

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 2008 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「CEO」

VALACICLOVIR TABLETS 500mg

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 日局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(JAN) 洋名: Valaciclovir Hydrochloride(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日 : 2013年8月15日 薬価基準収載年月日 : 2013年12月13日 発売年月日 : 2013年12月13日
開発・製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元: セオリア ファーマ株式会社 販 売: 武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	セオリア ファーマ株式会社 メディカルインフォメーション室 T E L: 0120-72-1136 受付時間 9:00~17:00(土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.ceolia.co.jp

本IFは2017年7月改訂(第5版)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

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

IF 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IF とは

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

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

〔IF の様式〕

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

〔IF の作成〕

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2008 年 9 月)

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・製剤学的特性	1
II 名称に関する項目	
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
III 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV 製剤に関する項目	
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4
4. 製剤の各種条件下における安定性 ¹⁾	4
5. 調製法および溶解後の安定性	5
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5
7. 溶出性	5
8. 生物学的試験法	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力価	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8
14. その他	8
V 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	10
VI 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 薬理作用	12
VII 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	13
2. 薬物速度論的パラメータ	14
3. 吸収	15
4. 分布	15
5. 代謝	16
6. 排泄	16
7. 透析等による除去率	17
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	18
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18
5. 慎重投与内容とその理由	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
7. 相互作用	19
8. 副作用	20
9. 高齢者への投与	21
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21
11. 小児等への投与	21
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
13. 過量投与	22
14. 適用上の注意	22
15. その他の注意	22
16. その他	22
IX 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	23
2. 毒性試験	23
X 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	24
2. 有効期間又は使用期限	24
3. 貯法・保存条件	24
4. 薬剤取扱い上の注意点	24
5. 承認条件等	24
6. 包装	24
7. 容器の材質	24
8. 同一成分・同効薬	24
9. 国際誕生年月日	24
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	24
11. 薬価基準収載年月日	25
12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	25
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	25
14. 再審査期間	25
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	25
16. 各種コード	25
17. 保険給付上の注意	25
XI 文 献	
1. 引用文献	26
2. その他の参考文献	26
XII 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	27
2. 海外における臨床支援情報	27
XIII 備 考	
その他の関連資料	28

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-バリエステル)として開発された抗ウイルス剤であり、本邦では 2000 年 10 月に上市され、単純疱疹、帯状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制、水痘の治療に用いられている。

バラシクロビル錠 500mg「CEO」は、後発医薬品として平成 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、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、セオリアファーマ株式会社が 2013 年 8 月 15 日に承認を取得した。

その後、2015 年 6 月、成人・小児における「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・効果及び単純疱疹・帯状疱疹・性器ヘルペスの再発抑制に対する小児の用法・用量が追加承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 経口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変換される。
- (2) 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の適応を有する。
- (3) 重大な副作用として、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、血管浮腫等)、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群(DIC)、血小板減少紫斑病、急性腎不全、精神神経症状、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis; TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Steven-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、急性膵炎があらわれることがある。

II 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

バラシクロビル錠 500mg「CEO」

(2) 洋名

VALACICLOVIR TABLET 500mg

(3) 名称の由来

一般名+剤形+含量+会社略号

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

バラシクロビル塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名(命名法)

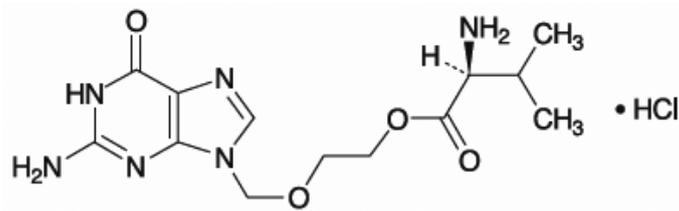
Valaciclovir Hydrochloride (JAN)

Valaciclovir (INN)

(3) ステム

抗ウイルス薬:vir

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{13}H_{20}N_6O_4 \cdot HCl$

分子量: 360.80

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名: バラシクロビル塩酸塩

略号: VACV

7. CAS 登録番号

124832-27-5 (valaciclovir hydrochloride)

