

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年）に準拠して作成

抗ウイルス化学療法剤	
バルトレックス錠500	
VALTREX Tablets	
日本薬局方 バラシクロビル塩酸塩錠	
バルトレックス顆粒50%	
VALTREX Granules	
バラシクロビル塩酸塩顆粒	

剤形	バルトレックス錠500 : フィルムコート錠 バルトレックス顆粒50% : 顆粒剤		
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	バルトレックス錠500 : 1錠中日局バラシクロビル塩酸塩556mg (バラシクロビルとして500mg) 含有 バルトレックス顆粒50% : 1g中日局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		バルトレックス錠500	バルトレックス顆粒50%
	製造販売承認年月日	2000年 7月 3日	2001年 7月17日
	製造販売一部変更 承認年月日	2014年11月18日 (効能・効果、用法・用量の追加)	2014年11月18日 (効能・効果、用法・用量の追加)
	薬価基準収載年月日 発売年月日	2000年 8月25日 2000年10月 6日	2002年 6月14日 2002年 7月10日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） FAX：0120-561-047（24時間受付） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com		

本IFは2020年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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/> 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 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.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 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	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器	11
1. 開発の経緯	1	に関する情報	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	14. その他	11
II. 名称に関する項目	4	V. 治療に関する項目	12
1. 販売名	4	1. 効能又は効果	12
(1) 和名	4	2. 用法及び用量	12
(2) 洋名	4	3. 臨床成績	15
(3) 名称の由来	4	(1) 臨床データパッケージ	15
2. 一般名	4	(2) 臨床効果	15
(1) 和名 (命名法)	4	(3) 臨床薬理試験	21
(2) 洋名 (命名法)	4	(4) 探索的試験	21
(3) ステム	4	(5) 検証的試験	21
3. 構造式又は示性式	4	(6) 治療的使用	24
4. 分子式及び分子量	4	VI. 薬効薬理に関する項目	25
5. 化学名 (命名法)	5	1. 薬理学的に関連ある化合物	25
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	又は化合物群	25
7. CAS登録番号	5	2. 薬理作用	25
III. 有効成分に関する項目	6	(1) 作用部位・作用機序	25
1. 物理化学的性質	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	25
(1) 外観・性状	6	(3) 作用発現時間・持続時間	26
(2) 溶解性	6	VII. 薬物動態に関する項目	27
(3) 吸湿性	6	1. 血中濃度の推移・測定法	27
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	6	(1) 治療上有効な血中濃度	27
(5) 酸塩基解離定数	6	(2) 最高血中濃度到達時間	27
(6) 分配係数	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	27
(7) その他の主な示性値	6	(4) 中毒域	31
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	(5) 食事・併用薬の影響	31
3. 有効成分の確認試験法	7	(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析	
4. 有効成分の定量法	7	により判明した薬物体内動態変動	
IV. 製剤に関する項目	8	要因	31
1. 剤形	8	2. 薬物速度論的パラメータ	31
(1) 剤形の区別、外観及び性状	8	(1) 解析方法	31
(2) 製剤の物性	8	(2) 吸収速度定数	31
(3) 識別コード	8	(3) バイオアベイラビリティ	31
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、		(4) 消失速度定数	31
無菌の旨及び安定な pH 域等	8	(5) クリアランス	31
2. 製剤の組成	8	(6) 分布容積	31
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	8	(7) 血漿蛋白結合率	31
(2) 添加物	8	3. 吸収	32
(3) その他	8	4. 分布	32
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8	(1) 血液-脳関門通過性	32
4. 製剤の各種条件下における安定性	9	(2) 血液-胎盤関門通過性	32
5. 調製法及び溶解後の安定性	10	(3) 乳汁への移行性	32
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	10	(4) 髄液への移行性	32
7. 溶出性	11	(5) その他の組織への移行性	32
8. 生物学的試験法	11	5. 代謝	33
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	11	(1) 代謝部位及び代謝経路	33
10. 製剤中の有効成分の定量法	11	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等)	
11. 力価	11	の分子種	33
12. 混入する可能性のある夾雑物	11	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	33

(4) 代謝物の活性の有無及び比率	33	X. 管理的事項に関する項目	55
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	33	1. 規制区分	55
6. 排泄	34	2. 有効期間又は使用期限	55
(1) 排泄部位及び経路	34	3. 貯法・保存条件	55
(2) 排泄率	34	4. 薬剤取扱い上の注意点	55
(3) 排泄速度	34	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	55
7. トランスポーターに関する情報	34	(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)	55
8. 透析等による除去率	34	(3) 調剤時の留意点について	55
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	35	5. 承認条件等	56
1. 警告内容とその理由	35	6. 包装	56
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	35	7. 容器の材質	56
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	35	8. 同一成分・同効薬	56
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	35	9. 国際誕生年月日	56
5. 慎重投与と内容とその理由	35	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	56
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置 方法	36	11. 薬価基準収載年月日	57
7. 相互作用	38	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	57
(1) 併用禁忌とその理由	38	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	57
(2) 併用注意とその理由	38	14. 再審査期間	57
8. 副作用	40	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	57
(1) 副作用の概要	40	16. 各種コード	58
(2) 重大な副作用と初期症状	41	17. 保険給付上の注意	58
(3) その他の副作用	41	X I. 文献	59
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値 異常一覧	42	1. 引用文献	59
(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	45	2. その他の参考文献	60
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	49	X II. 参考資料	61
9. 高齢者への投与	50	1. 主な外国での発売状況	61
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	50	2. 海外における臨床支援情報	63
11. 小児等への投与	50	(1) 妊婦に関する海外情報	63
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	50	(2) 小児等に関する記載	64
13. 過量投与	51	X III. 備考	65
14. 適用上の注意	51	その他の関連資料	65
15. その他の注意	51		
16. その他	51		
IX. 非臨床試験に関する項目	52		
1. 薬理試験	52		
(1) 薬効薬理試験	52		
(2) 副次的薬理試験	52		
(3) 安全性薬理試験	52		
(4) その他の薬理試験	52		
2. 毒性試験	53		
(1) 単回投与毒性試験	53		
(2) 反復投与毒性試験	53		
(3) 生殖発生毒性試験	53		
(4) その他の特殊毒性	54		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

(1) 開発から承認に至るまでの経緯

バラシクロビル塩酸塩（VACV）は、1987年に米国パローズウエルカム社（現グラクソ・スミスクライン社）において開発された抗ウイルス剤で、アシクロビル（ACV）の経口吸収性を改善したプロドラッグ（ACVのL-バリンエステル）である。VACVは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ACVに加水分解され、単純ヘルペスウイルス（HSV）及び水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV）に対し強力な抗ウイルス作用を示す。VACV製剤は、単純疱疹、帯状疱疹の治療、性器ヘルペス再発抑制等に対し、米国、欧州を含め世界100カ国以上で承認を取得し使用されている。

本邦においては、帯状疱疹に対する臨床試験の結果、有効性及び安全性が確認されたため、帯状疱疹を適応症として錠剤が2000年7月に承認された。また、高齢者が服用しやすい製剤として顆粒剤の開発を行い、帯状疱疹を適応症として2001年7月に承認された。さらに、単純疱疹に対する臨床試験の結果から、2002年9月に単純疱疹の効能・効果の追加が承認された。しかし、単純疱疹の一病型である性器ヘルペスは、単純疱疹の他の病型と比較して再発頻度が高く、本邦においても海外で広く実施されていた再発抑制療法に対する要求度が高かったことから、平成11年2月1日付 研第4号、医薬審第104号通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づき、海外審査当局への承認申請に添付された資料を用いて承認申請を行い、2006年9月に性器ヘルペスの再発抑制の効能・効果の追加が承認された。また、用量調節が容易な顆粒剤で小児の水痘に対する臨床試験を実施し、2007年4月に顆粒剤に水痘（小児に対する用法・用量）の効能・効果の追加が承認され、ついで2007年9月に顆粒剤に水痘の成人に対する用法・用量の追加、錠剤に水痘（成人及び体重40kg以上の小児に対する用法・用量）の効能・効果の追加が承認された。そして、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の開発要請（医政研発1213第1号、薬食審査発1213第1号、平成22年12月13日）を受け、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（体重40kg以上）については至適用法・用量を既存のデータを基に検討・設定して申請を行い、成人及び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）の発症抑制については臨床試験を実施し、2014年11月に効能・効果及び用法・用量の追加が承認された。

(2) 承認から再審査に至るまでの経緯

承認取得後に使用成績調査、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験を実施した。

使用成績調査の安全性解析対象症例4,286例における副作用発現率は1.12%（48/4,286例）であり、承認時までの調査における副作用発現率18.60%（138/742例）に比して低いものであった。また、有効性解析対象症例3,758例中、単純疱疹を対象とした症例の改善率は99.08%（859/867例）、帯状疱疹を対象とした症例の改善率は97.75%（2,826/2,891例）であった。

特定使用成績調査において、帯状疱疹患者を対象に本剤を投与した316例の帯状疱疹に伴う疼痛の消失推移を検討したところ、疼痛消失までの日数（中央値）は35日であり、PHN（帯状疱疹後神経痛、Post Herpetic Neuralgia）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。安全性解析対象症例369例中の副作用発現率は3.3%（12/369例）であった。

また、製造販売後臨床試験として日本人腎透析患者に対する薬物動態試験を行い、この結果をもとに、2007年2月にクレアチニンクリアランスによる用法・用量の調節の目安の改訂を行った。なお、安全性解析対象症例18例において、副作用はみられなかった。

以上の結果を含めた再審査申請資料が検討された結果、2008年12月に薬事法第14条第2項第3号（承認拒否事由）に該当しないとの再審査結果を得た。

また、水痘（小児に対する用法・用量）の承認取得後に特定使用成績調査を実施した。特定使用成績調査の安全性解析対象症例369例における副作用発現率は0.8%（3/369例）であり、有効性解析対象症例349例での改善率は99.4%（347/349例）であった。本結果を含めた再審査申請資料が検討された結果、2012年12月に薬事法第14条第2項第3号（承認拒否事由）に該当しないとの再審査結果を得た。

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あり、アシクロビルと同様、HSV 及び VZV 感染細胞に高い選択性を示す。
(「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
 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、少ない投与回数で単純疱疹、帯状疱疹、水痘、及び性器ヘルペスの再発抑制の治療が可能である。
(「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」「VII. 薬物動態に関する項目 2. 薬物速度論的パラメータ (3) バイオアベイラビリティ」の項参照)
 3. 口唇・顔面ヘルペス及びカポジ水痘様発疹症を対象とした国内二重盲検比較試験における有効率は 95.9% であった。
(「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果 1) 単純疱疹」の項参照)
 4. 造血幹細胞移植患者 (成人・小児) を対象とした臨床試験において、バラシクロビル投与期間中には、単純疱疹の発症が認められなかった。
(「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項参照)
 5. 帯状疱疹の治療において、アシクロビル経口剤に比べ皮疹の新生を抑制する ($p < 0.05$ 、Log-Rank 検定、Generalized Wilcoxon 検定)。
(「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 2) 比較試験」の項参照)
 6. 性器ヘルペスの再発抑制療法において、バラシクロビルは再発のリスクを有意に減少させ (Cox 比例ハザードモデル)、パートナーの初感染発症リスクを 75% 減少させた。
(「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項参照)
 7. 成人：単純疱疹を対象とした臨床試験において、総症例 397 例中、64 例 (16.1%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、頭痛 11 例 (2.8%)、眠気等の意識低下 10 例 (2.5%)、肝機能検査値の上昇 5 例 (1.3%) であった。(錠剤承認時)
造血幹細胞移植患者を対象とした臨床試験において、総症例 21 例中、臨床検査値異常を含む副作用はみられなかった。(承認時)
帯状疱疹を対象とした臨床試験において、総症例 345 例中、74 例 (21.4%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、肝機能検査値の上昇 20 例 (5.8%)、BUN 上昇、クレアチニン上昇等の腎障害 11 例 (3.2%)、腹痛 6 例 (1.7%) であった。(錠剤承認時)
性器ヘルペスの再発抑制を目的とした海外臨床試験において、総症例 1646 例中、481 例 (29.2%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、頭痛 158 例 (9.6%)、嘔気 106 例 (6.4%)、下痢 62 例 (3.8%)、腹痛 43 例 (2.6%) であった。(承認時)
単純疱疹・帯状疱疹を対象とした使用成績調査 4286 例中、48 例 (1.1%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、腹部不快感 8 例 (0.2%)、頭痛 6 例 (0.1%) であった。また、帯状疱疹を対象とした特定使用成績調査 (帯状疱疹患者における疼痛の検討) 369 例中、12 例 (3.3%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔気、嘔吐、頭痛、傾眠の各 2 例 (0.5%) であった。(再審査終了時)
水痘を対象とした調査において、61 例中 1 例 (1.6%) に肝障害が報告された。(第 7 回安全性定期報告時)
再発型性器ヘルペスに対する長期調査において、368 例中 12 例 (3.3%) に副作用が報告された。その主なものは、上腹部痛、肝機能異常各 2 例 (0.5%) 等であった。(第 7 回安全性定期報告時)
- 小児：造血幹細胞移植患者を対象とした臨床試験において、総症例 19 例中、臨床検査値異常を含む副作用はみられなかった。(承認時)
- 水痘を対象とした臨床試験において、総症例 43 例中、2 例 (4.7%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その内訳は、肝機能検査値の上昇、便秘各 1 例 (2.3%) であった。(顆粒剤承認時)
- 水痘を対象とした特定使用成績調査 369 例中、3 例 (0.8%) に副作用が報告された。その内訳は、蕁麻疹 2 例 (0.5%)、下痢 1 例 (0.3%) であった。(再審査終了時)
- 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 (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）、血小板減少性紫斑病、急性腎障害、尿細管間質性腎炎、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]、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、急性膵炎がまれにあらわれることがある。

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項参照）

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

バルトレックス錠 500
バルトレックス顆粒 50%

(2) 洋名

VALTREX Tablets
VALTREX Granules

(3) 名称の由来

Valine の 'Val' をとって命名。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

バラシクロビル塩酸塩（JAN）

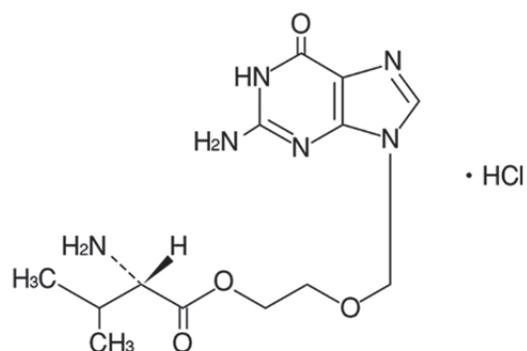
(2) 洋名（命名法）

Valaciclovir Hydrochloride（JAN）
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）

（和名）：L-バリン 2- [(2-アミノ-1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-9*H*-プリン-9-イル) メトキシ] エチルエステル塩
酸塩

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：VACV

記号番号：256U87

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

(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

吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 200℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=1.90$ 、 $pK_{a2}=7.47$ 、 $pK_{a3}=9.43$

(6) 分配係数

pH	見かけの分配係数（1-オクタノール/水）
3.7	5.25×10^{-4}
4.2	4.67×10^{-4}

(7) その他の主な示性値

1) pH

本品の飽和水溶液の pH は 3.5 である。

2) 比旋光度

本品の比旋光度 ($[\alpha]_D^{20}$) は $-7.1 \sim -11.1^\circ$ （1g、水、20mL、100mm）である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果	
長期保存試験	25℃、 60%RH、 暗所	36 ヶ月	2重のポリエチレン袋、密閉	変化なし。	
加速試験	40℃、 75%RH、 暗所	6 ヶ月	2重のポリエチレン袋、密閉	変化なし。	
苛酷試験	温度 50℃、 75%RH、 暗所	6 ヶ月	ガラス瓶、密栓	類縁物質の増加（その他個々：0.11% (RRT1.93)、0.14% (RRT3.36)、その他合計 0.25%）が認められた。その他の項目は変化なし。	
	60℃、 75%RH、 暗所			類縁物質の増加（1512W91/HCL0.5%、その他個々：0.06% (RRT0.79)、0.23% (RRT1.12)、0.14% (RRT1.91)、0.06% (RRT2.57)、0.15% (RRT3.36)、その他合計 0.64%）が認められた。その他の項目は変化なし。	
	温度・湿度	6 ヶ月	ガラス瓶、開栓	40℃、 75%RH、 暗所	変化なし。
				50℃、 75%RH、 暗所	変化なし。
				60℃、 75%RH、 暗所	変化なし。
光	25℃、 白色蛍光灯 1000Lux	120 万 Lux・hr	ガラス製シャーレ*1	変化なし。	

