

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 2013 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 「ツルハラ」
 Valaciclovir Tablets 500mg 「TSURUHARA」

剤形	錠剤(フィルムコーティング錠)
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1錠中 バラシクロビル塩酸塩 556mg (バラシクロビルとして 500mg) 含有
一般名	和名:バラシクロビル塩酸塩 洋名:Valaciclovir Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載・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 販売年月日: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:鶴原製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	鶴原製薬株式会社 医薬情報部 TEL:072-761-1456(代表) FAX:072-760-5252 医療関係者向けホームページ http://www.tsuruhara-seiyaku.co.jp/member/

本 IF は 2020 年 4 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.info.pmda.go.jp/>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、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・医療環境が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IF記載要領 2008 が策定された。

IF記載要領 2008 では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行いIF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

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、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

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 2013」(以下、「IF記載要領 2013」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 2013」は、平成25年10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 2013」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 2013」においては、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ある。

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、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。

(2013年4月改訂)

目次

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

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

バラシクロビル錠 500mg「ツルハラ」は、鶴原製薬株式会社の後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2013年8月15日に承認を取得、2013年12月に上市した。

2015年12月に「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・効果及び用法・用量、小児に対する単純疱疹、帯状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制の用法・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) アシクロビルのプロドラッグで、単純ヘルペスウイルスおよび水痘・帯状疱疹ウイルス感染細胞に高い選択性を示す。
- 2) アシクロビル経口剤に比べ高いバイオアベイラビリティを有し、少ない投与量・投与回数で治療が可能である。

Ⅱ. 名称に関する項目

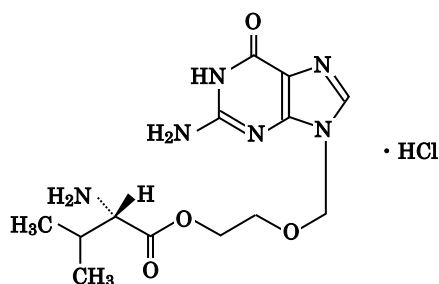
1. 販売名

- 1) 和名：バラシクロビル錠 500mg 「ツルハラ」
- 2) 洋名：Valaciclovir Tablets 500mg 「TSURUHARA」
- 3) 名称の由来：一般名＋剤形＋規格(含量)＋「ツルハラ」
〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号)に基づく〕

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：-ciclovir 複素環系抗ウイルス剤、vir 抗ウイルス剤

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)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：VACV

7. CAS登録番号

124832-26-4 (valaciclovir)

124832-27-5 (valaciclovir hydrochloride)

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又は粉末

2) 溶解性

水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

3) 吸湿性

水分：1.5%以下（0.25 g、容量滴底法、直接滴定）

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

該当資料なし

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

日本薬局方の医薬品各条の「バラシクロビル塩酸塩」確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

日本薬局方の医薬品各条の「バラシクロビル塩酸塩」定量法による。

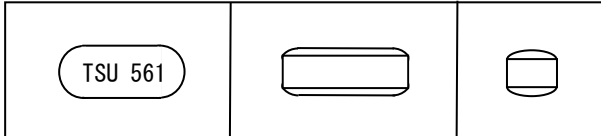
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別、外観及び性状：

白色～微黄白色の楕円形フィルムコーティング錠

長径約 16.6mm、短径約 6.9mm、厚さ約 6.2mm、質量約 620mg



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項により質量偏差試験を行うとき、規格に適合する

溶出性：日局一般試験法 溶出試験（パドル法）の項により試験を行うとき、規格に適合する

3) 識別コード：TSU561

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 錠中バラシクロビル塩酸塩 556mg（バラシクロビルとして 500mg）含有

2) 添加物：

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、軽質無水ケイ酸、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 6000、酸化チタン、カルナウバロウ