124832-26-4 (valaciclovir)

Ⅲ 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。0.05mol/L 塩酸試液に溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「バラシクロビル塩酸塩」確認試験による。

- 1) 紫外可視吸光度測定法(吸収スペクトル)
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法(塩化カリウム錠剤法)
- 3) 塩化物の定性反応

4. 有効成分の定量法

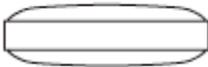
日局「バラシクロビル塩酸塩」定量法による。

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、規格及び性状

販売名	バラシクロビル錠 500mg「CEO」		
剤形	白色～微黄白色のフィルムコーティング錠		
外形	表	側面	裏
			
	長径約 17.6mm 短径約 8.8mm 厚さ約 5.3mm 質量約 721mg		

(2) 製剤の物性

製剤均一性: 日局一般試験法 製剤均一性試験法の質量偏差試験で規格に適合する。

溶出性: 日局一般試験法 溶出試験法(パドル法)で規格に適合する。

(3) 識別コード

CEO601 (錠剤本体)

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 錠中に日局バラシクロビル塩酸塩 556.21mg(バラシクロビルとして 500mg)を含有する。

(2) 添加物

結晶セルロース、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、ヒドロキシプロピルセルロース

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 カ月)の結果、バラシクロビル錠 500mg「CEO」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。

試験項目	規格値	製造番号	開始時	6 ヶ月
性状	白色～微黄白色のフィルムコーティング錠	D33303	適合	適合
		D33304	適合	適合
		D33305	適合	適合
確認試験	液体クロマトグラフィー: 試料溶液及び標準溶液の主ピークの保持時間は等しい。また、試料溶液中のバラシクロビルのピークの吸収スペクトルは波長 251～255nm に吸収の極大を示す。	D33303	適合	適合
		D33304	適合	適合
		D33305	適合	適合
純度試験	アシクロビル: 2.0%以下	D33303	適合	適合
		D33304	適合	適合
		D33305	適合	適合
製剤均一性	質量偏差試験: 15.0%以下	D33303	1.2～1.9%	1.2～1.8%
		D33304	1.1～1.7%	1.4～1.7%
		D33305	1.5～2.3%	1.6%
溶出性	45 分、85%以上	D33303	90.1～103.2%	86.2～102.8%
		D33304	93.1～102.0%	90.6～103.6%
		D33305	93.8～102.7%	91.9～102.3%
定量	98.0～105.0%	D33303	101.2～102.6%	99.5～101.4%
		D33304	100.7～101.7%	100.1～101.1%
		D33305	101.7～102.4%	101.2～102.8%

5. 調製法および溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性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等の一部改正について: 薬食審査発 0229 第10号、平成24年2月29日」に基づき、試験を実施した。

試験方法: 日本薬局方一般試験法 溶出試験法(パドル法)

試験液量: 900mL

温度: 37°C±0.5°C

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)

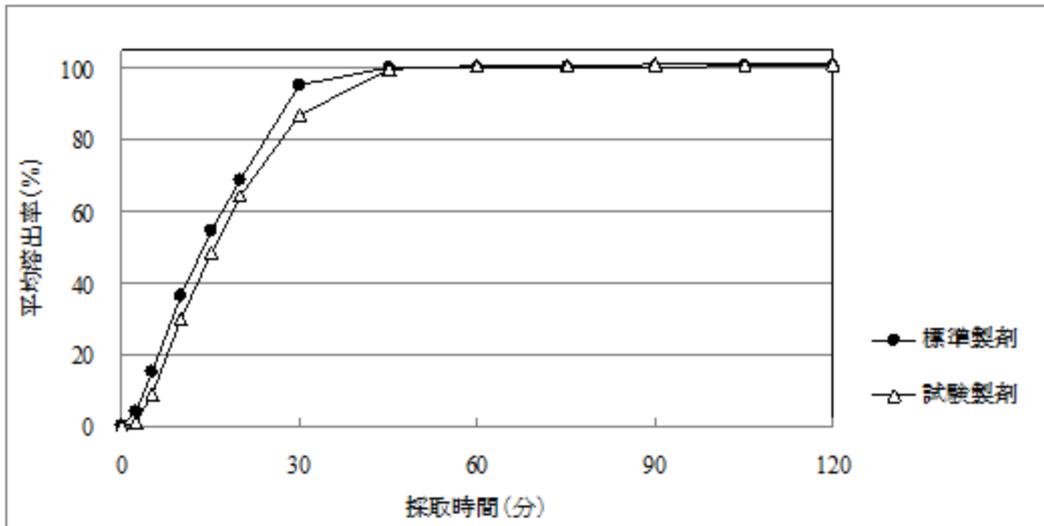
水(日本薬局方精製水)