測定項目：性状、確認試験、純度試験、水分、定量法、溶状、熱分解

*1：ポリ塩化ビニリデンフィルムで覆った。

3. 有効成分の確認試験法

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

4. 有効成分の定量法

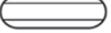
液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

バルトレックス錠 500：白色～微黄白色のフィルムコート錠

表	裏	側面	質量
 長径：18.5mm 短径：7.3mm		 厚さ：6.1mm	700mg

バルトレックス顆粒 50%：白色～微黄白色の顆粒剤で、においはないか、わずかに特異なにおいがある。

(2) 製剤の物性

バルトレックス錠 500：硬度 約 206N

バルトレックス顆粒 50%：該当資料なし

(3) 識別コード

バルトレックス錠 500：GX CF1

(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

バルトレックス錠 500：1錠中に日局バラシクロビル塩酸塩を 556mg（バラシクロビルとして 500mg）含有。

バルトレックス顆粒 50%：1g 中に日局バラシクロビル塩酸塩を 556mg（バラシクロビルとして 500mg）含有。

(2) 添加物

バルトレックス錠 500：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、軽質無水ケイ酸、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

バルトレックス顆粒 50%：結晶セルロース（粒）、ポビドン、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、軽質無水ケイ酸

(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

〈バルトレックス錠 500〉

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験	25℃、 60%RH、 暗所	36 ヶ月	PTP	類縁物質* ¹ が 0.2～0.3%増加した。また、乾燥減量値が増加 (≦0.3%) し、それに伴って硬度が低下 (1.4～3.4Kp) した。 その他の項目は変化なし。
加速試験	40℃、 75%RH、 暗所	6 ヶ月	PTP	類縁物質* ¹ が 0.5～0.7%増加した。 また、乾燥減量値が 1.2～1.7%増加し、これに伴って硬度の低下 (7.9～9.7Kp) が認められた。 その他の項目は変化なし。
苛酷試験	温度 50℃、 暗所	6 ヶ月	ガラス瓶、開栓	類縁物質* ¹ が 0.2%増加した。また、乾燥減量値が約 2%減少した。 その他の項目は変化なし。
			PTP	類縁物質* ¹ が 0.1%増加した。また、乾燥減量値が約 2%減少したほか、水への平均溶出率が 17.0%低下した。その他の項目は変化なし。
	温度・湿度 40℃、 75%RH、 暗所	6 ヶ月	ガラス瓶、開栓	類縁物質* ¹ が約 0.8%増加した。また、乾燥減量値が約 1.6%増加し、これに伴って硬度の低下 (10.7Kp) が認められた。そのほか水への平均溶出率が 13.8%低下した。 その他の項目は変化なし。
	光 25℃、 白色蛍光灯 1000Lux	120 万 Lux・hr	ガラス製シャーレ* ²	変化なし* ³ 。

測定項目：性状、溶出試験、定量法、類縁物質、乾燥減量硬度

*1：主たる分解生成物はアシクロビル/グアニン及び 1512W91/HCL であった。

*2：ポリ塩化ビニリデンフィルムで覆った。

*3：溶出試験は行っていない。

IV. 製剤に関する項目

〈バルトレックス顆粒 50%〉

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験	25℃、 60%RH、 暗所	36 ヶ月	HDPE ボトル*1	6 ヶ月間保存以降、わずかに特異なおい認められた。その他の項目は変化なし。
			0.5g 分包*2	
			2g 分包*2	
加速試験	40℃、 75%RH、 暗所	6 ヶ月	HDPE ボトル*1	3 ヶ月間保存以降、全ての包装形態でわずかに特異なおい認められた。その他の項目は変化なし。
			0.5g 分包*2	
			2g 分包*2	
苛酷試験	温度 50℃、 暗所	3 ヶ月	ガラス瓶、開栓	すべての包装形態で、特異なおい、類縁物質*3 の約 0.3~0.5%の増加が認められた。未包装品（無色ガラス瓶、開栓）で乾燥減量値の約 1.8%の減少が認められた。その他の項目は変化なし。
			HDPE ボトル*1	
			0.5g 分包*2	
			2g 分包*2	
	温度・湿度	25℃、 60%RH、 暗所	6 ヶ月	HDPE ボトル*1、開栓
40℃、 75%RH、 暗所		6 ヶ月	ガラス瓶、開栓	特異なおい認められた。また、類縁物質*3 の約 0.4%の増加、乾燥減量値の約 1.1%の減少が認められた。その他の項目は変化なし。
光	25℃、 白色蛍光ランプ (1000Lux) 近紫外蛍光ランプ (10W/m ²)	120 万 Lux・hr + 200W・h/m ²	ガラス製シャーレ*4	変化なし。

測定項目：性状（外観及びにおい）、確認試験、粒度の試験、溶出試験、含量、類縁物質、乾燥減量

*1：高密度ポリエチレン製

*2：両面アルミ箔（組成：ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、アルミ箔）

*3：主たる分解生成物はアシクロビル/グアニン、1512W91/HCL 及び 692U87/HCL であった。

*4：ポリ塩化ビニリデンフィルムで覆った。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

「XⅢ. 備考 その他の関連資料 「バルトレックス顆粒 50%」 と食品との配合変化」の項参照

7. 溶出性

バルトレックス錠 500

(方法) 日局溶出試験第2法により試験を行う。

(結果) 本品3ロットにつき試験を行った結果、30分間の溶出率はいずれも75%以上であった。

バルトレックス顆粒 50%

(方法) 日局溶出試験第2法により試験を行う。

(結果) 本品3ロットにつき試験を行った結果、45分間の溶出率はいずれも75%以上であった。

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

バルトレックス錠 500

紫外可視吸光度測定法

バルトレックス顆粒 50%

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

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. 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

(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（「臨床成績」の項参照）。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

(1) 用法及び用量

[成人]

（錠 500・顆粒 50%）

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]

（錠 500）

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。

(顆粒 50%)

単純疱疹：

通常、体重 10kg 未満の小児には体重 1kg 当たりバラシクロビルとして 1 回 25mg を 1 日 3 回、体重 10kg 以上の小児には体重 1kg 当たりバラシクロビルとして 1 回 25mg を 1 日 2 回経口投与する。ただし、1 回最高用量は 500mg とする。

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 10kg 未満の小児には体重 1kg 当たりバラシクロビルとして 1 回 25mg を 1 日 3 回、体重 10kg 以上の小児には体重 1kg 当たりバラシクロビルとして 1 回 25mg 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。ただし、1 回最高用量は 500mg とする。

帯状疱疹：

通常、小児には体重 1kg 当たりバラシクロビルとして 1 回 25mg を 1 日 3 回経口投与する。ただし、1 回最高用量は 1000mg とする。

水痘：

通常、小児には体重 1kg 当たりバラシクロビルとして 1 回 25mg を 1 日 3 回経口投与する。ただし、1 回最高用量は 1000mg とする。

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。

(解説)

本剤の小児における単純疱疹、帯状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制については、開発臨床試験を実施せず、本剤の成人臨床試験（本剤及びアシクロビル）の成績及び薬物動態-薬力学解析結果に基づき設定した。体重 10kg 未満の小児に、本剤を「単純疱疹」及び「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」に対する用法・用量で投与した際に予測される AUEC%*は、同じく 10kg 未満の小児にアシクロビル経口製剤を当該適応に対する用法・用量で投与した際の予測値よりもやや低値になると考えられた。そのため、低体重の小児（10kg 未満）においてもアシクロビル経口製剤と同程度以上の臨床効果が得られるように、投与回数を 1 日 3 回と設定した。

なお、「性器ヘルペスの再発抑制」については、疾患の性格上適応となる小児は主に中学生以上と考えられることから、体重 40kg 以上の小児に対する用法・用量のみ設定した。

バルトレックス錠の小児適応については、バルトレックス錠が 500mg 錠のみであり、錠剤は比較的大きく割線もないため年齢の低い小児は服用が困難であると判断し、体重 40kg 以上の小児に対する用法・用量のみを設定した。

*AUEC%：area under effect-time curve %：効力曲線下面積比

バラシクロビル塩酸塩及びアシクロビルの臨床効果と相関する薬物動態-薬力学パラメータ。この値の予測値が大きいほど高い臨床効果が得られると考えられている。

(2) 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 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て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（「臨床成績」の項参照）。
- (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て、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」、「過量投与」及び「薬物動態」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（「薬物動態」の項参照）。
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。

(解説)

- (1) 本剤による性器ヘルペスの再発抑制療法中に再発がみられた際の、投与量に関する注意喚起を記載した。
- (2) 腎障害のある患者では、活性代謝物のアシクロビルによる精神神経系の副作用発現率が腎機能が正常な患者に比べて高いこと、また、高齢者など腎機能が低下している可能性のある患者についても同様の注意が必要であることから、腎機能の低下に応じた投与量、投与間隔の調節の目安を設定した。腎障害を有する小児患者における投与量、投与間隔の調節の目安は確立していない。
- なお、体内の薬物動態には個人差があるため、目安どおり投与量、投与間隔を調節した場合でも精神神経系の副作用が発現する可能性がある。このような副作用が発現した場合は直ちに服用を中止し、主治医又は薬剤師に相談するよう患者に説明することが望ましい。本剤は主に肝初回通過効果によりアシクロビルに加水分解されるが、本剤の加水分解酵素は肝、腎、胃、肺、小腸粘膜などに広く分布している。海外の薬物動態試験において、肝障害者に本剤 1000mg を単回経口投与した際のアシクロビルの薬物動態パラメータは健康成人のそれと大きな違いはなく、本剤は肝障害者においても十分にアシクロビルに代謝されることが確認されている。（「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照）

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

＜成人：単純疱疹、帯状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制、水痘＞＜小児：水痘＞
該当しない（2009年3月以前承認品目）

＜小児：単純疱疹、帯状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制＞（2014年11月用法・用量の追加）
該当しない（臨床試験未実施）

＜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＞（2014年11月効能・効果の追加）

評価資料

Phase	試験番号	試験デザイン	対象	概要 (主要有効性評価項目)	引用文献番号
第Ⅲ相	HS2116100	多施設共同・非対照・非盲検	造血幹細胞移植患者	成人及び小児の造血幹細胞移植患者にバラシクロビルを1日2回、計43日間投与した際の単純ヘルペスウイルス感染症の発症抑制効果及び安全性	3)

(2) 臨床効果

1) 単純疱疹

成人単純疱疹患者を対象とした用量設定試験における有効率（1回500mg1日2回投与群）は90.0%（36/40例）¹⁾、アシクロビル対照二重盲検比較試験（アシクロビル投与群：1回200mg1日5回投与）における有効率は95.9%（141/147例）²⁾であった。

用量設定試験において、本剤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)
131	21 (27)	ALT (GPT) 上昇 (4)、頭痛 (2)、眠気 (2)、白血球減少 [血液] (2)、好酸球増多 (2)、AST (GOT) 上昇 (2)、尿蛋白 (2)

アシクロビル対照二重盲検比較試験において、本剤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)
本剤投与群	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)

1) 新村真人ほか：臨床医薬. 2002;18:1131.

2) 川島 眞ほか：臨床医薬. 2002;18:1155.

V. 治療に関する項目

2) 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

国内において実施された成人及び小児造血幹細胞移植患者を対象とした本剤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）、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³⁾。

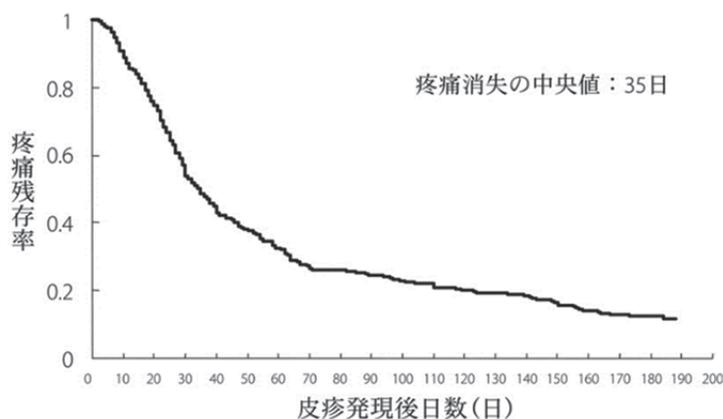
3) 陶山和明ほか：臨床医薬. 2014 ; 30 : 583.

3) 帯状疱疹

成人帯状疱疹患者を対象とした用量設定試験における有効率（1 回 1000mg 1 日 3 回投与群）は 89.1%（49/55 例）⁴⁾、アシクロビル対照二重盲検比較試験（アシクロビル投与群：1 回 800mg 1 日 5 回投与）における有効率は 87.3%（89/102 例）⁵⁾であった。

国内において実施された特定使用成績調査⁶⁾において、成人帯状疱疹患者に本剤を投与（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（帯状疱疹後神経痛、Post Herpetic Neuralgia）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。

注）本剤の承認されている用法・用量は、「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量（1）用法及び用量」の項参照。



用量設定試験において、本剤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)
172	35 (54)	ALT (GPT) 上昇 (9)、AST (GOT) 上昇 (7)、BUN 上昇 (4)、白血球増多 [血液] (3)、食欲不振 (2)、胃痛 (2)、不快感 [胃] (2)、単球減少 (2)、総コレステロール減少 (2)

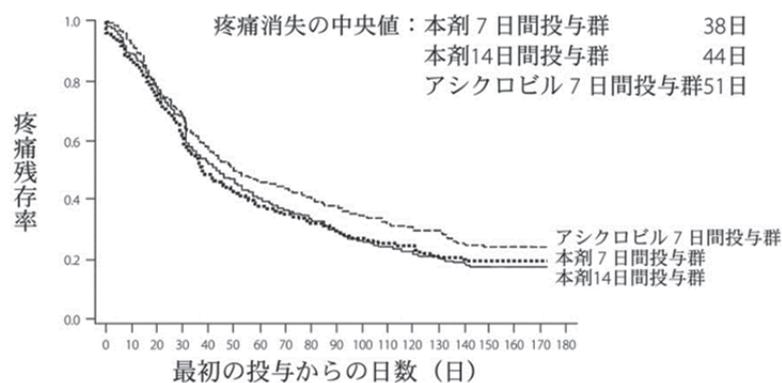
アシクロビル対照二重盲検比較試験において、本剤又はアシクロビルとの関連性が疑われた副作用（臨床検査値異常を含む）の発現状況は以下のとおりである。

安全性解析対象症例数	発現症例数 (件)	主な種類 (件)
本剤投与群	102	26 (39)
アシクロビル投与群	98	22 (32)
		ALT (GPT) 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 (GOT) 上昇 (2)、急性腎不全 (1)
		倦怠感 (2)、腹部膨満感 (2)、ALT (GPT) 上昇 (2)、尿蛋白 (2)、血小板増多 (2)、BUN 上昇 (1)

なお、単純疱疹を対象とした国内臨床試験総症例 397 例中 4 例及び帯状疱疹を対象とした国内臨床試験総症例 345 例中 11 例に腎機能に関する副作用が認められた。このうち、帯状疱疹を対象とした 8 例は非ステロイド性消炎鎮痛剤、降圧剤、抗てんかん剤が併用されていた。よってこれらの薬剤と本剤を併用する場合には、腎機能異常に注意すること。

(外国人における成績)

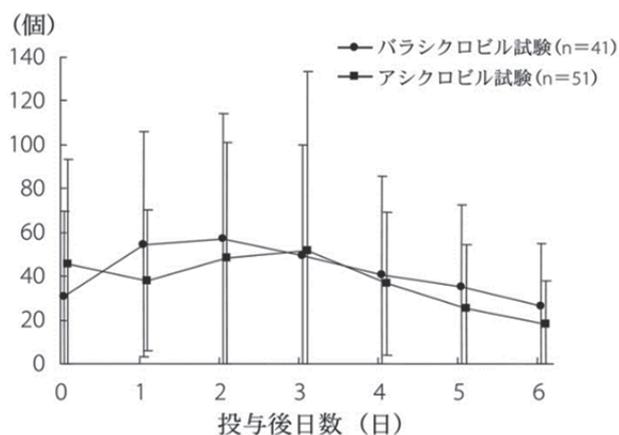
海外において実施された無作為化二重盲検比較試験⁷⁾において、50 歳以上の免疫機能が正常な成人帯状疱疹患者を対象に、本剤 1000mg 1 日 3 回 7 日間投与 (384 例) 又は 14 日間投与 (381 例)、アシクロビル 800mg 1 日 5 回 7 日間投与 (376 例) した 3 群間で帯状疱疹に伴う疼痛の消失推移を比較した。その結果、本剤 7 日間投与群及び 14 日間投与群はアシクロビル投与群に比べ PHN を含む帯状疱疹に伴う疼痛消失までの期間を有意に短縮した ($p=0.001$ 及び $p=0.03$ 、Cox 比例ハザードモデル)。また、疼痛消失までの日数 (中央値) は本剤 7 日間投与群で 38 日、本剤 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、本剤 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 (Cox 比例ハザードモデル)。



- 4) 新村真人ほか：臨床医薬. 1998 ; 14 : 2833.
- 5) 新村真人ほか：臨床医薬. 1998 ; 14 : 2867.
- 6) 村川和重ほか：臨床医薬. 2008 ; 24 : 321.
- 7) Beutner KR, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1995 ; 39 : 1546.