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

該当資料なし

4. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験 P T P 包装 40°C75%RH

	性状	確認試験	溶出 (%)	定量 (%)
製造時	白色楕円形フィルムコーティング錠	適	79.3～92.0	98.8～99.7
6 箇月	同上	同上	80.0～94.4	99.7～100.2

加速条件で6 ヶ月間保存した全ての検体で、全ての規格に適合し安定な薬剤であることが確認された。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

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

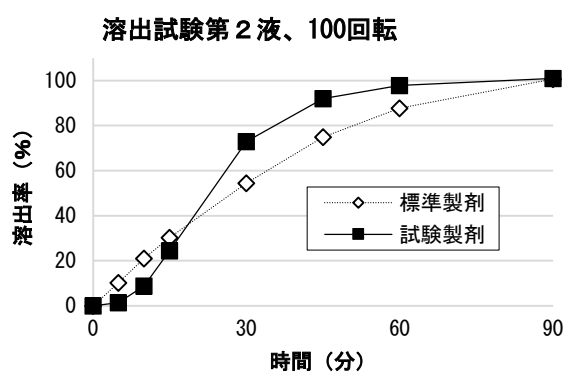
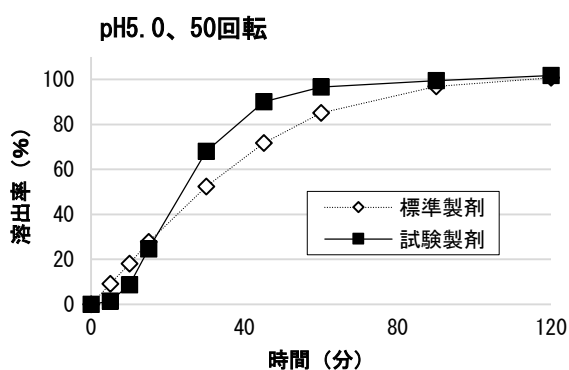
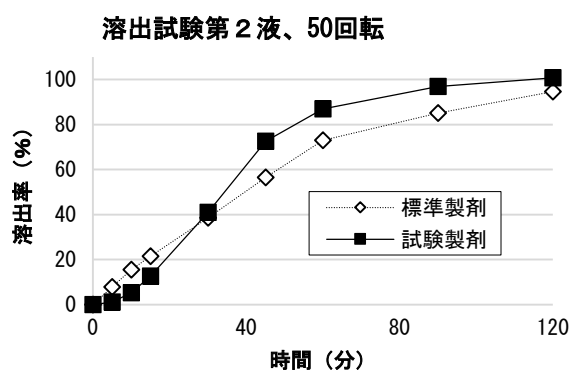
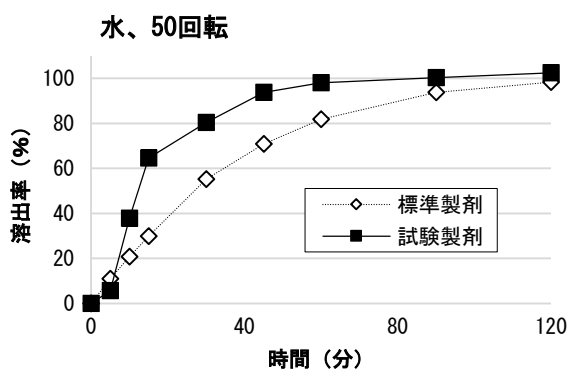
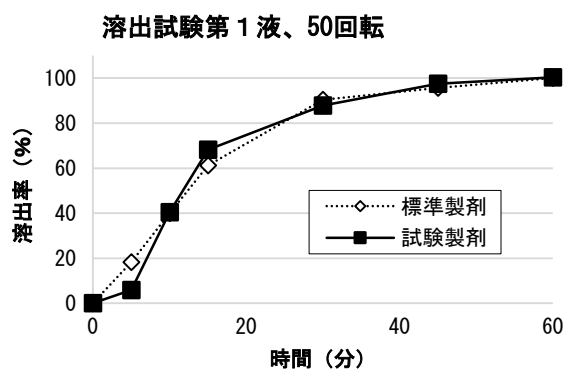
バラシクロビル錠 500mg 「ツルハラ」は日本薬局方医薬品各条に定められたバラシクロビル塩酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