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

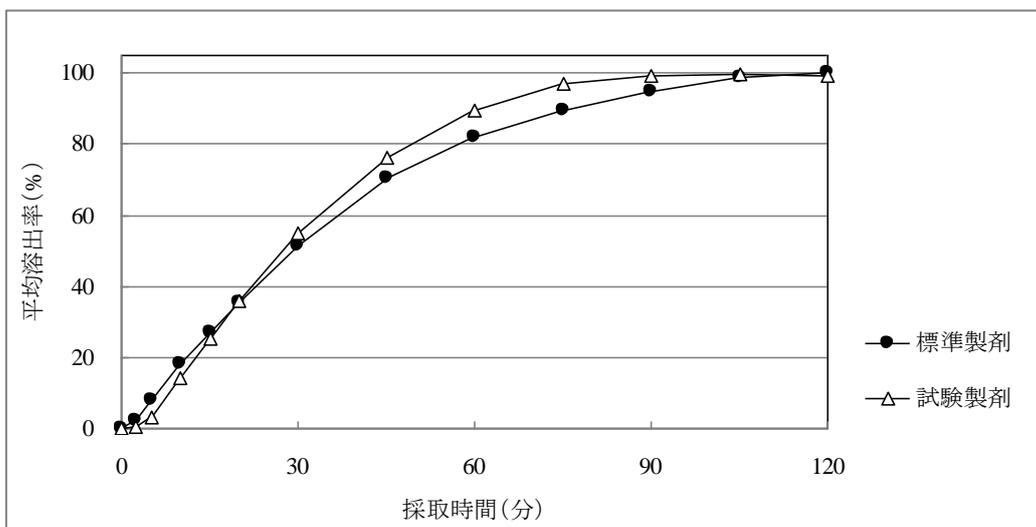
試験結果: 4 つの試験条件で溶出挙動の類似性が確認され、1 つの試験条件(水、50 回転/分)でわずかに判定基準を外れた。