4) 水痘

小児水痘患者を対象とした非対照非盲検試験において、バラシクロビル1回25mg/kg 1日3回、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⁸⁾。なお、本試験の結果とアシクロビル1回20mg/kg 1日4回、5日間投与した試験⁸⁾における前胸部の皮疹数の推移は、それぞれ以下のとおりであった。



バラシクロビル試験

投与後日数	0	1	2	3	4	5	6
n	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
n	51	22	28	38	27	25	19
平均値	45.5	38.1	48.1	51.5	36.7	25.3	18.2

本剤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)

8) 浅野喜造ほか：臨床医薬. 2007 ; 23 : 183.

5) 性器ヘルペスの再発抑制

(外国人における成績)

海外において、成人免疫正常患者を対象として実施された臨床試験及び 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て実施された臨床試験における、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^{9) ~12)}。

		未再発率	再発リスク低下率 (95%信頼区間)	
免疫正常患者	用量設定試験 (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	1 回 500mg、1 日 1 回投与群 (266 例)	40%	71% ^{注1)} (63~78)
		プラセボ投与群 (134 例)	5.4%	
	プラセボ対照二重盲検比較試験 (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	1 回 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	用量設定試験 (48 週間投与)			
	1 年以内に 性器ヘルペスが 再発した患者	1 回 500mg、1 日 2 回投与群 (355 例)	82%	27% ^{注2)} (-6~50)
		アシクロビル 1 回 400mg、1 日 2 回投与群 (349 例)	78%	
	プラセボ対照二重盲検比較試験 (6 ヶ月間投与)			
	年間 4 回以上 性器ヘルペスの 再発を繰り返す患者	1 回 500mg、1 日 2 回投与群 (194 例)	81%	80% ^{注1)} (70~87)
プラセボ投与群 (99 例)		37%		

注 1) プラセボ投与群との比較

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 1 回 1000mg、1 日 1 回投与 (269 例) 又は 1 回 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%、51%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。

V. 治療に関する項目

本剤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った。

		安全性解析対象 症例数	発現症例数 (件)	主な種類 (例数)	
免疫正常患者	用量設定試験（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	本剤 500mg 1日1回投与群	266	88 (178)	頭痛(34)、嘔気(20)、 口内乾燥(7)、下痢 (7)、腹痛(6)
		本剤 1000mg 1日1回投与群	269	96 (173)	頭痛(34)、嘔気(22)、 下痢(12)、腹痛(11)、 消化不良(8)、浮動 性めまい(6)
		本剤 250mg 1日2回投与群	274	87 (173)	頭痛(31)、嘔気(13)、 下痢(9)、無力症(8)、 腹痛(7)
	プラセボ対照二重盲検比較試験（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	本剤 500mg 1日1回投与群	288	66 (112)	頭痛(21)、嘔気(16)、 腹痛(7)、下痢(6)	
HIV感染患者	用量設定試験（48週間投与）				
	1年以内に性器 ヘルペスが再発した患者	本剤 500mg 1日2回投与群	355	94 (191)	嘔気(24)、下痢(22)、 頭痛(19)、発疹(14)、 腹痛(11)、嘔吐(8)
	プラセボ対照二重盲検比較試験（6ヵ月間投与）				
年間4回以上 性器ヘルペスの再発を繰り返す患者	本剤 500mg 1日2回投与群	194	23 (-)	頭痛(9)、下痢(5)、 嘔気(4)	

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「2. 用法及び用量（1）用法及び用量」の項参照。

注) アシクロビル（対照薬）は本邦において成人の性器ヘルペス再発抑制の適応は認められていない。

9) Reitano M, et al. : J Infect Dis. 1998 ; 178 : 603.

10) Patel R, et al. : Genitourin Med. 1997 ; 73 : 105.

11) Conant MA, et al. : Int J STD AIDS. 2002 ; 13 : 12.

12) DeJesus E, et al. : J Infect Dis. 2003 ; 188 : 1009.

6) 性器ヘルペスのセックスパートナーへの感染抑制

（外国人における成績）

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の結果、8ヵ月間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¹³⁾。

本剤との因果関係が疑われた副作用（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（例数）
519	63 (118)	頭痛 (30)、下痢 (11)

13) Corey L, et al. : N Engl J Med. 2004 ; 350 : 11.

(3) 臨床薬理試験

健康成人男子 6 例を対象にバラシクロビル 250、500、1000、2000mg の単回経口投与試験を、健康成人男子 12 例を対象に、バラシクロビル 500mg を 1 日 2 回、6 日間又は 1000mg を 1 日 3 回（1 日目のみ 1 日 2 回）6 日間の反復投与試験を行った。その結果、自覚症状として、500mg 投与群の 1 例に軽度の頭痛が、1000mg 反復投与群の 1 例に下痢、嘔気、腹痛がそれぞれ認められたが、いずれの症状も軽度であり処置なく回復した。また、血圧、脈拍数、体温、心電図及び臨床検査の各項目において異常変動は認められなかった。以上の結果、2000mg 単回投与及び 1 回 1000mg 1 日 3 回反復投与までの投与量では、安全性に特に問題は無いものと考えられた¹⁴⁾。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「2. 用法及び用量 (1) 用法及び用量」の項参照。

14) 東 純一ほか：臨床医薬. 1998 ; 14 : 2683.

(4) 探索的試験

単純疱疹患者 55 例を対象にバラシクロビル 1 回 500mg、1 日 2 回、5～7 日間の経口投与を行った結果、有効率 93.3% (42/45 例)、安全率 91.7% (44/48 例) の成績が得られた¹⁵⁾。

帯状疱疹患者 54 例を対象にバラシクロビル 1 回 1000mg、1 日 3 回、7 日間の経口投与試験を行った結果、有効率 93.8% (45/48 例)、安全率 90.0% (45/50 例) の成績が得られた¹⁶⁾。

小児水痘患者 43 例を対象にバラシクロビル 1 回 25mg/kg、1 日 3 回、5 日間の経口投与を行った結果、皮疹数の平均値は顕著な増加を認めることなく投与開始後 2 日目にピークに達し、それ以降は減少を続ける推移を示した。痂皮化は投与開始日より始まり、痂皮の割合は投与開始後 5 日目には 89.5%であった。皮疹の新生は投与開始後 1 日目より抑えられ、皮疹新生ありの症例の割合は、投与開始後 2 日目に 43.9%、投与開始後 5 日目には 0%となった。発熱は投与開始日には 41.5% (17/41 例) の症例で認められたが、投与開始後 3 日目には 4.9% (2/41 例) とほぼ解熱していた⁸⁾。

8) 浅野喜造ほか：臨床医薬. 2007 ; 23 : 183.

15) 新村真人ほか：臨床医薬. 2002 ; 18 : 1113.

16) 新村真人ほか：臨床医薬. 1998 ; 14 : 2701.

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

単純疱疹患者 152 例を対象にバラシクロビル 1 日 500mg、1000mg 又は 2000mg、5 日間投与の 3 群間二重盲検比較試験を行った結果、有効率においては用量相関性が認められ、安全性においては 3 群間に有意な差は認められなかった (Cochran-Armitage 検定、 χ^2 検定) が、1 日 1000mg 群の有効率 90.0% は臨床的に十分なものであると考えられたため、単純疱疹における用法・用量は 1 回 500mg 1 日 2 回が妥当であると判断された。副作用のうち、自覚症状は 1 日 500mg 群 5 例 (12.2%) 5 件 (眠気 2 件、腹痛、嘔気、頭痛がそれぞれ 1 件)、1 日 1000mg 群 1 例 (2.2%) 1 件 (便秘)、1 日 2000mg 群 2 例 (4.4%) 2 件 (頭痛、痰がそれぞれ 1 件) の計 8 例 (6.1%) 8 件であった。これらの症状はいずれも軽度あるいは中等度であり、重篤な副作用は認められなかった。臨床検査値異常変動については、1 日 500mg 群 2 例 (4.9%) 2 件、1 日 1000mg 群 7 例 (15.6%) 10 件、1 日 2000mg 群 6 例 (13.3%) 7 件の計 15 例 (11.5%) 19 件であった。これらの異常変動は、ほとんどが一過性の変動であり、重篤なものは認められなかった¹⁾。

帯状疱疹患者 183 例を対象にバラシクロビル 1 日 750mg、1500mg 又は 3000mg、7 日間投与の 3 群間二重盲検比較試験を行った結果、3000mg 群が 750mg 群及び 1500mg 群に比し高い有効性を示し、安全性において 3 群間に有意な差は認められなかった (Cochran-Armitage 検定、 χ^2 検定) ことから 1 日 3000mg 投与が帯状疱疹の治療に対して最も妥当であると判断された。副作用発現率は、1 日 750mg 群 10.2% (6/59 例)、1 日 1500mg 群 16.1% (9/56 例)、1 日 3000mg 群 21.1% (12/57 例) であった。そのうち、自覚症状・他覚所見は各群 2 例ずつ認められ、その内訳は 1 日 750mg 群で口角炎、腹痛、嘔気、舌のしびれ、1 日 1500mg 群で下腿浮腫、頭痛、1 日 3000mg 群で食欲不振、めまい、発汗であった。臨床検査値異常変動は、1 日 750mg 群 4 例 6 件、1 日 1500mg 群 7 例 14 件、1 日 3000mg 群 10 例 14 件であり、その内訳は、GPT 上昇

9 件、GOT 上昇 7 件、BUN 上昇 4 件、白血球増多 2 件、単球減少 2 件、総コレステロール減少 2 件、リンパ球増多 1 件、好中球減少 1 件、単球増多 1 件、ヘモグロビン減少 1 件、ヘマトクリット減少 1 件、アルカリホスファターゼ上昇 1 件、血清カリウム上昇 1 件、血清クレアチニン上昇 1 件であった⁴⁾。

(外国人における成績)

海外において、1 年間に 6 回以上の再発が認められた免疫正常な再発性器ヘルペス患者 1479 例を対象に、バラシクロビル 1 回 250mg、500mg 又は 1000mg を 1 日 1 回、1 回 250mg を 1 日 2 回、アシクロビル 1 回 400mg を 1 日 2 回、又はプラセボのいずれかを 52 週間投与する 6 群間二重盲検比較試験を行った結果、各バラシクロビル群ともプラセボ群に比べて性器ヘルペスの再発を有意に抑制した (Cox 比例ハザードモデル)。バラシクロビル 1 日 1 回投与群においては有効性に用量相関性が認められた。プラセボ群と比較したバラシクロビル 1 回 500mg、1 日 1 回投与群の性器ヘルペスの再発リスク低下率は 71% であり、有効性は臨床的に十分なものであると考えられた。副作用発現率は、バラシクロビル 250mg 1 日 1 回投与群 85 例 (32%) 169 件、バラシクロビル 500mg 1 日 1 回投与群 88 例 (33%) 178 件 (主なものは頭痛 (34)、嘔気 (20)、口内乾燥 (7)、下痢 (7)、腹痛 (6))、バラシクロビル 1000mg 1 日 1 回投与群 96 例 (36%) 173 件 (主なものは頭痛 (34)、嘔気 (22)、下痢 (12)、腹痛 (11)、消化不良 (8)、浮動性めまい (6))、バラシクロビル 250mg 1 日 2 回投与群 87 例 (32%) 173 件 (主なものは頭痛 (31)、嘔気 (13)、下痢 (9)、無力症 (8)、腹痛 (7))、アシクロビル 400mg 1 日 2 回投与群 83 例 (31%) 164 件及びプラセボ群 41 例 (31%) 79 件であった。最も頻度が高かったのは、頭痛 (11~14%) で、ついで悪心 (5~8%)、下痢 (2~7%) の順であり、いずれの群でも同様の発現率であった。この他の発現率が 2% 未満の副作用の頻度においても、各群の間に大きな違いは認められなかった⁹⁾。

(外国人における成績)

海外において 1 年以内に再発が認められた HIV 感染症の再発性器ヘルペス患者 1062 例を対象に、バラシクロビル 1 回 500mg を 1 日 2 回、1 回 1000mg を 1 日 1 回、又はアシクロビル 1 回 400mg を 1 日 2 回のいずれかを 48 週間投与する 3 群間二重盲検比較試験を行った結果、アシクロビル群と比較したバラシクロビル 1 回 500mg、1 日 2 回投与群の性器ヘルペスの再発リスク低下率は 27% であった。またバラシクロビル 1 回 500mg、1 日 2 回投与群は、1 回 1000mg、1 日 1 回投与群と比較して有意に高い再発抑制効果を示した (Cox 比例ハザードモデル)。副作用 (臨床検査値異常変動を含む) はバラシクロビル 500mg 1 日 2 回投与群で安全性解析対象 355 例中 94 例 191 件 (主なものは嘔気 24 例、下痢 22 例、頭痛 19 例、発疹 14 例、腹痛 11 例、嘔吐 8 例) に、バラシクロビル 1000mg 1 日 1 回投与群で安全性解析対象 358 例中 105 例 214 件 (主なものは嘔気 25 例、下痢 23 例、頭痛 19 例、発疹 14 例、腹痛 10 例、嘔吐 9 例、無力症 6 例) に認められた。アシクロビル群では安全性解析対象 349 例中 86 例 179 件 (主なものは頭痛 25 例、嘔気 19 例、下痢 13 例、発疹 8 例、腹痛 6 例) に認められた¹¹⁾。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「2. 用法及び用量 (1) 用法及び用量」の項参照。

注) アシクロビルは本邦において成人の性器ヘルペス再発抑制の適応は認められていない。

1) 新村真人ほか：臨床医薬。2002；18：1131。

4) 新村真人ほか：臨床医薬。1998；14：2833。

9) Reitano M, et al. : J Infect Dis. 1998；178：603。

11) Conant MA, et al. : Int J STD AIDS. 2002；13：12。

2) 比較試験

単純疱疹患者 300 例を対象に、アシクロビル錠を対照薬とする多施設二重盲検比較試験を行った。バラシクロビル 1 回 500mg、1 日 2 回又はアシクロビル 1 回 200mg、1 日 5 回を 5 日間投与した結果、有効性においてバラシクロビルの非劣性が検証されるとともに有意差が認められた (Fisher 法)。副作用 (自覚症状及び臨床検査値異常変動) はバラシクロビル群で 149 例中 33 例 55 件 (主なものは眠気 7 件、頭痛 6 件、白血球増多 [尿中] 5 件、血小板増多 (症)、軟便が各 3 件)、アシクロビル群で 148 例中 39 例 50 件 (主なものは白血球増多 [尿中] 4 件、下痢、不快感 [胃]、嘔気、カリウム上昇 [血清]、頭痛が各 3 件) に認められた。これらの症状はいずれも軽度又は中等度で、無処置又は対症療法により消失・軽快した。また、副作用の発現により投与を中止した症例は、軽度の動悸が発現したバラシクロビル群の 1 例のみであった²⁾。

帯状疱疹患者 202 例を対象に、アシクロビル錠を対照薬とする多施設二重盲検比較試験を行った。バラシクロビル 1 回 1000mg、1 日 3 回又はアシクロビル 1 回 800mg、1 日 5 回を 7 日間投与した結果、有効性において両群に有意差は認められなかった (U 検定、 χ^2 検定、Fisher 法)。副作用のうち、自覚症状及び他覚症状はバラシクロビル群で 102 例中 10 例 16 件 (腹痛 5 件、下痢 2 件、倦怠感 2 件、めまい、嘔吐、食欲不振、便秘、口渇、心悸亢進、急性腎不全が各 1 件)、アシクロビル群で 98 例中 12 例 18 件 (腹痛 4 件、腹部膨満 2 件、倦怠感 2 件、紅斑性発疹、蕁麻疹、不眠、嘔気、下痢、胃もたれ感、便秘、口唇腫脹、口渇、頭痛が各 1 件) に認められた。このうち重篤なものはバラシクロビル群 2 例に 5 件認められ、内容は嘔吐、めまい、下痢、倦怠感及び急性腎不全であった。これらの症状は投与中止等の処置により消失した。また、臨床検査値の異常変動はバラシクロビル群で 102 例中 18 例 23 件、ALT 上昇 5 件、BUN 上昇 3 件、血清クレアチニン上昇 3 件、AST 上昇 2 件、尿糖 2 件など、アシクロビル群で 98 例中 11 例 14 件、血小板増加 2 件、ALT 上昇 2 件、尿蛋白 2 件などに認められた⁵⁾。

