1179	6250019F1179	123043701	622304301

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

なお、本剤は診療報酬上の後発医薬品に該当する。

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方解説書
- 2) 岩城製薬株式会社 社内資料(安定性試験)
- 3) 岩城製薬株式会社 社内資料(長期安定性試験)
- 4) 岩城製薬株式会社 社内資料(各種安定性試験)
- 5) 岩城製薬株式会社 社内資料(生物学的同等性試験)
- 6) 新村真人ほか:臨床医薬. 2002;18:1131-1154
- 7) 川島 眞ほか:臨床医薬. 2002;18:1155-1175
- 8) 陶山和明ほか:臨床医薬. 2014;30:583-591
- 9) 新村真人ほか:臨床医薬. 1998;14:2833-2866
- 10) 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)
- 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) 村川和重ほか:臨床医薬. 2008;24(4):321-335
- 14) 浅野喜造ほか:臨床医薬. 2007;23:183-200
- 15) 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)
- 16) Reitano M, et al. :J Infect Dis. 1998;178:603-610
- 17) Conant MA, et al. :Int J STD AIDS. 2002;13:12-21
- 18) 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)
- 19) Patel R, et al. :Genitourin Med. 1997;73:105-109
- 20) DeJesus E, et al. :J Infect Dis. 2003;188:1009-1016
- 21) Warren et al, Clinical Infectious Diseases 2004;39:S258-266
- 22) Corey L, et al. :N Engl J Med. 2004;350:11-20
- 23) Biron KK, et al. :Antimicrob Agents Chemother. 1980;18:443-447
- 24) Furman PA, et al. :Antimicrob Agents Chemother. 1981;20:518-524
- 25) St Clair MH, et al. :Antimicrob Agents Chemother. 1980;18:741-745
- 26) Biron KK, et al. :Herpesvirus NY, NY:Alan R Liss, Inc. 1984;677-685
- 27) Furman PA, et al. :J Virol. 1979;32:72-77
- 28) Miller WH, et al. :J Biol Chem. 1980;255:7204-7207
- 29) Al-Hasani AM, et al. :J Antimicrob Chemother. 1986;18(Suppl. B):113-119
- 30) McLaren C, et al. :Am J Med. 1982;73(1A):376-379
- 31) Machida H:Antimicrob Agents Chemother. 1986;29:524-526
- 32) 武藤茂生ほか:小児科臨床. 1983;36:2785-2790
- 33) 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)
- 34) 東 純一ほか :臨床医薬. 1998;14:2683-2700



- 35) Obenshain MK, et al. :Pharm Res. 1994;11 (Suppl. 10) :S435
- 36) 食事の影響(バルトレックス錠 500:2000年07月03日承認、申請資料概要へ.3.1.3)
- 37) Soul-Lawton J, et al. :Antimicrob Agents Chemother. 1995;39:2759-2764
- 38) Sinko PJ, et al. :Biopharm Drug Dispos. 1998;19:209-217
- 39) Sheffield JS, et al. :Am J Obstet Gynecol. 2002;186:100-102
- 40) Perry CM, et al. :Drugs. 1996;52:754-772
- 41) 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)
- 42) Burnette TC, et al. :J Biol Chem. 1995;270:15827-15831
- 43) Cheng Y, et al. :Drug Metab Dispos. 2012;40:617-624
- 44) Takeda M, et al. :J Pharmacol Exp Ther. 2002;300:918-924
- 45) Nies AT, et al. :Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012;8:1565-1577
- 46) Tanihara Y, et al. :Biochem Pharmacol. 2007;74:359-371
- 47) Hara K, et al. :Drug Metab Pharmacokinet. 2008;23:306-312
- 48) Wang LH, et al. :Antimicrob Agents Chemother. 1996;40:80-85
- 49) Stahlmann R, et al. :Infection. 1987;15:261-262
- 50) De Bony F, et al. :Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:458-463
- 51) Bullingham RES, et al. :Clin Pharmacokinet. 1998;34:429-455
- 52) 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

## 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

粉碎品及び分包状態の安定性評価<sup>5)</sup>

- ・粉碎品、錠剤でいずれも12週間、規格外になる大きな変化を認めなかった。  
ただし軽微な変化を認めた。
- ・粉碎品は性状及び定量、錠剤は性状、定量、溶出性、硬度を評価した。

試料	保管条件	包装形態	期間	概要
粉碎品	温度湿度 なりゆき	分包紙	12週間	・8週目に規格内の含量低下
錠剤		分包紙	12週間	・8週目で規格内の含量低下 ・12週目でわずかな硬度低下

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

簡易懸濁法の検討

[試験方法]

## 1) 崩壊・懸濁性の観察

ディスペンサー(シリンジ)内に製品1錠を入れ、55度の温湯20mLを5分間吸い取り、蓋をして5分間自然放置した。放置後ディスペンサーを90°、15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を確認した。

なお、崩壊しない場合は、更に5分間放置後、同様の操作を行う。

また10分で崩壊しない場合は別途コーティングを破壊してから同様の操作を行った。なお、コーティング破壊は、シートの上から錠剤を乳棒で15回叩いて行う。

## 2) チューブ通過性

1)で得られた懸濁液を、経管栄養チューブ※の注入端より2~3mL/秒の速度で注入し、通過する最小経路管栄養チューブのサイズを確認した。確認は、使用後のチューブに使用したシリンジで水を注入し内部を洗う時に、シリンジとチューブ内に薬が残存してないければ通過性に問題なしと判断する。

※使用チューブ:8,12,14,16,18(Fr.)

[試験結果]

## 1) 崩壊・懸濁性の確認

処理	懸濁時間	分散状況
コーティング破壊なし	5分	不適
	10分	不適
コーティング破壊あり	5分	不適
	10分	適合

## XIII. 備考

### 2) チューブ通過性

処理	懸濁時間	通過性
コーティング破壊あり	10分	8Fr.で問題なし

### [簡易懸濁の判定]

状態	判定
バラシクロビル錠 500g「イワキ」、 コーティング破壊をし、10分間懸濁したもの	適3

適1: 10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過する

適2: 10分以内に崩壊・懸濁し、14Fr.チューブを通過する

適3: 錠剤のコーティングを破壊すれば、10分以内にし、8Fr.チューブを通過

適4: 錠剤のコーティングを破壊すれば、10分以内にし、14Fr.チューブを通過

不適: 簡易懸濁法では経管投与に適さない

### [まとめ]

バラシクロビル錠 500g「イワキ」は、そのままでは崩壊・懸濁は困難である。

ただし、錠剤のコーティングを破壊すれば、崩壊・懸濁及び通過性に問題ないものと判断した。

### [注意]

簡易懸濁法とは、錠剤やカプセルを開封せずにそのまま約 55°Cの温湯に入れて最長 10 分間自然放冷し、崩壊懸濁させて経管投与する方法です。(じほう 内服薬 経管投与ハンドブック 2001 年)本試験は、約 55°Cの温湯に入れて放冷した場合の崩壊の観察と、経管投与のシミュレーションから製剤が物理的に簡易懸濁法に適しているかどうかを判断したものであり、本使用法の有効性・安全性・品質の保証、および使用を推奨するものではありません。

## 2. その他の関連資料

該当資料なし