標準製剤及び試験製剤の平均溶出曲線の比較

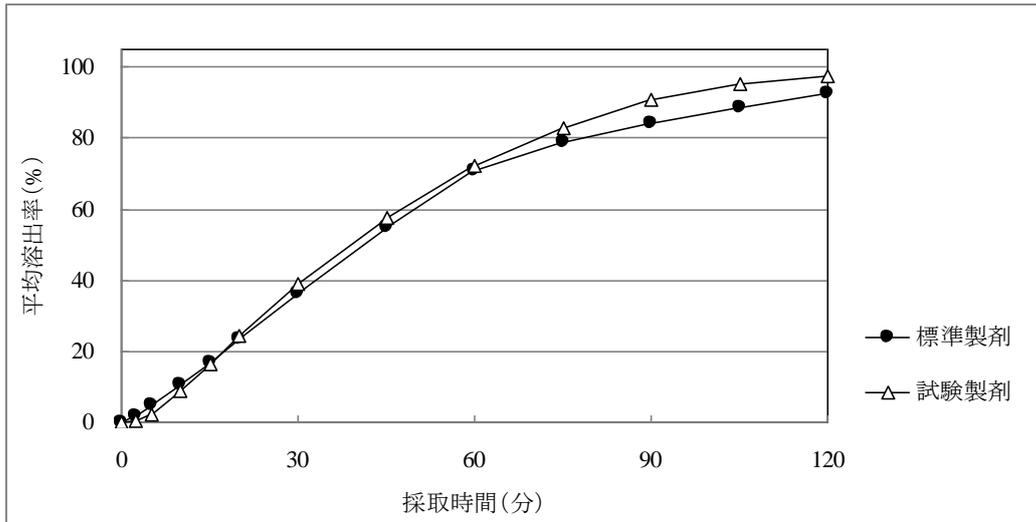
pH 1.2、50 回転/分



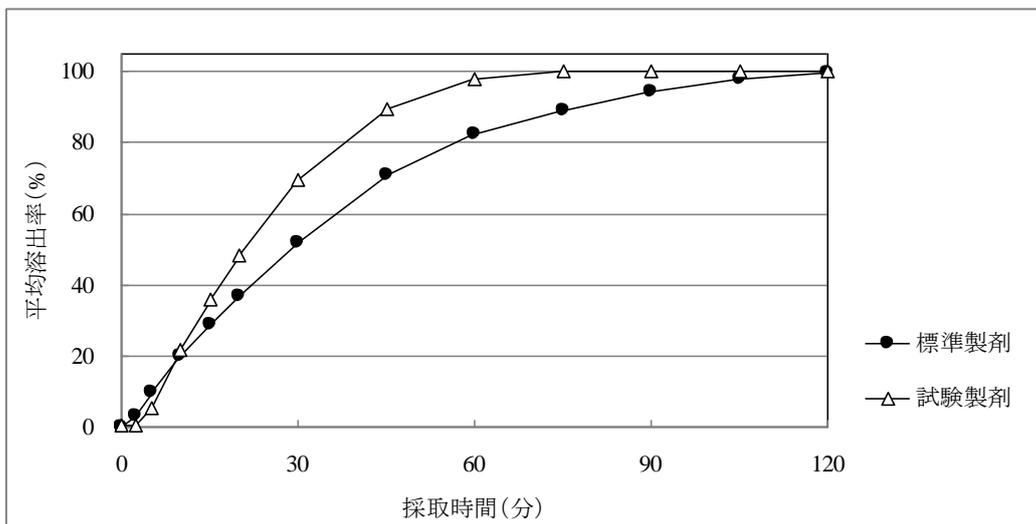
pH 5.0、50 回転/分



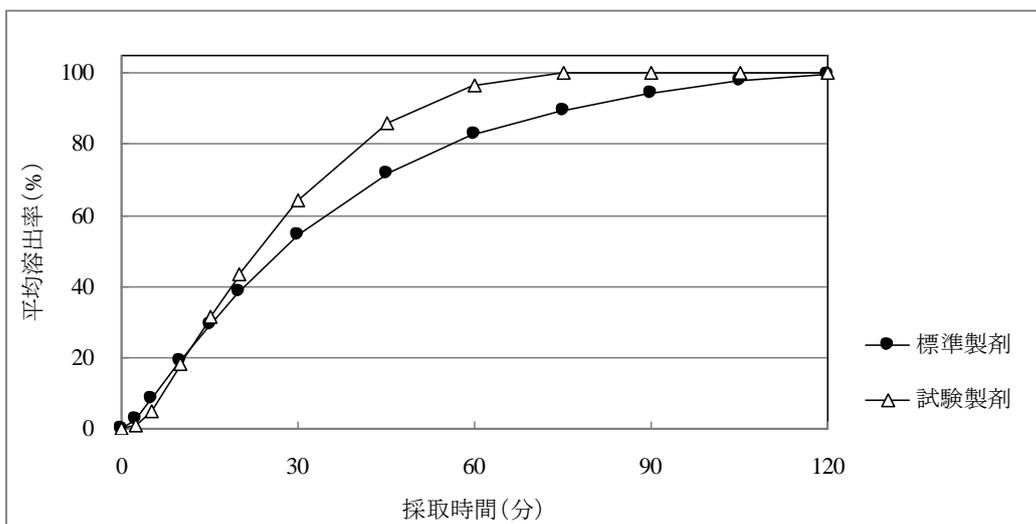
pH 6.8、50 回轉/分



水、50 回轉/分



pH 6.8、100 回轉/分



標準製剤及び試験製剤の平均溶出率の比較

試験条件		採取時間 (分)	平均溶出率(%)		標準製剤と試験 製剤の平均溶出 率の差(%)	判定
試験液	パドル回転数 (回転/分)		標準製剤	試験製剤		
pH 1.2	50	15	54.6	48.4	6.2	類似*1
		30	95.1	87.0	8.1	類似*1
pH 5.0	50	20	35.3	36.0	0.7	類似*2
		60	82.0	89.6	7.6	類似*2
pH 6.8	50	30	36.2	38.9	2.7	類似*2
		90	84.3	90.8	6.5	類似*2
水	50	20	36.9	48.5	11.6	類似*2
		60	82.2	97.9	15.7	非類似*2
pH 6.8	100	20	38.7	43.6	4.9	類似*2
		60	83.0	96.4	13.4	類似*2

*1 判定基準:60%、85%溶出付近の2時点で試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$
(標準製剤は15~30分で平均85%以上溶出)

*2 判定基準:40%、85%溶出付近の2時点で試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$
(標準製剤は30~360分で平均85%以上溶出)

<バラシクロビル錠 500mg「CEO」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。>

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「バラシクロビル塩酸塩錠」による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「バラシクロビル塩酸塩錠」による。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V 治療に関する項目

1. 効能又は効果

単純疱疹

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制

帯状疱疹

水痘

性器ヘルペスの再発抑制

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

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

2. 用法及び用量

[成人]

単純疱疹:

通常、成人にはバラシクロビルとして1回500mgを1日2回経口投与する。

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制:

通常、成人にはバラシクロビルとして1回500mgを1日2回造血幹細胞移植施行7日前より施行後35日まで経口投与する。