(外国人における成績)

海外において、1 年間に 8 回以上の再発が認められた免疫正常な再発型性器ヘルペス患者 382 例を対象に、バラシクロビル 1 回 500mg を 1 日 1 回、又はプラセボを 16 週間投与するプラセボ対照二重盲検比較試験を行った結果、バラシクロビル 1 回 500mg、1 日 1 回投与群はプラセボ群に比べて性器ヘルペスの再発を有意に抑制した (Cox 比例ハザードモデル)。プラセボ群と比較したバラシクロビル 1 回 500mg、1 日 1 回投与群の性器ヘルペスの再発リスク低下率は 85% であった。副作用 (臨床検査値異常変動を含む) はバラシクロビル群で安全性解析対象 288 例中 66 例 112 件 (主なものは頭痛 21 例、嘔気 16 例、腹痛 7 例、下痢 6 例) に認められた。プラセボ群では安全性解析対象 94 例中 14 例 24 件 (主なものは嘔気 8 例、頭痛 6 例、腹痛 2 例、嘔吐 2 例) に認められた¹⁰⁾。

(外国人における成績)

海外において、1 年間に 4 回以上の再発が認められた HIV 感染症の再発型性器ヘルペス患者 293 例を対象に、バラシクロビル 1 回 500mg を 1 日 2 回、又はプラセボを 6 ヶ月間投与するプラセボ対照二重盲検比較試験を行った結果、バラシクロビル 1 回 500mg、1 日 2 回投与群はプラセボ群に比べて性器ヘルペスの再発を有意に抑制した (Cox 比例ハザードモデル)。プラセボ群と比較したバラシクロビル 1 回 500mg、1 日 2 回投与群の性器ヘルペスの再発リスク低下率は 80% であった。副作用 (臨床検査値異常変動を含む) はバラシクロビル群で安全性解析対象 194 例中 23 例 (主なものは頭痛 9 例、下痢 5 例、嘔気 4 例) に認められた。プラセボ群では安全性解析対象 99 例中 15 例 (主なものは嘔気 5 例、頭痛 3 例、下痢 2 例、嘔吐 2 例) に認められた¹²⁾。

2) 川島 眞ほか：臨床医薬。2002；18：1155。

5) 新村真人ほか：臨床医薬。1998；14：2867。

10) Patel R, et al. : Genitourin Med. 1997；73：105。

12) DeJesus E, et al. : J Infect Dis. 2003；188：1009。

V. 治療に関する項目

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

HIV 感染患者における性器ヘルペスの再発抑制の成績については「(2) 臨床効果」、「(5) 検証的試験
1) 無作為化並行用量反応試験、2) 比較試験」の項参照。

(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）

「I. 概要に関する項目 1. 開発の経緯 (2) 承認から再審査に至るまでの経緯」の項参照

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、ビダラビン、ファムシクロビル

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{17) ~22)}

バラシクロビルはアシクロビルのプロドラッグであり、投与後、速やかに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 1 型 (HSV-1)、同 2 型 (HSV-2)、水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) 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 (TK) 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 は正常基質であるデオキシグアノシン三リン酸 (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 TK 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

1) 抗ウイルス作用

a) *in vitro*^{17), 23) ~33)}

バラシクロビルの活性代謝物であるアシクロビルは、HSV-1、HSV-2、VZV の増殖を抑制し、IC₅₀ はそれぞれ 0.01~1.25µg/mL、0.01~3.20µg/mL 及び 0.17~7.76µg/mL であった。

アシクロビルの抗ウイルス作用

ウイルス	IC ₅₀ (平均値) [µg/mL]	ウイルス株	宿主細胞	測定法
HSV-1	0.05~0.32 (0.13) ²³⁾	臨床分離株	Vero	プラーク減少法
	0.07~0.30 (0.16) ²⁴⁾		HEF	マイクロタイター法
	0.02~0.09 (0.05) ²⁵⁾		Vero	プラーク減少法
	0.01~0.07 (0.02) ²⁶⁾			定量的ニュートラル・レッド摂取法
	0.08~1.25 (0.44) ²⁶⁾			プラーク減少法
	0.01~0.08 (0.03) ²⁷⁾			定量的ニュートラル・レッド摂取法
	0.02~0.70 (0.17) ²⁸⁾			
0.07~0.12 (0.09) ²⁹⁾				
HSV-2	0.17~0.70 (0.44) ²³⁾	臨床分離株	Vero	プラーク減少法
	0.01~0.02 (0.02) ²⁶⁾			定量的ニュートラル・レッド摂取法
	0.24~0.63 (0.41) ²⁶⁾			プラーク減少法
	0.04~0.70 (0.23) ³⁰⁾			定量的ニュートラル・レッド摂取法
	0.10~0.68 (0.36) ²⁷⁾			プラーク減少法
	0.01~3.20 (0.46) ²⁸⁾			定量的ニュートラル・レッド摂取法
0.04~0.56 (0.17) ²⁹⁾				
VZV	0.28~0.56 (0.45) ¹⁷⁾	Batson, Benj, CaQu, Diaz, Ellen	WI-38	プラーク減少法
	0.34~1.13 (0.84) ²⁷⁾	臨床分離株	HEF	マイクロタイター法
	3.44~7.76 (7.09) ²⁴⁾			プラーク減少法
	0.45~1.62 (0.95) ³¹⁾			
	0.17~1.78 (0.50) ³²⁾	Batson, CaQu, K9, 臨床分離株		
0.61~1.58 (1.15) ³³⁾	臨床分離株			

VI. 薬効薬理に関する項目

b) *in vivo*

マウスの鼻面に HSV-1 を接種し、24 時間後からバラシクロビル濃度 1mg/mL とした飲水を 4 日間自由摂取*させた結果、対照群に比し病巣スコアは低く、病巣悪化を抑制した。

*マウスの飲水量を 3mL/日/匹と推定すると、1 日投与量は約 150mg/kg/日と計算される。

サル気道にサル水痘ウイルス (SVV) を接種し、48 時間後からバラシクロビル 200 及び 400mg/kg/日を 1 日 3 回 10 日間経口投与した結果、皮疹の発現が抑制され、血中ウイルス価が減少した。

サル水痘ウイルス感染サルの血中ウイルス価

	No.	投与量 ^{注)} (mg/kg/日)	投与経路	投与開始後日数				
				1	3	5	7	9
対 照 群	1	—	p.o.	1	87	724	>1000	死亡
	2			13	121	46	1	1
	3			15	762	>1000	死亡	—
バラシクロビル群	1	400	p.o.	0	0	0	0	0
	2			0	1	0	0	0
	3			0	2	16	0	0
	1	200	p.o.	0	57	454	5	2
	2			0	82	47	0	0
	3			1	139	359	1	0

血中ウイルス価はプラーク形成単位 (PFU) により示した。 注) 1 日 3 回に分割投与

2) 薬剤耐性³⁴⁾

HSV 及び VZV のアシクロビルに対する耐性は、ウイルス性 TK 又は DNA ポリメラーゼの質的又は量的変化によるものと考えられる。アシクロビルに対する感受性が低下した VZV の臨床分離株がエイズ患者から検出されている。これらの症例で分離されたのは TK 欠損株である。

HSV 及び VZV のアシクロビルに対する耐性は、同じ機序によっておこる。免疫機能低下患者から分離されたアシクロビル耐性株の大部分が TK 欠損株であるが、ウイルス性 TK 変異株 (TK の一部欠損及び TK の変異) 及び DNA ポリメラーゼ変異株も分離されている。TK 欠損株は、免疫機能の低下した患者において重篤な疾患を引き起こすことがある。バラシクロビルによる治療に対する反応が低い患者では、バラシクロビルに対する (つまりアシクロビルに対する) 耐性の可能性を考慮すべきである。

(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¹⁴⁾

500mg 単回投与時 : 約 1.5 時間

1000mg 単回投与時 : 約 2.2 時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

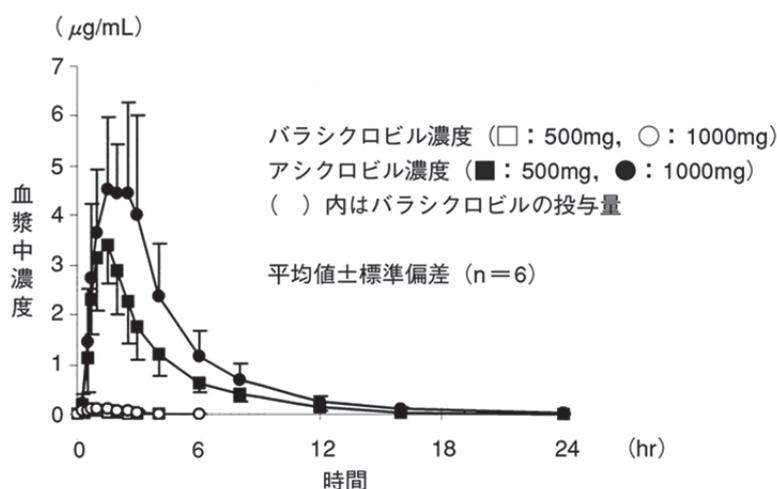
1) 健康成人における薬物動態

a) 単回投与

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。プロドラッグ化により経口吸収性が改善され、アシクロビル経口製剤より高い AUC が得られる。

健康成人男子 6 例にバラシクロビル 500mg 及び 1000mg を空腹時に単回経口投与した場合、その活性代謝物のアシクロビルに速やかに代謝され、血漿中アシクロビル濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁴⁾。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量 (1) 用法及び用量」の項参照。



健康成人に 500mg 又は 1000mg を単回経口投与した時の血漿中濃度

健康成人に 500mg 又は 1000mg を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

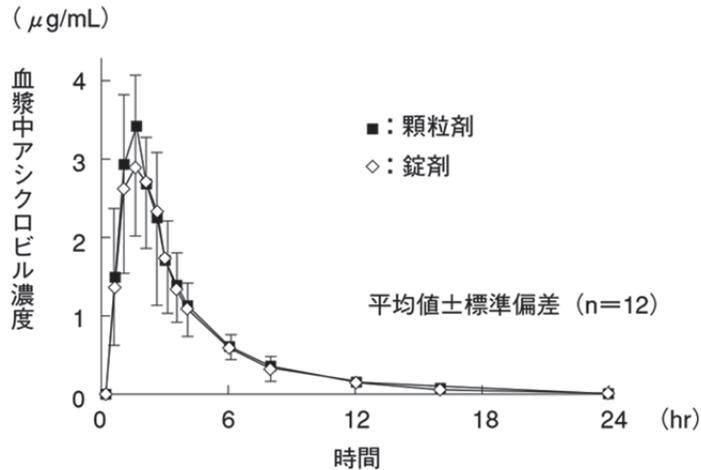
投与量 (mg)	例数	バラシクロビル		アシクロビル					
		C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (µg·hr/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	CL _R (mL/min)
500	6	0.09±0.03	0.75±0.27	3.66±0.83	1.50±0.63	2.96±0.41	12.70±2.75	12.74±2.77	235±24
1000	6	0.16±0.03	1.79±0.90	5.84±1.08	2.17±0.61	3.55±0.27	22.07±5.71	22.26±5.73	232±26

平均値±標準偏差、CL_R: 24 時間尿中 ACV 排泄量/AUC₀₋₂₄

VII. 薬物動態に関する項目

また、健康成人男子 12 例にバラシクロビル 500mg (顆粒剤 1g 又は錠剤 1 錠) 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の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、両製剤は生物学的に同等であった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量 (1) 用法及び用量」の項参照。



健康成人に 500mg を単回経口投与した時の血漿中濃度

健康成人に 500mg を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

投与量	投与製剤	例数	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
500mg	顆粒剤 1g	12	3.66 ± 0.73	1.63 ± 0.38	12.62 ± 2.04	3.08 ± 0.53
	錠剤 1 錠	12	3.70 ± 1.01	1.63 ± 0.43	11.98 ± 2.51	3.27 ± 0.71

平均値±標準偏差

b) 反復投与¹⁴⁾

健康成人男子 6 例にバラシクロビル 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 (1 日目は 2 回、6 日目は 1 回) 反復経口投与した。血漿中バラシクロビル濃度は数回の投与で定常状態に達し、初回及び最終投与後ともに、500mg 投与群では 3 時間後、1000mg 投与群では 6 時間後には検出限界以下となった。また、アシクロビルの薬物動態パラメータは初回と最終投与後で変化は認められず、トラフ濃度の平均はそれぞれ 0.22~0.29µg/mL 及び 0.94~1.18µg/mL であり蓄積性は認められなかった。

健康成人に反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

投与量	測定日	例数	バラシクロビル		アシクロビル			
			C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC (µg·hr/mL)
500mg 1 日 2 回 6 日間	第 1 日	6	0.09 ± 0.02	0.79 ± 0.25	3.92 ± 0.55	1.50 ± 0.32	3.19 ± 0.12	13.95 ± 2.14 ^{a)}
	第 6 日		0.09 ± 0.02	0.92 ± 0.34	3.64 ± 0.56	1.42 ± 0.20	3.20 ± 0.35	12.87 ± 2.25 ^{b)}
1000mg 1 日 3 回 6 日間	第 1 日	6	0.19 ± 0.08	1.50 ± 0.84	5.33 ± 1.00	2.33 ± 0.52	2.81 ± 0.14	19.61 ± 4.81 ^{a)}
	第 6 日		0.16 ± 0.05	1.42 ± 0.86	4.90 ± 0.61	2.08 ± 0.74	2.90 ± 0.15	18.03 ± 3.83 ^{c)}

平均値±標準偏差、^{a)}AUC_{0-∞}、^{b)}AUC₀₋₁₂、^{c)}AUC₀₋₈

2) 高齢者における薬物動態

(外国人における成績)^{35), 36)}

高齢者（正常血圧）11例（65～83歳、Ccr 平均 55mL/min）にバラシクロビル 500mg を、同 9例（67～82歳、Ccr 平均約 56mL/min）にバラシクロビル 1000mg をそれぞれ 1日 3回 8日間（1日目は 2回、8日目は 1回）反復経口投与した場合、血漿中バラシクロビル濃度は初回及び最終投与後ともに、500mg 投与群では 3時間以内、1000mg 投与群では 4時間以内に検出限界以下となった。

高齢者においても健康成人と同様バラシクロビルは速やかにアシクロビルに変換されることが示唆された。また、高齢者では同用量を投与した健康成人に比べ血漿中アシクロビルの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 15～20% 及び 30～50% 増加した。この変化は高齢者での加齢に伴う腎機能低下によると考えられた。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量 (1) 用法及び用量」の項参照。

高齢者に反復経口投与した時のアシクロビルの薬物動態パラメータ

被験者	投与量 (mg)	例数	測定日	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
高齢者 ^a	500	8	1日目	4.1±0.6	1.4±0.5	2.9±0.4	14.7±2.3
			8日目	4.3±0.8	1.2±0.4	3.3±0.4	14.8±2.5
	1000	9	1日目	5.7±1.8	1.7±0.6	3.1±0.5	24.8±5.5
			8日目	6.0±2.0	2.1±0.8	3.7±0.5	24.6±5.5
健康成人 ^b	1000	8	1日目	4.8±1.5	1.9±0.6	2.5±0.3	18.3±2.9
			11日目	5.0±0.6	1.6±0.3	3.1±0.6	15.7±2.3

平均値±標準偏差

a : 1日 3回 8日間反復投与（投与初日は 2回、最終日は 1回投与）

b : 1日 4回 11日間反復投与（投与初日は 3回、最終日は 1回投与）

3) 腎機能障害者における薬物動態³⁷⁾

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 を空腹時に単回経口投与した場合のアシクロビルの薬物動態パラメータを、アシクロビルの代謝に関連する二型アルデヒド脱水素酵素（ALDH2）の遺伝子タイプ別に以下に示す。

アシクロビルの血漿中半減期は健康成人と比較して延長し、 $AUC_{0-\infty}$ は増加した。ALDH2 遺伝子タイプ別にみると、アシクロビルの血漿中半減期は ALDH2 遺伝子タイプと有意に関連（線形モデル： $p=0.0048$ ）し、Wild type、Hetero type、Homo type の順に延長した。アシクロビルの $AUC_{0-\infty}$ は $t_{1/2}$ の延長に伴って増加した。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。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量 (1) 用法及び用量、(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照。