標準製剤を対照としたバラシクロビル錠 500mg 「ツルハラ」の溶出試験結果を下図にそれぞれ示す。

バラシクロビル錠 500mg 「ツルハラ」の溶出パターンは、試験液：水において標準製剤と差異が認められた。

標準製剤：先発品製剤

試験製剤：バラシクロビル錠 500mg 「ツルハラ」



8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日本薬局方の医薬品各条の「バラシクロビル塩酸塩錠」確認試験法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方の医薬品各条の「バラシクロビル塩酸塩錠」定量法による。

11. 力価

該当資料なし

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. 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

《効能・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・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 500mg 1 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 500mg 1 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 500mg 1 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 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。
- (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

肝障害のある患者でもバラシクロビルは十分にアシクロビルに変換される。なお、肝障害のある患者での臨床使用経験は限られている。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当資料なし

(2)臨床効果

該当資料なし

(3)臨床薬理試験

該当資料なし

(4)探索的試験

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、イドクスウリジン、ピダラビン、ファムシクロビル

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

バラシクロビルは経口投与後速やかに吸収され活性代謝物であるアシクロビルに変換される。アシクロビルは単純ヘルペスウイルス、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となる。このアシクロビル三リン酸がウイルス DNA に取り込まれると、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。

(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

(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

バラシクロビル錠 500mg「ツルハラ」と標準製剤との生物学的同等性を検討するため、両製剤投与後の血漿中の活性代謝物であるアシクロビル濃度推移を比較した。

使用薬剤

バラシクロビル錠 500mg「ツルハラ」

標準製剤

対象

あらかじめ健康診断を実施し、異常の認められなかった健康成人男子 20 名

投与量

製剤試験により同等と認められた両製剤それぞれ 1 錠 (バラシクロビルとして 500mg) を絶食時単回経口投与した。

投与方法

ボランティア 20 名を 2 群に分け、医師の問診ののち、1 群にバラシクロビル錠 500mg「ツルハラ」、他群には標準製剤を経口投与した。経時的に採血し血漿中の活性代謝物であるアシクロビル濃度を測定した。その後 1 週間の休薬期間をおいた後、薬剤を代えて投与するクロスオーバー法により試験し血漿中アシクロビル濃度を測定した。