帯状疱疹:

通常、成人にはバラシクロビルとして1回1000mgを1日3回経口投与する。

水痘:

通常、成人にはバラシクロビルとして1回1000mgを1日3回経口投与する。

性器ヘルペスの再発抑制:

通常、成人にはバラシクロビルとして1回500mgを1日1回経口投与する。なお、HIV感染症の患者(CD4リンパ球数100/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。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

1. 免疫正常患者において、性器ヘルペスの再発抑制に本剤を使用している際に再発が認められた場合には、1回 500mg1日1回投与(性器ヘルペスの再発抑制に対する用法・用量)から1回 500mg1日2回投与(単純疱疹の治療に対する用法・用量)に変更すること。治癒後は必要に応じ1回 500mg1日1回投与(性器ヘルペスの再発抑制に対する用法・用量)の再開を考慮すること。また、再発抑制に対して本剤を投与しているにもかかわらず頻回に再発を繰り返すような患者に対しては、症状に応じて1回 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。
2. 腎障害のある患者又は腎機能の低下している患者、高齢者では、精神神経系の副作用があらわれやすいので、投与間隔を延長するなど注意すること。なお、本剤の投与量及び投与間隔の目安は下表のとおりである。また、血液透析を受けている患者に対しては、患者の腎機能、体重又は臨床症状に応じ、クレアチニンクリアランス 10mL/min 未満の目安よりさらに減量(250mgを24時間毎 等)することを考慮すること。また、血液透析日には透析後に投与すること。なお、腎障害を有する小児患者における本剤の投与量、投与間隔調節の目安は確立していない。

(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」及び「過量投与」の項参照)

	クレアチニンクリアランス (mL/min)			
	≥ 50	30 ~ 49	10 ~ 29	< 10
単純疱疹 / 造血幹 細胞移植 における 単純ヘル ペスウィ 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

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ(2009年4月以降承認品目)

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験:用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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、ファムシクロビル等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序³⁾

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間⁴⁾

	アシクロビル
バラシクロビル錠 500mg「CEO」	1.51hr
標準製剤(錠剤、500mg)	1.76hr

(中央値)