透析患者におけるアシクロビルの薬物動態パラメータ

因子	ALDH2 Wild	ALDH2 Hetero	ALDH2 Homo	Total
	N=6	N=6	N=6	N=18
$t_{1/2}$ (hr)	18.1±4.1	21.9±3.2	26.7±4.0	22.2±5.0
T_{max} (hr) *	2.00 (2.00-3.00)	3.00 (2.00-4.00)	2.00 (1.00-3.00)	2.00 (1.00-4.00)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	10.96±5.52	9.80±4.66	11.05±2.70	10.60±4.22
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	197.62±93.49	270.43±146.94	280.23±48.22	249.43±105.09
AUC_{0-12} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	71.55±26.27	81.13±40.61	81.23±16.54	77.97±28.11

平均値±標準偏差、* : 中央値（範囲）

VII. 薬物動態に関する項目

4) 肝機能障害者における薬物動態

(外国人における成績)

健康成人及び肝機能障害者にバラシクロビル 1000mg を単回経口投与した場合、アシクロビルの薬物動態パラメータに大きな違いは認められず、バラシクロビルは肝機能障害者においても十分にアシクロビルへ加水分解された。この結果から、肝障害のある患者における用量調節は必要ないと考えられる。

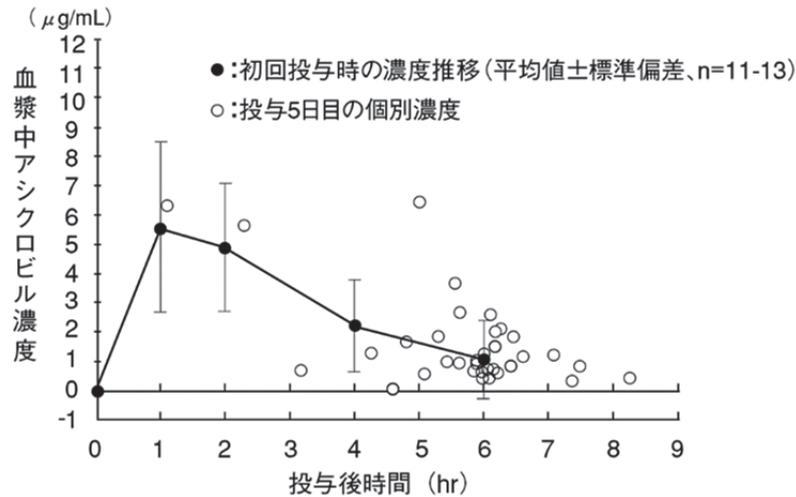
肝機能障害者及び健康成人におけるアシクロビルの薬物動態パラメータ

被験者	例数	C _{max} (µg/mL)	T _{max} [†] (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	CL/F (mL/min)
健康成人	12	4.79±1.24	1.50 (0.50-2.50)	2.95±0.36	17.40± 4.34	703±175
肝機能障害 (中度)	12	7.75±2.45*	1.01 (0.75-2.50)	2.93±0.39	23.41± 5.53*	518±117
(重度・腹水なし)	8	5.21±1.32	1.50 (0.75-3.05)	2.70±0.40	22.31±11.56	628±254
(重度・腹水あり)	4	4.23±2.21	1.50 (1.00-2.00)	2.92±0.30	19.42± 6.99	683±336

平均値±標準偏差、[†]中央値、*健康成人に対して有意差有り (p<0.05、分散分析)

5) 小児における薬物動態⁸⁾

小児水痘患者 (1~9 歳) にバラシクロビル 25mg/kg 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濃度推移及び薬物動態パラメータ、ならびに投与 5 日目の血漿中アシクロビル濃度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。また、血漿中バラシクロビル濃度については、初回投与後の平均値は投与 1 時間後に 0.24µg/mL (n=13) となり、投与 6 時間後には定量下限 (0.01µg/mL) 未満 (n=11) であった。



小児水痘患者に 25mg/kg 1 日 3 回、5 日間反復経口投与した時の血漿中濃度

小児水痘患者に 25mg/kg 1 日 3 回、5 日間反復経口投与した時の初回投与時のアシクロビルの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	年齢 (歳)	例数	初回投与時の薬物動態パラメータ			
			C _{max} (µg/mL)	T _{max} [†] (hr)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
25	1~9	11*	6.21±2.46	1.03 (1.00-4.08)	16.90±6.99	1.34±0.29

平均値±標準偏差、[†]中央値 (最小値-最大値)、*AUC_{0-∞}及び t_{1/2}については、9 例。

(4) 中毒域³⁴⁾

〈参考〉

尿中のアシクロビル濃度が溶解度 (2.5mg/mL) を超えた場合、尿細管中にアシクロビルが析出することがある。

(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

食事の影響

(外国人における成績)³⁸⁾

食事により血漿中の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。

(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³⁹⁾

(外国人における成績)

健康成人男女 12 例にクロスオーバー法にてバラシクロビル 1000mg を単回経口投与及びアシクロビル 350mg を 1 時間点滴静注し、アシクロビルの $AUC_{0-\infty}$ の比から算出した本剤経口投与時のバイオアベイラビリティは 54.2%であった。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス¹⁴⁾

バラシクロビル 500mg 又は 1000mg の単回投与時、活性代謝物であるアシクロビルの腎クリアランスは、それぞれ 235mL/min 及び 232mL/min であった。

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率^{40), 41)}

〈in vitro〉 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

吸収部位³⁴⁾：消化管

吸収率：該当資料なし

〈参考〉

吸収率（ラット）

ラットに¹⁴C-バラシクロビルを25mg/kg経口投与及び静脈内投与した時の尿中排泄率の比から算出した吸収率は約69%であった。

吸収過程における相互作用（*in situ*での成績）⁴²⁾

バラシクロビルの吸収過程にはペプチドトランスポーター（PEPT1）の関与が示唆されている。

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とき、バラシクロビルの小腸透過係数はPEPT1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（ $p < 0.004$ 、ANOVA）。

ヒトにこれらの薬剤の臨床用量を併用投与した時の相互作用は不明である。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

（外国人における成績）⁴³⁾

本剤の活性代謝物であるアシクロビルは、血液－脳関門を通過する。

(2) 血液－胎盤関門通過性

（外国人における成績）⁴⁴⁾

本剤の活性代謝物であるアシクロビルは、胎児への移行性が認められている。

(3) 乳汁への移行性

（外国人における成績）⁴⁵⁾

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。

(4) 髄液への移行性

（外国人における成績）⁴³⁾

（本剤の活性代謝物であるアシクロビルの成績）

成人にアシクロビル10mg/kgを静注投与した時、髄液中濃度は血漿中濃度の約1/2であった。

(5) その他の組織への移行性

〈参考〉

その他の組織への移行性（ラット）⁴⁶⁾

ラットに¹⁴C-バラシクロビル25mg/kgを経口投与した場合、各組織に速やかに分布し、消化管、腎臓、肝臓に高い分布が認められた。投与後40分に最高濃度を示した後、120時間でほとんどの組織から消失し、特定の臓器、組織への貯留は認められなかった。

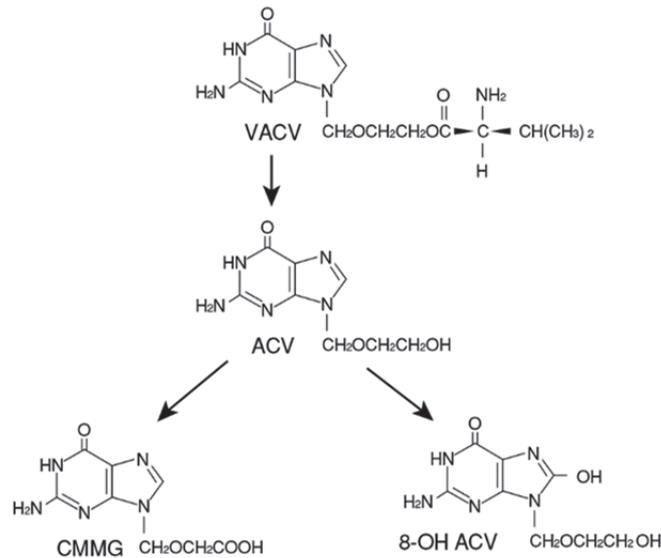
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(外国人における成績)

主に肝初回通過効果により加水分解され、L-バリンとアシクロビルに変換される。

健康成人 4 例に ^{14}C -バラシクロビル 1000mg を単回経口投与した時の、投与後 8 時間までの尿中代謝物は、未変化体 0.4%、アシクロビル 84.4%、9-カルボキシメトキシメチルグアニン (CMMG) 13.8%、8-OH ACV 1.5%であった。



バラシクロビルの代謝経路

(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³⁴⁾

初回通過効果を受ける。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

活性代謝物であるアシクロビルの HSV-1、HSV-2 及び VZV に対する、*in vitro* における IC_{50} は、それぞれ 0.01~1.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.01~3.20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 0.17~7.76 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった^{17), 24), 26), 28), 32)}。

アシクロビルの代謝物 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。

HSV-2、VZV に対する活性については該当資料なし。

(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¹⁴⁾

(1) 排泄部位及び経路

主排泄経路は尿中で、排泄機構として糸球体濾過及び尿細管分泌の両方の関与が認められている。

(2) 排泄率

健康成人男子 6 例にバラシクロビル 500mg 及び 1000mg を単回経口投与した時の 24 時間尿中排泄率は、未変化体がいずれも 0.4%、アシクロビルがそれぞれ 50.8%及び 43.1%、CMMG がそれぞれ 5.9%及び 5.0%であった。

(3) 排泄速度

「(2) 排泄率」の項参照

7. トランスポーターに関する情報

バラシクロビルの吸収過程にはペプチドトランスポーター (PEPT1) の関与が示唆されている⁴²⁾。「3. 吸収」の項参照

In vitro において、本剤の活性代謝物であるアシクロビルは、OAT1 又は OAT2、MATE1 及び MATE2-K の基質であった^{47) ~50)}。

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

(外国人における成績)⁵¹⁾

バラシクロビルについては該当資料なし。

主代謝物であるアシクロビルを点滴静注した時の、腹膜透析による平均除去率は約 12%であった。

(2) 血液透析

4 時間の透析により、血漿中のアシクロビルの約 70%が除去される³⁷⁾。

(3) 直接血液灌流

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

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

（解説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項として設定した。本剤の成分に対して過敏症の既往のある患者では、本剤の投与によりさらに重篤な過敏症状が発現するおそれがある。また、本剤は体内においてアシクロビルに代謝されるため、アシクロビルに対して過敏症の既往のある患者においても同様のおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照

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」の項参照

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」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」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」、「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照）〕

（解説）

- (1) 本剤の活性代謝物であるアシクロビルは腎から排泄されるため、腎障害のある患者では血中濃度が高くなる可能性がある。また、本剤の血中濃度の上昇により意識障害等の精神神経系の副作用があらわれやすくなることがある。透析患者を対象とした薬物動態試験において、アシクロビルの血漿中半減期の延長、 C_{max} 及び AUC の増加が認められている。したがって、腎障害患者に本剤を投与する際には、必要に応じて投与量、投与間隔を調節し、患者の状態を観察し慎重に投与する（「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照）。
- (2) 「9. 高齢者への投与」の項（解説）参照
高齢者などの腎機能が低下した患者においては、本剤の血中濃度の上昇により意識障害等の精神神経系の副作用等があらわれやすくなることがあるので、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。また、本剤の投与中は適切な水分補給を行うこと。

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）」及び「薬物動態」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⁵²⁾。
- (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（「臨床成績」の項参照）。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に注意すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。

（解説）

- (2) 一般に、抗ウイルス剤はウイルスのDNA増殖を阻害する作用により効果を発揮するため、ウイルスの増殖が盛んな感染初期に投与を開始すると効果がより期待できる。帯状疱疹では皮疹出現後1週間までは紅斑、水疱の新生、皮疹部の拡大がみられるが、抗ウイルス剤はウイルスが盛んに増殖している早い時期、すなわち、紅斑期や水疱期に使用すべきであるといわれている⁵³⁾。また、水痘では米国小児科学会のガイドライン（Red book）⁵²⁾において、皮疹出現後24時間以内にアシクロビルの投与を開始することが推奨されている。本剤もウイルスの増殖を阻害するという作用機序から、発病初期に投与を開始すること。
- (3) 単純疱疹を対象とした国内臨床試験において、5日間投与で有効性が示されている。ただし、初発型性器ヘルペスを対象とした国内臨床試験では、10日間までの投与で有効性が示されている。これらの期間に改善が認められない場合は、本剤の投与を続けても症状が重篤化又は遷延化するおそれがある

- ので、他の治療に切り替える方が良いと考えられるため設定した。
- (4) 成人の水痘患者を対象とした海外臨床試験において7日間投与で、またアシクロビルを用いた臨床試験に関する文献報告^{54)~57)}においても5~7日間投与で有効性が示されている。また小児の水痘患者を対象とした国内臨床試験において、5日間投与で有効性が示されている。これらの期間に改善が認められない場合は、本剤の投与を続けても症状が重篤化又は遷延化するおそれがあるので、他の治療に切り替えるほうがよいと考えられるため設定した。
 - (5) 帯状疱疹を対象とした国内臨床試験において、7日間投与で有効性が示されている。この期間に改善が認められない場合は、本剤の投与を続けても症状が重篤化又は遷延化するおそれがあるので、他の治療に切り替える方が良いと考えられるため設定した。
 - (6) 米国疾病対策予防センター（Centers for Disease Control and Prevention: CDC）の性感染症治療ガイドライン⁵⁸⁾の記載を参考に、本剤による性器ヘルペスの再発抑制療法の対象となる患者の再発回数を目安について記載した。これは不要な再発抑制療法の実施を避けるために設けた「目安」であり、6回以上再発患者に必ずしも限定するものではない。また、本剤を1年間投与した後は、投与継続の必要性について検討すること。
 - (7) 腎障害患者、腎機能が低下している患者、及び高齢者には、以下の点を考慮して投与すること。
 - 1) アシクロビルは主として腎臓から排泄されるため、これらの患者では、アシクロビルの血中濃度が持続する可能性がある。したがって、投与の際には投与量、投与間隔を調整すること。
 - 2) これらの患者に投与した場合、精神神経系の副作用が発現する危険性が高いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
 - 3) 投与中には適切な水分補給を行うよう、患者に指導すること。
 - 4) 精神神経系の副作用が発現した場合には、投与を中止し、直ちに医師に相談するよう患者に指導すること。
 - 5) 上記のとおり、投与量、投与間隔を調節し投与しても、精神神経系の副作用が発現することがある。このような場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 6) 血液透析によりアシクロビルを除去することができるので、精神神経症状等の副作用が見られた場合には、処置の1つとして血液透析を考慮すること。添付文書に記載しているとおり、バルトレックスは血液透析を4時間実施した場合に、血漿中のアシクロビルの約70%が除去できる。
 - (8) 本剤の活性代謝物であるアシクロビルを急速に高用量で静脈内投与したところ、腎障害の発現が報告されている⁵⁹⁾。アシクロビルによる腎障害は、腎尿細管におけるアシクロビルの濃度が溶解度を越えたとき、アシクロビルが結晶化することによって起こると考えられている⁶⁰⁾。また、これは一過性であり、水分を十分に摂取することによって避けることができる⁶¹⁾。
脱水による尿量の減少がアシクロビルによる腎障害のリスクファクターとなるので⁶²⁾、脱水症状を起こしやすいと考えられる患者（意識障害のある患者、高熱や下痢が発現している患者、高齢者、水痘患者など）には、本剤投与中には適切な水分摂取を行うよう注意すること。
 - (9) 水痘に関する国内臨床試験では、免疫機能の低下を伴わない小児水痘患者を対象としており、悪性腫瘍、自己免疫性疾患などの免疫機能の低下した患者に対する使用経験はない。
これらの患者に対しては免疫機能の低下した患者に発症した水痘に対する適応を有するアシクロビルの注射剤による治療を考慮すること。
 - (11) 本剤投与後に、意識障害等の発現によって事故に至るおそれがあるので、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。また、腎障害のある患者や高齢者といった腎機能が低下した患者においては、本剤の血中濃度の上昇により意識障害等の精神神経系の副作用等があらわれやすくなることがあるので、特に注意するよう患者に十分に説明するとともに、患者の状態を観察し、状態によっては危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

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 ⁶³⁾ 。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（「薬物動態」の項参照）。

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。

（解説）

海外における薬物動態試験でプロベネシド及びシメチジンを併用した場合、活性代謝物のアシクロビルのAUC及びC_{max}が上昇するとの報告⁶³⁾がある。

バラシクロビルの活性代謝物であるアシクロビルは、*in vitro*において、OAT1⁴⁷⁾又はOAT2⁴⁸⁾、MATE1及びMATE2-K⁴⁹⁾、⁵⁰⁾の基質であるとの報告がある。