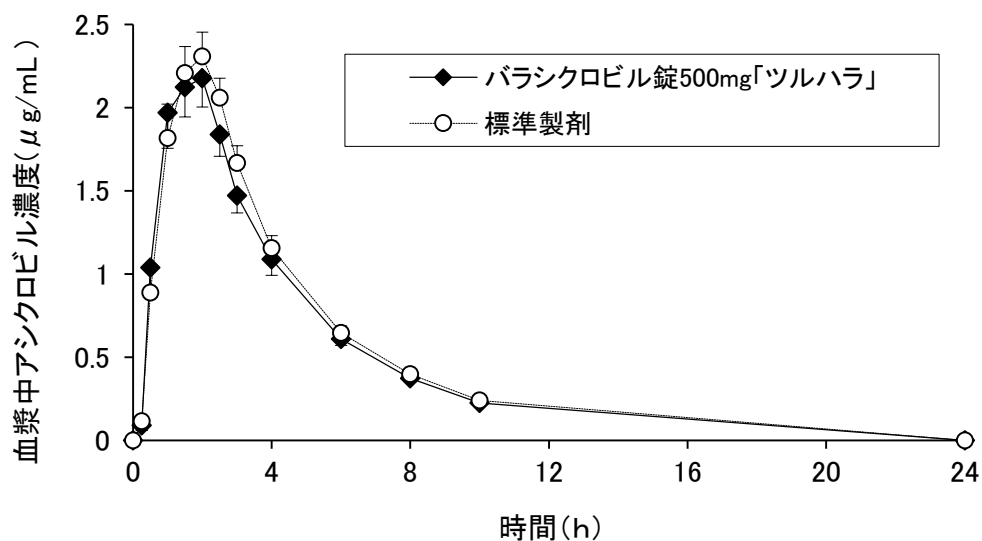
採血時間

投与前、0.25 時間、0.5 時間、1 時間、1.5 時間、2 時間、2.5 時間、3 時間、4 時間、6 時間、8 時間、10 時間、24 時間

結果

血漿中アシクロビル濃度は、投与後 1.0～4.0 時間目に最高血中濃度に達し、徐々に減少した。

得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



(mean ± S.E. n=20)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (μg·hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
巴拉シクロビル錠 500mg 「ツルハラ」	10.94 ± 0.44	2.79 ± 0.16	1.9 ± 0.2	2.6 ± 0.1
標準製剤 (錠剤、500mg)	11.53 ± 0.52	2.64 ± 0.15	1.9 ± 0.1	2.5 ± 0.0

(mean ± S.E.、n=20)

(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」の項を参照のこと)

(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)解析方法

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

バラシクロビル錠 500mg 「ツルハラ」を健康成人男子に1錠（バラシクロビルとして500mg）空腹時単回経口投与した場合の喪失速度数。 0.268

(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

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 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

該当資料なし

(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

5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2)代謝に関与する酵素(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

(4)代謝物の活性の有無及び比率

経口投与後速やかに吸収され、活性代謝物であるアシクロビルに変換される。

(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

(2)排泄率

該当資料なし

(3)排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない

3. 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

《効能・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。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

《用法・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 500mg 1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 500mg 1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 500mg 1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 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。
- (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

肝障害のある患者でもバラシクロビルは十分にアシクロビルに変換される。なお、肝障害のある患者での臨床使用経験は限られている。

5. 慎重投与内容とその理由 (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

- 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。(「重要な基本的注意の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、帯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) 帯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

該当なし

(2) 併用注意とその理由（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1)} 。	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1)} 。	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1)} 。	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1) 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。

(2)重大な副作用と初期症状（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. 急性腎障害、尿細管間質性腎炎
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
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

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2)}	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	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2) 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

該当資料なし

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

- 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。〕
- 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。〔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。〕

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

該当資料なし

13. 過量投与

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。

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、更には穿孔を起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、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) 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 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。

16. その他

該当資料なし

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)

該当資料なし

(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) 薬局での取扱い上の留意点について

（「規制区分」及び「貯法・保存条件」の項を参照のこと）

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(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」の項を参照のこと）

(3) 調剤時の留意点について

5. 承認条件等

なし

6. 包装

（PTP）42錠（6錠×7）

7. 容器の材質

ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

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、ビダラビン、ファムシクロビル

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
バラシクロビル錠 500mg 「ツルハラ」	2013年8月15日	22500AMX01750000

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日
バラシクロビル錠 500mg 「ツルハラ」	2013年12月13日

12. 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12月9日：

効能・効果追加：「造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制」

用法・用量追加：効能・効果追加に伴い、関連の用法・用量を追加した。単純疱疹、帯状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制の小児に対する用法・用量を追加した。

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、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

製品名	HOT（9桁） 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
バラシクロビル錠 500mg「ツルハラ」	123044401	6250019F1250	622304401

17. 診療報酬上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

2. その他の参考文献

第 17 改正 日本薬局方

X II. 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

該当しない

X III. 備考

その他の関連資料

なし



製造販売元

鶴原製薬株式会社

大阪府池田市豊島北1丁目16番1号

文献請求先：鶴原製薬（株）医薬情報部