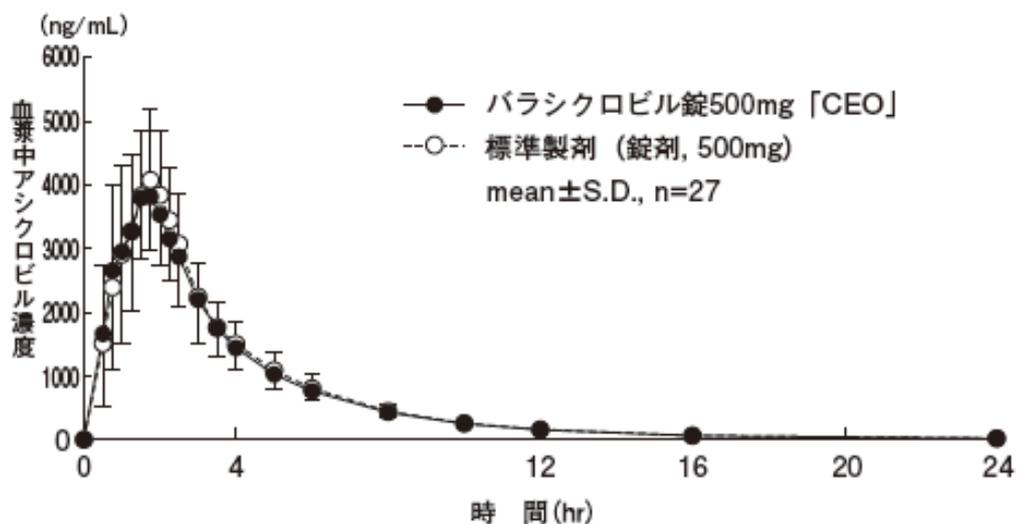
(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁴⁾

バラシクロビル錠 500mg「CEO」を試験製剤とし、バルトレックス錠 500 を標準製剤として「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(薬食審査発第 1124004 号：平成 18 年 11 月 24 日)」に従い、2 群 2 期クロスオーバー法により、それぞれ 1 錠を絶食単回経口投与し、両製剤の血漿中アシクロビル濃度を測定した結果、それぞれの AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} における 90%信頼区間が共に生物学的同等性の判定基準を満たしており、両製剤は生物学的に同等であることが確認された。

<薬物動態パラメータ>

		AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	kel (1/hr)
バラシクロビル錠 500mg「CEO」	平均値	14935	4340	1.51 (中央値)	3.48	0.205
	標準偏差	2102	792		0.593	0.0372
標準製剤 (錠剤、500mg)	平均値	15385	4527	1.76 (中央値)	3.53	0.204
	標準偏差	2946	958		0.656	0.0418

<血漿中アシクロビル濃度推移>



血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数⁴⁾

パラシクロビル錠 500mg「CEO」を健康成人男性及び女性に1錠絶食単回経口投与したときの消失速度係数

・アシクロビル: Kel=0.205 ± 0.0372 (hr⁻¹)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率⁵⁾

- ・バラシクロビル:13.5~17.9%
- ・アシクロビル(活性代謝物):22~33%

3. 吸 収

該当資料なし

<参考>

以下の報告がある。⁶⁾

吸収過程における相互作用 (*in situ*)

吸収過程にはペプチドトランスポーター(PEPT1)の関与が報告されている。ラット小腸にバラシクロビルの小腸透過係数は PEPT1 の基質の 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5mmol/L)の高濃度の共存下で有意に低下。ヒトにこれらの薬剤の臨床用量を併用投与時の相互作用は不明。

4. 分 布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

本剤の活性代謝物であるアシクロビルでアシクロビル及びその代謝産物は脳内に蓄積しやすいつの報告がある。⁷⁾

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

本剤の活性代謝物であるアシクロビルで認められているとの報告がある。⁷⁾

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

以下の報告がある(外国人)。⁶⁾

バラシクロビル 500mg 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)、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)。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考>