*In vitro*において、プロベネシドは、OAT1⁴⁷⁾、⁶⁴⁾、MATE1⁶⁵⁾を阻害することが報告されており、これにより活性代謝物のアシクロビルの腎排泄が抑制されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ⁶³⁾ 。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（「薬物動態」の項参照）。

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。

（解説）

海外における薬物動態試験でプロベネシド及びシメチジンを併用した場合、活性代謝物のアシクロビルのAUC及びC_{max}が上昇するとの報告⁶³⁾がある。

バラシクロビルの活性代謝物であるアシクロビルは、*in vitro*において、OAT1⁴⁷⁾又はOAT2⁴⁸⁾、MATE1及びMATE2-K⁴⁹⁾、⁵⁰⁾の基質であるとの報告がある。

*In vitro*において、シメチジンは、OAT1⁶⁴⁾、MATE1及びMATE2-K⁶⁶⁾を阻害することが報告されていることから、両剤を併用した場合に活性代謝物のアシクロビルの腎排泄が抑制されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ⁶⁷⁾ 。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。

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。

（解説）

ミコフェノール酸 モフェチルについては、海外において活性代謝物のアシクロビルと併用した場合、アシクロビルとミコフェノール酸 モフェチル代謝物の AUC が増加するとの報告⁶⁷⁾ があることから設定した。

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 ⁶⁸⁾ 。	機序は不明であるが、本剤の活性代謝物のアシクロビルがテオフィリンの代謝を阻害するためテオフィリンの血中濃度が上昇することが考えられる。

（解説）

テオフィリンについては、国内における薬物動態試験で活性代謝物のアシクロビルと併用した場合、血中テオフィリン濃度の 24 時間値及び AUC が上昇するとの報告⁶⁸⁾ があることから設定した。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

成人：

単純疱疹を対象とした臨床試験において、総症例 397 例中、64 例（16.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、頭痛 11 例（2.8%）、眠気等の意識低下 10 例（2.5%）、肝機能検査値の上昇 5 例（1.3%）であった。（錠剤承認時）

造血幹細胞移植患者を対象とした臨床試験において、総症例 21 例中、臨床検査値異常を含む副作用はみられなかった。（承認時）

帯状疱疹を対象とした臨床試験において、総症例 345 例中、74 例（21.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、肝機能検査値の上昇 20 例（5.8%）、BUN 上昇、クレアチニン上昇等の腎障害 11 例（3.2%）、腹痛 6 例（1.7%）であった。（錠剤承認時）

性器ヘルペスの再発抑制を目的とした海外臨床試験において、総症例 1646 例中、481 例（29.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、頭痛 158 例（9.6%）、嘔気 106 例（6.4%）、下痢 62 例（3.8%）、腹痛 43 例（2.6%）であった。（承認時）

（「臨床成績」の項参照）

単純疱疹・帯状疱疹を対象とした使用成績調査 4286 例中、48 例（1.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、腹部不快感 8 例（0.2%）、頭痛 6 例（0.1%）であった。また、帯状疱疹を対象とした特定使用成績調査（帯状疱疹患者における疼痛の検討）369 例中、12 例（3.3%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔気、嘔吐、頭痛、傾眠の各 2 例（0.5%）であった。（再審査終了時）

水痘を対象とした調査において、61 例中 1 例（1.6%）に肝障害が報告された。（第 7 回安全性定期報告時）
再発型性器ヘルペスに対する長期調査において、368 例中 12 例（3.3%）に副作用が報告された。その主なものは、上腹部痛、肝機能異常各 2 例（0.5%）等であった。（第 7 回安全性定期報告時）

小児：

造血幹細胞移植患者を対象とした臨床試験において、総症例 19 例中、臨床検査値異常を含む副作用はみられなかった。（承認時）

水痘を対象とした臨床試験において、総症例 43 例中、2 例（4.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その内訳は、肝機能検査値の上昇、便秘各 1 例（2.3%）であった。（顆粒剤承認時）

（「臨床成績」の項参照）

水痘を対象とした特定使用成績調査 369 例中、3 例（0.8%）に副作用が報告された。その内訳は、蕁麻疹 2 例（0.5%）、下痢 1 例（0.3%）であった。（再審査終了時）

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

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）（いずれも頻度不明^{注1)}）
- ②汎血球減少（0.13%）、無顆粒球症（0.03%）、血小板減少（0.05%）、播種性血管内凝固症候群（DIC）、血小板減少性紫斑病（いずれも頻度不明^{注1)}）
- ③急性腎障害（0.02%）、尿細管間質性腎炎（頻度不明^{注1)}）
- 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（0.24%）
- 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^{注1)}）
- ⑥呼吸抑制、無呼吸（いずれも頻度不明^{注1)}）
- ⑦間質性肺炎（頻度不明^{注1)}）
- ⑧肝炎（頻度不明^{注1)}）、肝機能障害（0.05%）、黄疸（頻度不明^{注1)}）
- ⑨急性膵炎（頻度不明^{注1)}）

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

(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。

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明 ^{注1)}
過 敏 症 ^{注2)}		発疹、蕁麻疹、瘙痒	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1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) このような場合には投与を中止すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 成人の副作用一覧表（単純疱疹、造血幹細胞移植における単純ヘルペス感染症（単純疱疹）の発症抑制、帯状疱疹、水痘及び性器ヘルペスの再発抑制）

承認時ならびに使用成績調査、特定使用成績調査における副作用の発現状況を下表に示す。

時 期	成 人						
	承認時迄の状況			使用成績調査の累計	特定使用成績調査の累計		
	単純疱疹	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	単純疱疹帯状疱疹	帯状疱疹	水痘	性器ヘルペスの再発抑制
調査症例数	397	345	21	4286	369	61	368
副作用等の発現症例数	138		0	48	12	1	12
副作用等の発現件数	211		0	61	18	1	17
副作用等の発現症例率	18.6		0	1.12	3.25	1.64	3.26
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）						
血液およびリンパ系障害							
貧血				1(0.02)			
汎血球減少症					1(0.27)		
心臓障害							
動悸	1(0.25)	1(0.29)		3(0.07)	1(0.27)		
眼障害							
ブドウ膜炎	1(0.25)						
胃腸障害							
腹部不快感				3(0.07)			1(0.27)
腹部膨満	1(0.25)						
腹痛	2(0.50)	3(0.87)		1(0.02)			
上腹部痛	1(0.25)	3(0.87)					2(0.54)
口唇炎		1(0.29)					
便秘	3(0.76)	1(0.29)					
下痢	4(0.94)	3(0.87)		2(0.05)			1(0.27)
口内乾燥		1(0.29)					
胃炎				2(0.05)	1(0.27)		
胃腸障害				2(0.05)			
悪心	5(1.26)	1(0.29)		3(0.07)	2(0.54)		1(0.27)
口腔内不快感				1(0.02)			
胃不快感	2(0.50)	4(1.16)		3(0.07)			
嘔吐	1(0.25)	1(0.29)		1(0.02)	2(0.54)		
口の錯感覚		1(0.29)					
口内炎							1(0.27)
全身障害および投与局所様態							
悪寒				1(0.02)			
異常感	2(0.50)			1(0.02)			1(0.27)
倦怠感	2(0.50)	2(0.58)		1(0.02)	1(0.27)		
浮腫				1(0.02)			
末梢性浮腫		1(0.29)		1(0.02)			
発熱				3(0.07)			
口渇				1(0.02)			
肝胆道系障害							
肝機能異常				1(0.02)			2(0.54)
肝細胞障害				1(0.02)			
肝障害				1(0.02)		1(1.64)	
感染症および寄生虫症							
外陰部膺カンジダ症							1(0.27)
臨床検査							
アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加	4(1.01)	17(4.93)					
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加	2(0.50)	12(3.48)					
血中ビリルビン増加	2(0.50)	1(0.29)					
血中コレステロール減少	1(0.25)	2(0.58)					
血中コレステロール増加		1(0.29)					
血中クレアチニン増加	1(0.25)	5(1.45)					

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時 期	成 人						
	承認時迄の状況			使用成績 調査の累計	特定使用成績調査の累計		
	単純 疱疹	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	単純疱疹 帯状疱疹	帯状 疱疹	水痘	性器ヘル ペスの 再発抑制
副作用等の種類	副作用等の種類別発症例（件数）率（％）						
血中乳酸脱水素酵素増加	2(0.50)	2(0.58)		1(0.02)			
血中カリウム減少		1(0.29)					
血中カリウム増加	1(0.25)	3(0.87)					
血圧上昇				1(0.02)			
血中尿素増加	2(0.50)	9(2.61)		1(0.02)			
好酸球数増加	4(1.01)						
尿中ブドウ糖陽性	1(0.25)	4(1.16)					
ヘマトクリット減少		1(0.29)					
ヘモグロビン減少		1(0.29)					
眼圧上昇	1(0.25)						
リンパ球数減少	1(0.25)						
リンパ球数増加	1(0.25)	2(0.58)					
単球数減少		2(0.58)					
単球数増加		1(0.29)					
好中球数減少		2(0.58)					
血小板数減少	1(0.25)	2(0.58)					
尿中赤血球陽性	2(0.50)						
白血球数減少	2(0.50)						
白血球数増加	2(0.50)	4(1.16)					
尿中白血球陽性	5(1.26)	3(0.87)					
血小板数増加	4(1.01)						
尿中蛋白陽性	4(1.01)	2(0.58)					
血中アルカリホスファター ゼ増加		2(0.58)					
体重減少							1(0.27)
代謝および栄養障害							
食欲不振		2(0.58)		1(0.02)	1(0.27)		
高トリグリセリド血症				1(0.02)			
食欲減退	1(0.25)	2(0.58)					1(0.27)
高脂血症							1(0.27)
筋骨格系および結合組織障害							
骨痛	1(0.25)						
神経系障害							
意識レベルの低下				1(0.02)			
浮動性めまい	1(0.25)	2(0.58)		2(0.05)			
協調運動異常					1(0.27)		
頭痛	11(2.77)	2(0.58)		6(0.14)	2(0.54)		1(0.27)
神経系障害				1(0.02)			1(0.27)
傾眠	9(2.27)				2(0.54)		
精神障害							
譫妄				1(0.02)			
失見当識				1(0.02)			
不安							1(0.27)
気分変化							1(0.27)
腎および尿路障害							
円柱尿		3(0.87)					
排尿困難	1(0.25)						
頻尿				1(0.02)			
腎障害				1(0.02)			
腎不全				1(0.02)			
急性腎不全		1(0.29)					
腎機能障害				2(0.05)	1(0.27)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
鼻出血	1(0.25)						
湿性喀痰	1(0.25)						

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時 期	成 人						
	承認時迄の状況			使用成績 調査の累計	特定使用成績調査の累計		
	単純 疱疹	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	単純疱疹 帯状疱疹	帯状 疱疹	水痘	性器ヘル ペスの 再発抑制
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）						
皮膚および皮下組織障害							
薬疹				3(0.07)			
紅斑		1(0.29)					
多汗症		1(0.29)					
蕁麻疹				1(0.02)	1(0.27)		
中毒性皮疹				1(0.02)			
血管障害							
蒼白					1(0.27)		
ほてり	1(0.25)				1(0.27)		

- 2) 小児の副作用一覧表（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、水痘）
承認時ならびに特定使用成績調査における副作用の発現状況を下表に示す。

時 期	小 児		
	承認時迄の状況		特定使用成績調査の累計
	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	水痘	水痘
調査症例数	19	43	369
副作用等の発現症例数	0	2	3
副作用等の発現件数	0	3	3
副作用等の発現症例率	0	4.65	0.81
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
胃腸障害			
便秘		1(2.33)	
下痢			1(0.27)
臨床検査			
アラニン・アミノトランス フェラーゼ（ALT）増加		1(2.33)	
アスパラギン酸アミノトラ ンスフェラーゼ（AST）増加		1(2.33)	
皮膚および皮下組織障害			
蕁麻疹			2(0.54)

3) 性器ヘルペスの再発抑制

海外において実施された臨床試験における副作用の発現状況（各試験において、いずれかの群で発現率2%以上）を下表に示す。

	免疫正常患者を対象とした用量設定試験 (52 週間)			免疫正常患者を対象としたプラセボ対照比較試験 (16 週間)	HIV 感染患者を対象とした用量設定試験 (48 週間)	HIV 感染患者を対象としたプラセボ対照比較試験 (6 ヶ月間)	免疫正常患者を対象とした感染抑制効果検証試験 (最長 20 ヶ月間)
	1 回 500mg 1 日 1 回投与 (n=266)	1 回 1000mg 1 日 1 回投与 (n=269)	1 回 250mg 1 日 2 回投与 (n=274)	1 回 500mg 1 日 1 回投与 (n=288)	1 回 500mg 1 日 2 回投与 (n=355)	1 回 500mg 1 日 2 回投与 (n=194)	1 回 500mg 1 日 1 回投与 (n=519)
発現症例数 (%)	88(33)	96(36)	87(32)	66(23)	94(26)	23(12)	63(12)
発現件数	178	173	173	112	191	—	118
副作用の種類	副作用発現症例数 (%)						
一般的全身障害							
腹痛	6(2)	11(4)	7(3)	7(2)	11(3)	—	—
無力症	5(2)	1(0)	8(3)	—	—	—	—
疼痛	4(2)	5(2)	4(1)	—	—	—	—
消化器系障害							
嘔気	20(8)	22(8)	13(5)	16(6)	24(7)	4(2)	—
下痢	7(3)	12(4)	9(3)	6(2)	22(6)	5(3)	11(2)
消化不良	2(1)	8(3)	4(1)	—	—	—	8(2)
口内乾燥	7(3)	1(0)	1(0)	—	—	—	—
嘔吐	—	—	—	—	8(2)	—	—
神経系障害							
頭痛	34(13)	34(13)	31(11)	21(7)	19(5)	9(5)	30(6)
浮動性めまい	4(2)	6(2)	4(1)	—	—	—	—
不眠症	4(2)	2(1)	3(1)	—	—	—	—
皮膚・付属器官障害							
発疹	4(2)	2(1)	4(1)	—	14(4)	—	—

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量 (1) 用法及び用量」の項参照。

(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

1) 帯状疱疹・単純疱疹を対象とした使用成績調査

要因		調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率 (%)
安全性解析対象症例		4286	48	61	1.12
性別	男	1724	13	17	0.75
	女	2562	35	44	1.37
年齢	≤14 歳	83	0	0	0.00
	15 ≤ < 65 歳	2858	27	35	0.94
	65 歳 ≤	1345	21	26	1.56
入院・外来	入院	37	0	0	0.00
	外来	4231	48	61	1.13
	入院・外来	18	0	0	0.00
使用理由	帯状疱疹	3314	44	57	1.33
	単純疱疹	963	4	4	0.42
	その他	9	0	0	0.00

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

以下、使用理由（帯状疱疹、単純疱疹）別の副作用発現状況を示す。

a) 使用理由：帯状疱疹の症例（3314例）

要因		調査 症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率 (%)	
合併症	なし	2653	26	35	0.98	
	あり	656	17	20	2.59	
	腎機能障害	34	4	5	11.76	
	肝機能障害	45	1	1	2.22	
	不明	5	1	2	20.00	
特記すべき体質・ 過敏性素因	なし	3252	40	53	1.23	
	あり	62	4	4	6.45	
	不明	0	—	—	—	
用量別	<1000mg	2	1	1	50.00	
	1000mg	7	3	3	42.86	
	1000mg<～<3000mg	185	7	8	3.78	
	3000mg	3118	31	43	0.99	
	3000mg<	0	—	—	—	
	不明	2	2	2	100.00	
用量別・年齢別	<1000mg	≤14歳	0	—	—	—
		15≤～<65歳	1	1	1	100.00
		65歳≤	1	0	0	0.00
	1000mg	≤14歳	0	—	—	—
		15≤～<65歳	3	1	1	33.33
		65歳≤	4	2	2	50.00
	1000mg<～ <3000mg	≤14歳	23	0	0	0.00
		15≤～<65歳	76	1	1	1.32
		65歳≤	86	6	7	6.98
	3000mg	≤14歳	39	0	0	0.00
		15≤～<65歳	2046	20	28	0.98
		65歳≤	1033	11	15	1.06
総投与量* (累積)	～≤6000mg	3312	19	—	0.57	
	～≤12000mg	3234	13	—	0.40	
	～≤18000mg	2813	4	—	0.14	
	～≤24000mg	2109	6	—	0.28	
	～≤30000mg	101	0	—	0.00	
	～≤72000mg	27	0	—	0.00	
	不明	2	2	—	100.00	
総投与量*別・ 年齢別	～≤6000mg	≤14歳	62	0	—	0.00
		15≤～<65歳	2126	13	—	0.61
		65歳≤	1124	6	—	0.53
	～≤12000mg	≤14歳	58	0	—	0.00
		15≤～<65歳	2081	5	—	0.24
		65歳≤	1095	8	—	0.73
	～≤18000mg	≤14歳	35	0	—	0.00
		15≤～<65歳	1805	2	—	0.11
		65歳≤	973	2	—	0.21
	～≤24000mg	≤14歳	19	0	—	0.00
		15≤～<65歳	1351	3	—	0.22
		65歳≤	739	3	—	0.41
	～≤30000mg	≤14歳	0	—	—	—
		15≤～<65歳	62	0	—	0.00
		65歳≤	39	0	—	0.00
	～≤72000mg	≤14歳	0	—	—	—
		15≤～<65歳	17	0	—	0.00
		65歳≤	10	0	—	0.00
使用期間* (累積)	1～3日	3312	24	—	0.72	
	4～5日	3157	10	—	0.32	
	6～7日	2539	4	—	0.16	
	8～10日	1173	4	—	0.34	
	11日～	28	0	—	0.00	
	不明	2	2	—	100.00	
併用薬剤	なし	192	0	0	0.00	
	あり	3122	44	57	1.41	
併用療法	なし	2952	34	46	1.15	
	あり	362	10	11	2.76	

※総投与量（累積）及び使用期間（累積）の副作用症例数は、初発の副作用が発現するまでの投与量あるいは日数である。

b) 使用理由：単純疱疹の症例（963例）

要因		調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率 (%)	
合併症	なし	771	3	3	0.39	
	あり	191	1	1	0.52	
	腎機能障害	4	0	0	0.00	
	肝機能障害	9	0	0	0.00	
	不明	1	0	0	0.00	
特記すべき体質・過敏性素因	なし	904	4	4	0.44	
	あり	56	0	0	0.00	
	不明	3	0	0	0.00	
用量別	<1000mg	7	1	1	14.29	
	1000mg	943	3	3	0.32	
	1000mg<～<3000mg	10	0	0	0.00	
	3000mg	2	0	0	0.00	
	3000mg<	0	—	—	—	
	不明	1	0	0	0.00	
用量別・年齢別	<1000mg	≤14歳	3	0	0	0.00
		15≤～<65歳	1	0	0	0.00
		65歳≤	3	1	1	33.33
	1000mg	≤14歳	17	0	0	0.00
		15≤～<65歳	713	3	3	0.42
		65歳≤	213	0	0	0.00
	1000mg<～<3000mg	≤14歳	0	—	—	—
		15≤～<65歳	8	0	0	0.00
		65歳≤	2	0	0	0.00
	3000mg	≤14歳	0	—	—	—
		15≤～<65歳	2	0	0	0.00
		65歳≤	0	—	—	—
総投与量* (累積)	～≤6000mg	962	4	—	0.42	
	～≤12000mg	122	0	—	0.00	
	～≤18000mg	7	0	—	0.00	
	～≤24000mg	2	0	—	0.00	
	～≤30000mg	1	0	—	0.00	
	～≤720000mg	1	0	—	0.00	
	不明	1	0	—	0.00	
総投与量*別・ 年齢別	～≤6000mg	≤14歳	20	0	—	0.00
		15≤～<65歳	724	3	—	0.41
		65歳≤	218	1	—	0.46
	～≤12000mg	≤14歳	4	0	—	0.00
		15≤～<65歳	95	0	—	0.00
		65歳≤	23	0	—	0.00
	～≤18000mg	≤14歳	0	0	—	—
		15≤～<65歳	7	0	—	0.00
		65歳≤	0	0	—	—
	～≤24000mg	≤14歳	0	0	—	—
		15≤～<65歳	2	0	—	0.00
		65歳≤	0	0	—	—
～≤30000mg	≤14歳	0	0	—	—	
	15≤～<65歳	1	0	—	0.00	
	65歳≤	0	0	—	—	
～≤720000mg	≤14歳	0	0	—	—	
	15≤～<65歳	1	0	—	0.00	
	65歳≤	0	0	—	—	
使用期間* (累積)	1～3日	962	2	—	0.21	
	4～5日	935	2	—	0.21	
	6～7日	384	0	—	0.00	
	8～10日	62	0	—	0.00	
	11日～	12	0	—	0.00	
	不明	1	0	—	0.00	
併用薬剤	なし	165	0	0	0.00	
	あり	798	4	4	0.50	
併用療法	なし	926	4	4	0.43	
	あり	37	0	0	0.00	

*総投与量（累積）及び使用期間（累積）の副作用症例数は、初発の副作用が発現するまでの投与量あるいは日数である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) 帯状疱疹を対象とした特定使用成績調査

要因		調査 症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率 (%)	
安全性解析対象症例		369	12	18	3.25	
性別	男	167	5	6	2.99	
	女	202	7	12	3.47	
年齢	≤14歳	0	—	—	—	
	15≤～<65歳	215	7	11	3.26	
	65歳≤	154	5	7	3.25	
入院・外来	入院	10	0	0	0.00	
	外来	350	11	15	3.14	
	入院・外来	9	1	3	11.11	
皮疹重症度	軽症	127	4	6	3.15	
	中等症	217	8	12	3.69	
	重症	23	0	0	0.00	
	不明	1	0	0	0.00	
前駆症状	なし	109	4	5	3.67	
	あり	260	8	13	3.08	
発症部位	三叉神経	44	1	1	2.27	
	頸神経	46	3	7	6.52	
	胸神経	217	6	8	2.76	
	腰神経	32	2	2	6.25	
	仙骨神経	13	0	0	0.00	
	その他	17	0	0	0.00	
特殊症状	なし	360	12	18	3.33	
	あり	8	0	0	0.00	
	不明	1	0	0	0.00	
合併症	なし	203	5	6	2.46	
	あり	166	7	12	4.22	
	腎機能障害	4	1	3	25.00	
	肝機能障害	10	0	0	0.00	
過去3ヵ月以内の 直近の手術	なし	359	11	17	3.06	
	あり	10	1	1	10.00	
特記すべき体質・ 過敏性素因	なし	351	10	15	2.85	
	あり	18	2	3	11.11	
投与開始までの日数 (皮疹発現日～投与 開始日)皮疹発現日= 投与開始日:1日	皮疹発現前投与	0	—	—	—	
	1～3日	127	5	6	3.94	
	4～7日	190	5	8	2.63	
	8日≤	52	2	4	3.85	
用量別	1000mg	2	2	4	100.00	
	1000mg<～<1500mg	0	—	—	—	
	1500mg	6	0	0	0.00	
	1500mg<～<3000mg	13	3	3	23.08	
	3000mg	347	7	11	2.02	
	3000mg<	1	0	0	0.00	
用量別・年齢別	1000mg	15≤～<65歳	0	—	—	
		65歳≤	2	2	4	100.00
	1000mg<～ <1500mg	15≤～<65歳	0	—	—	
		65歳≤	0	—	—	
	1500mg	15≤～<65歳	2	0	0	0.00
		65歳≤	4	0	0	0.00
	1500mg<～ <3000mg	15≤～<65歳	10	2	2	20.00
		65歳≤	3	1	1	33.33
	3000mg	15≤～<65歳	202	5	9	2.48
		65歳≤	145	2	2	1.38
	3000mg<	15≤～<65歳	1	0	0	0.00
		65歳≤	0	—	—	—

要因		調査 症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率 (%)	
安全性解析対象症例		369	12	18	3.25	
総投与量※ (累積)	～≦6000mg	369	6	—	1.63	
	～≦12000mg	364	4	—	1.10	
	～≦18000mg	351	2	—	0.57	
	～≦24000mg	270	0	—	0.00	
	～≦30000mg	6	0	—	0.00	
	～≦72000mg	1	0	—	0.00	
総投与量※別・ 年齢別	～≦6000mg	15≦～<65歳	215	4	—	1.86
		65歳≦	154	2	—	1.30
	～≦12000mg	15≦～<65歳	212	1	—	0.47
		65歳≦	152	3	—	1.97
	～≦18000mg	15≦～<65歳	205	2	—	0.98
		65歳≦	146	0	—	0.00
	～≦24000mg	15≦～<65歳	159	0	—	0.00
		65歳≦	111	0	—	0.00
	～≦30000mg	15≦～<65歳	3	0	—	0.00
		65歳≦	3	0	—	0.00
	～≦72000mg	15≦～<65歳	1	0	—	0.00
		65歳≦	0	—	—	—
使用期間※ (累積)	1～3日	369	8	—	2.17	
	4～5日	363	2	—	0.55	
	6～7日	344	2	—	0.58	
	8～10日	186	0	—	0.00	
	11日～	2	0	—	0.00	
観察期間中の疼痛に 対する処置 (薬物療法)	なし	28	1	1	3.57	
	あり	340	11	17	3.24	
	不明	1	0	0	0.00	
観察期間中の疼痛に 対する処置 (神経ブロック)	なし	331	12	18	3.63	
	あり	37	0	0	0.00	
	不明	1	0	0	0.00	

※総投与量（累積）及び使用期間（累積）の副作用症例数は、初発の副作用が発現するまでの投与量あるいは日数である。

3) 小児の水痘を対象とした特定使用成績調査

副作用発現症例数が3例と少ないため、詳細な検討は行われていない。

(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

（解説）

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項（解説）参照

9. 高齢者への投与

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」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」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。

（解説）

海外におけるバラシクロビルの薬物動態試験において、高齢者では、健康成人に比較して活性代謝物のアシクロビルの C_{max} 及び AUC の増加が認められている。一般的に高齢者は腎機能が低下していることが多く、活性代謝物のアシクロビルの排泄が抑制され高い血中濃度が持続し、精神神経系等の副作用があらわれやすくなるおそれがある。高齢者へ投与する際には、投与間隔を調節し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

高齢者は、渇きに対する欲求が低いこと、頻尿をおそれての飲水の抑制、腎でのナトリウム保持能の低下、嚥下障害のための飲水不足などにより、脱水症状を起こしやすいと考えられる。脱水状態では腎血流量が低下し、アシクロビルによる腎障害が起りやすくなるので、高齢者に本剤を投与する際には、適切な水分摂取を行うよう指導すること。

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⁶⁹⁾。]
- (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（「薬物動態」の項参照）。]

11. 小児等への投与

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

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（「薬物動態」の項参照）。

14. 適用上の注意

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）

（バルトレックス錠 500）

15. その他の注意

その他の注意

- (1) 海外において、バラシクロビル（錠剤）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。

注）本剤の承認されている用法・用量は、「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量（1）用法及び用量」の項参照。

16. その他

該当しない

Ⅷ. 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

中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、消化器系、平滑筋等に対する作用を検討し、次表の試験項目において本剤の作用が認められた。自発運動量の減少、循環器系に対する作用及び尿量増加などの作用は活性代謝物アシクロビルに起因する作用であると考えられた。

一覧表

試験項目		動物種 (n)	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績 []は投与量 (mg/kg)
一般症状及び行動に及ぼす影響		マウス (6)	p.o.	100 300 1,000	[100] 無作用 [300] 投与 30、60 分後に軽度な自発運動の低下 [1,000] 投与 30、60 分後に軽度な自発運動の低下
中枢神経系	自発運動量	マウス (6)	p.o.	100 300 1,000	[100] 無作用 [300] 有意な運動量の減少 (約 13%) [1,000] 軽微な運動量の減少 (約 6%)
呼吸・ 循環器系	心拍数に 及ぼす影響	イヌ (3)	i.v.	5	[5、15] 無作用
	心電図に 及ぼす影響			15 50	[50] 投与 15 分後：投与前値 (139.0±14.2 回) に 比べ有意に増加 (171.0±10 回)
消化管輸送機能に及ぼす影響 (炭末法)		マウス (6)	p.o.	100 300 1,000	[100] 無作用 [300、1,000] 用量に依存して抑制 (1,000mg/kg では有意に*抑制)
尿量・電解質排泄に及ぼす影響 (5 時間蓄尿)		ラット (6)	p.o.	100 300 1,000	[100] 尿中 Na ⁺ 、Cl ⁻ 濃度が有意に増加 尿中に白色の結晶性沈殿 (2 例) [300] 尿量及び Na ⁺ 、Cl ⁻ 総排泄量が有意に増加 尿中に白色の結晶性沈殿 (5 例) [1,000] 尿量が有意に増加 Na ⁺ 、Cl ⁻ 濃度及び総排泄量が有意に増加 尿中に白色の結晶性沈殿 (全例)

* : Dunnett 検定

〈参考〉

本剤の活性代謝物であるアシクロビルの高用量投与により、マウスにおいて自発運動量の低下が認められ、麻酔ネコの血圧低下、摘出ラット大動脈片の弛緩、摘出モルモットの右心房の心拍数及び心収縮力増強が認められた。また、ラットにおいて尿量・電解質排泄増加が認められた。

(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

動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)
ラット	経口	5,000
サル		>2,000

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 3 ヶ月間経口投与試験

ラットに 50、150、300mg/kg/日を 3 ヶ月間経口投与した。その結果 150mg/kg/日以上で腎障害、体重増加抑制傾向、赤血球・ヘマトクリット・ヘモグロビンの低値が、300mg/kg/日以上で胸腺・精巣の退行性病変が認められた。休薬により 300mg/kg/日の腎障害に関連した所見と体重増加抑制傾向以外の所見は回復した。

無毒性量は 50mg/kg/日と考えられた。

2) サル 3 ヶ月間経口投与試験

サルに 200、400、600mg/kg/日を 3 ヶ月間経口投与した。その結果 400mg/kg/日以上で腎障害が認められた。休薬により回復した。

無毒性量は 200mg/kg/日と考えられた。

3) ラット 12 ヶ月間経口投与試験

ラットに 30、60、120mg/kg/日を 12 ヶ月間経口投与した。その結果 120mg/kg/日で腎障害、ヘマトクリット・ヘモグロビンの低値が認められた。休薬により腎以外の所見は回復した。

無毒性量は 60mg/kg/日と考えられた。

4) サル 12 ヶ月間経口投与試験

サルに 125、250、500mg/kg/日を 12 ヶ月間経口投与した。250mg/kg/日以上で尿中に ACV と推察される針状結晶が検出されたが、病理組織学的検査において腎に異常は観察されず、その他の全ての検査項目において毒性所見は観察されなかった。

無毒性量は 500mg/kg/日と考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び一般生殖能試験

ラットを用いて、50、100、200mg/kg/日を、雄については、交配前 74 日から雌の妊娠 20 日目まで、雌については交配前 14 日から妊娠 19 日目あるいは哺育 20 日目まで経口投与した。その結果、200mg/kg/日で雄親動物の体重増加抑制、胎児の体重減少及び骨格変異の発現頻度の増加が認められたが、出生児の骨格検査に異常はなく、親動物の生殖能及び出生児の形態分化・行動機能検査・生殖能にバラシクロビルの影響は認められなかった。

親動物及び胎児に対する無毒性量はともに 100mg/kg/日、出生児では 200mg/kg/日以上と考えられた。

2) 胎児の器官形成期投与試験

a) ラットにおける試験

ラットに 100、200、400mg/kg/日を妊娠 5 日目から 15 日目まで経口投与した。その結果、400mg/kg/日で母動物の体重増加抑制、着床後死胚数の増加、胎児の体重減少及び骨格変異の発現頻度の増加が認められたが、奇形の発生頻度に増加は認められなかった。

母動物及び胎児に対する無毒性量はともに 200mg/kg/日と考えられた。

b) ウサギにおける試験

ウサギに 100、200、400mg/kg/日を妊娠 6 日目から 18 日目まで経口投与した。その結果、母動物では 200mg/kg/日以上で体重増加抑制が認められたが、胎児に対する影響は認められなかった。

母動物に対する無毒性量は 100mg/kg/日、胎児では 400mg/kg/日以上と考えられた。

3) 周産期及び授乳期投与試験

ラットに 50、100、200mg/kg/日を妊娠 15 日目から哺育 20 日目まで経口投与した。その結果、母動物では 100mg/kg/日以上で体重増加抑制が認められたが、分娩・哺育に対する影響、出生児に対する影響は認められなかった。

母動物に対する無毒性量は 50mg/kg/日、胎児では 200mg/kg/日以上と考えられた。

4) 幼若ラット 61 日間反復経口投与試験

幼若ラットに生後 2 日（生後 1 日=出生日）より 25、75、150mg/kg/日を 61 日間経口投与した。その結果、150mg/kg/日群に血中電解質濃度の変動、腎臓の集合管上皮の肥大及び好塩基性変化、腎乳頭の浮腫及び先端部のうっ血が認められたが、これらの病理組織学的変化は休薬期間終了時に消失あるいは軽減した。また、75mg/kg/日までの投与においても軽度な血中電解質濃度の変動がみられたが、腎臓の病理組織学的変化を伴うものではなかった。さらに、全投薬群でコレステロールの高値及びトリグリセリドの低値がみられたが、血中脂質の変動に関連する甲状腺及び肝臓などに特記すべき病理組織学的変化は観察されなかった。幼若ラットにおける無毒性量は 75mg/kg/日と推定された。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いたマウスリンフォーマ試験、ラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験により遺伝毒性を検討した。その結果、マウスリンフォーマ試験の代謝活性化の条件下及び小核試験でバラシクロビルの活性代謝物であるアシクロビルの作用と考えられる遺伝毒性が認められたが、その他の試験では遺伝毒性は認められなかった。