脳脊髄液濃度は血漿濃度の 50%になるとの報告がある。⁸⁾

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

本剤の活性代謝物であるアシクロビルで以下の報告がある。⁷⁾

アシクロビル 200mg の 1 日 4 時間ごと連続経口投与時、水疱中アシクロビル濃度は血漿中濃度と同程度であった。アシクロビル 200mg の 1 日 5 回 10 日間経口投与時、膣分泌物中への移行(投与終了 0.5~1 時間後:約 0.43 μ g/g)が認められた。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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(CYP450 等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考>

肝初回通過効果を受けるとの報告がある。⁶⁾

(4) 代謝物の活性の有無及びその比率

該当資料なし

<参考>

本剤の活性代謝物であるアシクロビルで代謝体 CMMG の HSV-1 に対する活性は、*in vitro* でアシクロビルの約 1/700 であるとの報告がある。⁷⁾

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考>

主な排泄経路は尿中との報告がある。⁶⁾

(2) 排泄率

該当資料なし

<参考>

以下の報告がある。⁶⁾

6例の健康成人に1000mgを単回経口投与時、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代謝物)が0.4%、43.1%、及び5%排泄。ラットで、加水分解活性は肝、腎、胃及び小腸粘膜に認められ、特に肝で高い活性。ヒトでも高い加水分解活性。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

本剤の活性代謝物であるアシクロビルで以下の報告がある。⁷⁾

点滴静注時、腹膜透析での平均除去率は約12%であった。

アシクロビル2.5mg/kg点滴静注時、6時間の血液透析により血漿中濃度はやく60%減少した。

Ⅷ 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分あるいはアシクロビルに対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

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

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

(1) 各効能・効果に対し設定された用法・用量で投与した場合、本剤投与時のアシクロビル曝露は、アシクロビル経口製剤投与時よりも高いことから、副作用の発現に留意すること(「重要な基本的注意(7)」の項参照)。

(2) 本剤の投与は、発病初期に近いほど効果が期待できるので、早期に投与を開始すること。なお、目安として、带状疱疹の治療においては皮疹出現後5日以内に、また、水痘の治療においては皮疹出現後2日以内に投与を開始することが望ましい。

(3) 単純疱疹の治療においては、本剤を5日間使用し、改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、他の治療に切り替えること。ただし、初発型性器ヘルペスは重症化する場合があるため、本剤を10日間まで使用可能とする。

(4) 成人の水痘の治療においては本剤を5～7日間、小児の水痘の治療においては本剤を5日間使用し、改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、他の治療に切り替えること。

(5) 带状疱疹の治療においては、本剤を7日間使用し、改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、他の治療に切り替えること。

(6) 本剤による性器ヘルペスの再発抑制療法は、性器ヘルペスの発症を繰り返す患者(免疫正常患者においては、おおむね年6回以上の頻度で再発する者)に対して行うこと。また、本剤を1年間投与後、投与継続の必要性について検討することが推奨される。

(7) 本剤の活性代謝物であるアシクロビルの曝露量が増加した場合には、精神神経症状や腎機

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

(8) 腎障害のある患者又は腎機能が低下している患者、高齢者、水痘患者等の脱水症状をおこしやすいと考えられる患者では、本剤の投与中は適切な水分補給を行うこと（「高齢者への投与」の項参照）。

(9) 水痘の治療において、悪性腫瘍、自己免疫性疾患などの免疫機能の低下した患者に対する有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）。

(10) 水痘の治療における本剤の使用経験は少ないため、本剤を水痘の治療に用いる場合には、治療上の有益性と危険性を勘案して投与すること。

(11) 意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。なお、腎機能障害患者では、特に意識障害等があらわれやすいので、患者の状態によっては従事させないよう注意すること。

（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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。 ^{注)}	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。 ^{注)}	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。 ^{注)}	活性代謝物のアシクロビルとミコフェノール酸モフェチル代謝物が尿細管分泌で競合すると考えられる。
テオフィリン	本剤の活性代謝物のアシクロビルとの併用により、テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。	機序は不明であるが、本剤の活性代謝物のアシクロビルがテオフィリンの代謝を阻害するためテオフィリンの血中濃度が上昇することが考

		えられる。
--	--	-------

注)特に腎機能低下の可能性のある患者(高齢者等)には慎重に投与すること。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない(再審査対象外)。

(2) 重大な副作用と初期症状

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

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

(3) その他の副作用

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

	頻度不明
過 敏 症 ^{注)}	発疹、蕁麻疹、そう痒、光線過敏症
肝 臓	肝機能検査値の上昇
消 化 器	嘔気、嘔吐、腹部不快感、下痢、腹痛
精 神 神 経 系	めまい、頭痛、意識低下
腎 臓・泌 尿 器	腎障害、排尿困難、尿閉

注)このような場合には、投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分あるいはアシクロビルに対し過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用(頻度不明)

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

1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、血管浮腫等)

その他の副作用

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

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、蕁麻疹、そう痒、光線過敏症

注)このような場合には、投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

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

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[活性代謝物のアシクロビルにおいて、動物実験(ラット)の妊娠10日目に、母動物に腎障害のあらわれる大量(200mg/kg/day以上)を皮下投与した実験で、胎児に頭部及び尾の異常が認められたとの報告がある。]

(2) 本剤による性器ヘルペス再発抑制療法中に妊娠し、その後も本療法を続けた場合の安全性は確立していない。

(3) 授乳婦への投与は慎重に行うこと。[バラシクロビル製剤投与後、活性代謝物のアシクロビルがヒト乳汁中へ移行するとの報告がある。]

11. 小児等への投与

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

(1) 徴候、症状:

本剤の過量投与により、急性腎不全、精神神経症状(錯乱、幻覚、激越、意識低下、昏睡等)が報告されており、嘔気・嘔吐が発現する可能性も考えられる。なお、これら報告例には、適切な減量投与が行われなかったために過量投与の状態となった腎障害患者又は高齢者における例が多く含まれていた。

(2) 処置:

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

14. 適用上の注意

(1) 服用時:

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

2)本剤を飲みにくい場合には多めの水で1錠ずつ、服用させること。

(2) 薬剤交付時:

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

15. その他の注意

(1)海外において、バラシクロビル塩酸塩製剤の高用量(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、バラシクロビル塩酸塩製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、これらの症状はバラシクロビル塩酸塩製剤の投与を受けていない同じ基礎疾患、合併症等を有する患者においても発現が認められている。

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

16. その他

該当しない

Ⅸ 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) 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: 処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)

有効成分: 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 3年 (安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 14. 適用上の注意」を参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

バラシクロビル錠 500mg「CEO」

PTP: 42錠 (6錠×7)

7. 容器の材質

PTPシート: ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

箱: 紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分 : バルトレックス錠 500・顆粒 50%

同 効 薬 : アシクロビル、ファミシクロビル等

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
バラシクロビル錠 500mg「CEO」	2013年8月15日	22500AMX01657000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
バラシクロビル錠 500mg「CEO」	2013年12月13日

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

<2015年6月3日> 効能・効果、用法・用量追加

[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。

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。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
バラシクロビル錠 500mg「CEO」	122661401	6250019F1039	622266101

17. 保険給付上の注意

本剤は、保険診療上の後発医薬品である。

XI 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料(安定性試験)
- 2) 社内資料(溶出試験)
- 3) 第十七改正日本薬局方解説書 2016、C-3923
- 4) 社内資料(生物学的同等性試験)
- 5) グッドマン・ギルマン薬理書－薬物治療の基礎と臨床－、第 10 版、下巻、2003、p.1675-1681、
p.2561
- 6) 日本医薬品集 医療薬 2013、じほう社、2097
- 7) (財)日本公定書協会編、日本薬局方医薬品情報、2011、JPDI
- 8) 平田純生他編、透析患者への投薬ガイドブック 慢性腎臓病(CKD)の薬物療法、改訂 2 版、じほう、
2009、p.568-569

2. その他の参考文献

特になし

XII 参考資料

1. 主な外国での発売状況
該当しない
2. 海外における臨床支援情報
該当資料なし

XIII 備 考

その他の関連資料

該当資料なし



製造販売元
セオリアファーマ株式会社
東京都中央区日本橋室町三丁目3番1号

販売
武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号