2) がん原性

マウス及びラットに経口投与してがん原性を検討したが、両動物種とも腫瘍発生頻度の増加はみられず、がん原性は認められなかった。

3) 抗原性

モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー試験、受動的皮膚アナフィラキシー試験及び遅延型皮膚反応試験において抗原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：バルトレックス錠 500、バルトレックス顆粒 50% 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（包装に使用期限を表示）

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

該当しない

(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）

バルトレックス錠・顆粒

・本剤の投与中は適切な水分補給を行うこと。

・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。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（11）」、

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 9. 高齢者への投与」の項参照

バルトレックス錠

適用上の注意

1) 服用時：

a) 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。

b) 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）

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

バルトレックス錠・顆粒

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

バルトレックス錠 500 : 42 錠 (6 錠×7) PTP

バルトレックス顆粒 50% : 1g×20 包、50g (瓶)

7. 容器の材質

PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔

分包 : ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、アルミ箔

瓶及び蓋 : ポリプロピレン、ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : バラシクロビル錠 500mg、バラシクロビル顆粒 50%など

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

1994 年 12 月 20 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

バルトレックス錠 500

製造販売承認年月日 : 2000 年 7 月 3 日 承認番号 : 21200AMY00148

製造販売一部変更承認年月日 (効能・効果) : 2002 年 9 月 26 日 (単純疱疹)

製造販売一部変更承認年月日 (効能・効果) : 2006 年 9 月 13 日 (性器ヘルペスの再発抑制)

製造販売一部変更承認年月日 (効能・効果、用法・用量) : 2007 年 9 月 28 日 (水痘 : 成人及び体重 40kg 以上の小児に対する用法・用量)

製造販売一部変更承認年月日 (効能・効果、用法・用量) : 2014 年 11 月 18 日 (造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症 (単純疱疹) の発症抑制の効能・効果 (成人及び小児 (体重 40kg 以上))、単純疱疹、帯状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制の小児 (体重 40kg 以上) に対する用法・用量)

バルトレックス顆粒 50%

製造販売承認年月日 : 2001 年 7 月 17 日 承認番号 : 21300AMZ00531

製造販売一部変更承認年月日 (効能・効果) : 2002 年 9 月 26 日 (単純疱疹)

製造販売一部変更承認年月日 (効能・効果) : 2006 年 9 月 13 日 (性器ヘルペスの再発抑制)

製造販売一部変更承認年月日 (効能・効果、用法・用量) : 2007 年 4 月 18 日 (水痘 : 小児に対する用法・用量)

製造販売一部変更承認年月日 (用法・用量) : 2007 年 9 月 28 日 (水痘 : 成人に対する用法・用量)

製造販売一部変更承認年月日 (効能・効果、用法・用量) : 2014 年 11 月 18 日 (造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症 (単純疱疹) の発症抑制の効能・効果 (成人及び小児)、単純疱疹、帯状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制の小児 (体重 40kg 以上) に対する用法・用量)

11. 薬価基準収載年月日

バルトレックス錠 500 : 2000 年 8 月 25 日

バルトレックス顆粒 50% : 2002 年 6 月 14 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

単純疱疹の効能・効果を追加 : 2002 年 9 月 26 日 (錠 500、顆粒 50%)

性器ヘルペスの再発抑制の効能・効果を追加 : 2006 年 9 月 13 日 (錠 500、顆粒 50%)

水痘の効能・効果 (小児に対する用法・用量) を追加 : 2007 年 4 月 18 日 (顆粒 50%)

水痘の成人に対する用法・用量を追加 : 2007 年 9 月 28 日 (顆粒 50%)

水痘の効能・効果 (成人及び体重 40kg 以上の小児に対する用法・用量) を追加

: 2007 年 9 月 28 日 (錠 500)

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・用量を追加

: 2014 年 11 月 18 日 (錠 500)

単純疱疹、帯状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制の小児 (性器ヘルペスの再発抑制については体重 40kg 以上の小児) に対する用法・用量を追加

: 2014 年 11 月 18 日 (顆粒 50%)

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 (成人及び小児) を追加 : 2014 年 11 月 18 日 (錠 500 (小児については体重 40kg 以上)、顆粒 50%)

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

帯状疱疹・単純疱疹 (錠 500、顆粒 50%)

薬事法第 14 条第 2 項第 3 号 (承認拒否事由) に該当しない。

[再審査結果通知年月日 : 2008 年 12 月 19 日]

水痘 (小児 (顆粒 50%)、体重 40kg 以上の小児 (錠 500))

薬事法第 14 条第 2 項第 3 号 (承認拒否事由) に該当しない。

[再審査結果通知年月日 : 2012 年 12 月 19 日]

14. 再審査期間

帯状疱疹 (錠 500) : 6 年間 [2000 年 7 月 3 日～2006 年 7 月 2 日 (終了)]

帯状疱疹 (顆粒 50%) : 帯状疱疹 (錠 500) の残余期間 [2001 年 7 月 17 日～2006 年 7 月 2 日 (終了)]

単純疱疹 (錠 500、顆粒 50%) : 帯状疱疹 (錠 500、顆粒 50%) の残余期間 [2002 年 9 月 26 日～2006 年 7 月 2 日 (終了)]

水痘 (小児 (顆粒 50%)) : 4 年間 [調査期間 : 2007 年 4 月 18 日～2011 年 4 月 17 日 (終了)]

水痘 (体重 40kg 以上の小児 (錠 500)) : 水痘 (小児 (顆粒 50%)) の残余期間 [2007 年 9 月 28 日～2011 年 4 月 17 日 (終了)]

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第 107 号第 10 条 (平成 18 年 3 月 6 日付) に基づき、投与期間の上限が設けられている医薬品には該当しないが、投薬量は予見できる必要期間に従うこと。

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

販 売 名	HOT 番号 (9 桁)	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
バルトレックス錠 500	113543501	6250019F1020	610443030
バルトレックス顆粒 50%	114964701	6250019D1020	610462012

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 新村真人ほか：臨床医薬. 2002 ; 18 : 1131.
- 2) 川島 眞ほか：臨床医薬. 2002 ; 18 : 1155.
- 3) 陶山和明ほか：臨床医薬. 2014 ; 30 : 583.
- 4) 新村真人ほか：臨床医薬. 1998 ; 14 : 2833.
- 5) 新村真人ほか：臨床医薬. 1998 ; 14 : 2867.
- 6) 村川和重ほか：臨床医薬. 2008 ; 24 : 321.
- 7) Beutner KR, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1995 ; 39 : 1546.
- 8) 浅野喜造ほか：臨床医薬. 2007 ; 23 : 183.
- 9) Reitano M, et al. : J Infect Dis. 1998 ; 178 : 603.
- 10) Patel R, et al. : Genitourin Med. 1997 ; 73 : 105.
- 11) Conant MA, et al. : Int J STD AIDS. 2002 ; 13 : 12.
- 12) DeJesus E, et al. : J Infect Dis. 2003 ; 188 : 1009.
- 13) Corey L, et al. : N Engl J Med. 2004 ; 350 : 11.
- 14) 東 純一ほか：臨床医薬. 1998 ; 14 : 2683.
- 15) 新村真人ほか：臨床医薬. 2002 ; 18 : 1113.
- 16) 新村真人ほか：臨床医薬. 1998 ; 14 : 2701.
- 17) Biron KK, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1980 ; 18 : 443.
- 18) Biron KK, et al. : Herpesvirus NY. NY : Alan R Liss, Inc, 1984 ; 677.
- 19) Furman PA, et al. : J Virol. 1979 ; 32 : 72.
- 20) Furman PA, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1981 ; 20 : 518.
- 21) St. Clair MH, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1980 ; 18 : 741.
- 22) Miller WH, et al. : J Biol Chem. 1980 ; 255 : 7204.
- 23) Hasegawa T, et al. : J Med Virol. 2001 ; 63 : 57.
- 24) 武藤茂生ほか：小児科臨床. 1983 ; 36 : 2785.
- 25) 西田輝夫ほか：日本眼科紀要. 1983 ; 34 : 1173.
- 26) Al-Hasani AM, et al. : J Antimicrob Chemother. 1986 ; 18 (Suppl B) : 113.
- 27) Crumpacker CS, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1979 ; 15 : 642.
- 28) McLaren C, et al. : Am J Med. 1982 ; 73 (1A) : 376.
- 29) 菅生元康ほか：臨床医薬. 2002 ; 18 : 1177.
- 30) Leahy BJ, et al. : J Virol Methods. 1994 ; 48 : 93.
- 31) 白木公康ほか：臨床とウイルス. 1983 ; 11 : 279.
- 32) Machida H : Antimicrob Agents Chemother. 1986 ; 29 : 524.
- 33) 新村真人ほか：臨床とウイルス. 1990 ; 18 : 464.
- 34) VALTREX Caplets : Prescribing Information (US) 2013.
- 35) Wang LH, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1996 ; 40 : 80.
- 36) Weller S, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1993 ; 54 : 595.
- 37) Hara K, et al. : Drug Metab Pharmacokinet. 2008 ; 23 : 306.
- 38) Obenshain MK, et al. : Pharm Res. 1994 ; 11 (Suppl.10) : S435.
- 39) Soul-Lawton J, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1995 ; 39 : 2759.
- 40) Perry CM, et al. : Drugs. 1996 ; 52 : 754.
- 41) de Miranda P, et al. : J Antimicrob Chemother. 1983 ; 12 (Suppl. B) : 29.
- 42) Sinko PJ, et al. : Biopharm Drug Dispos. 1998 ; 19 : 209.
- 43) Blum MR, et al. : Am J Med. 1982 ; 73 : 186.
- 44) Greffe BS, et al. : J Pediat. 1986 ; 108 : 1020.
- 45) Sheffield JS, et al. : Am J Obstet Gynecol. 2002 ; 186 : 100.

- 46) 社内資料：ラットにおける¹⁴C-バラシクロビル単回経口投与後の臓器・組織内放射能濃度
- 47) Takeda M, et al. : J Pharmacol Exp Ther, 2002 ; 300 : 918.
- 48) Cheng Y, et al. : Drug Metab Dispos. 2012 ; 40 : 617.
- 49) Nies AT, et al. : Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012 ; 8 : 1565.
- 50) Tanihara Y, et al. : Biochem Pharmacol. 2007 ; 74 : 359.
- 51) Boelaert J, et al. : J Antimicrob Chemother. 1987 ; 20 : 69.
- 52) American Academy of Pediatrics : Red Book. 2012.
- 53) 本田まりこ : 日本医師会雑誌. 1999 ; 121 : 1797.
- 54) Wallace MR, et al. : Ann Intern Med. 1992 ; 117 : 358.
- 55) Andreoni M, et al. : Eur Rev Med Pharmacol Sc. 1992 ; 14 : 63.
- 56) Balfour HH Jr, et al. : J Pediatr. 1992 ; 120 : 627.
- 57) Balfour HH Jr, et al. : Pediatr Infect Dis J. 2001 ; 20 : 919.
- 58) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines 2006.
(<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5511a1.htm>)
- 59) Brigden D, et al. : Am J Med. 1982 ; 73 : 182.
- 60) Peterslund NA, et al. : Scand J Infect Dis. 1985 ; 47 : 80.
- 61) Brigden D, et al. : Scand J Infect Dis. 1985 ; 47 : 33.
- 62) Potter JL, et al. : Pediatr Infect Dis. 1986 ; 5 : 710.
- 63) De Bony F, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2002 ; 46 : 458.
- 64) Khamdang S, et al. : J Pharmacol Sci. 2004 ; 94 : 197.
- 65) Meyer zu Schwabedissen HE, et al. : Am J Physiol Renal Physiol. 2010 ; 298 : F997.
- 66) Ito S, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2012 ; 340 : 393.
- 67) Bullingham RES, et al. : Clin Pharmacokinet. 1998 ; 34 : 429.
- 68) Maeda Y, et al. : Biol Pharm Bull. 1996 ; 19 : 1591.
- 69) Stahlmann R, et al. : Infection. 1987 ; 15 : 261.

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	販売名	含量 (バラシクロビルとして)	承認年月	効能・効果	用法・用量 (抜粋)
英国	VALTREX™ Tablets	250mg 500mg	1995年1月	免疫正常患者における帯状疱疹及び眼部帯状疱疹	1000mg×3回/日×7日間
				軽度あるいは中等度の免疫抑制患者における帯状疱疹	1000mg×3回/日×少なくとも7日間 痂皮化からさらに2日間
				初発及び再発性器ヘルペスなど皮膚・粘膜のHSV感染症、及び眼HSV感染症の治療(成人及び青年(12歳以上))	免疫正常患者 初発：500mg×2回/日×10日間 再発：500mg×2回/日×3～5日間
					免疫低下患者 1000mg×2回/日×少なくとも5日間 初発の場合、10日間
				単純ヘルペス(口唇ヘルペス)(成人及び青年(12歳以上))	2000mg×2回/日×1日間
				性器ヘルペスなど皮膚・粘膜のHSV感染症、及び眼HSV感染症の再発抑制療法(成人及び青年(12歳以上))	免疫正常患者 500mg×1回/日又は250mg×2回/日
					免疫低下患者 500mg×2回/日
固形臓器移植後のサイトメガロウイルス感染及び感染症の抑制(成人及び青年(12歳以上))	2000mg×4回/日×通常90日間				
米国	VALTREX Caplets	500mg 1000mg	1995年6月	帯状疱疹	1000mg×3回/日×7日間
				性器ヘルペスの治療	初発：1000mg×2回/日×10日間 再発：500mg×2回/日×3日間
				性器ヘルペスの再発抑制療法	免疫正常患者 1000mg×1回/日 再発頻度≤9回/年の場合のみ： 500mg×1回/日
					HIV感染者 500mg×2回/日
				性器ヘルペスの感染抑制	500mg×1回/日
				口唇ヘルペス(12歳以上)	2000mg×2回/日×1日間
				水痘(2～18歳未満)	20mg/kg×3回/日×5日間 (1日最高用量1000mg×3回/日)

注) 腎機能障害患者への用量調整等省略

(2019年7月現在)

本邦において承認されていない効能・効果、用法・用量を含む。

本邦における効能・効果は単純疱疹、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であり、用法・用量は次に示すとおりである。

〔成人〕

（錠 500・顆粒 50%）

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 $100/\text{mm}^3$ 以上）にはバラシクロビルとして1回 500mg を1日2回経口投与する。

〔小児〕

（錠 500）

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 $100/\text{mm}^3$ 以上）にはバラシクロビルとして1回 500mg を1日2回経口投与する。

（顆粒 50%）

単純疱疹：通常、体重 10kg 未満の小児には体重 1kg 当たりバラシクロビルとして1回 25mg を1日3回、体重 10kg 以上の小児には体重 1kg 当たりバラシクロビルとして1回 25mg を1日2回経口投与する。ただし、1回最高用量は 500mg とする。

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 10kg 未満の小児には体重 1kg 当たりバラシクロビルとして1回 25mg を1日3回、体重 10kg 以上の小児には体重 1kg 当たりバラシクロビルとして1回 25mg 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。ただし、1回最高用量は 500mg とする。

帯状疱疹：通常、小児には体重 1kg 当たりバラシクロビルとして1回 25mg を1日3回経口投与する。ただし、1回最高用量は 1000mg とする。

水痘：通常、小児には体重 1kg 当たりバラシクロビルとして1回 25mg を1日3回経口投与する。ただし、1回最高用量は 1000mg とする。

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 $100/\text{mm}^3$ 以上）にはバラシクロビルとして1回 500mg を1日2回経口投与する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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⁶⁹⁾。〕
- 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（「薬物動態」の項参照）。〕

	分類
FDA : Pregnancy Category	B (2013 年 12 月現在)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2018 年 12 月現在)

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

- B :
1. Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.
 2. Animal reproduction studies have shown an adverse effect (other than decrease in fertility), but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus during the first trimester of pregnancy (and there is no evidence of a risk in later trimesters).

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

- B3 :
- Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

海外においては、単純疱疹（12歳未満）、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、性器ヘルペス再発抑制に対する小児科領域の適応の承認を取得している国はない。

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

【使用上の注意】「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。〕

出典	記載内容
米国の添付文書 (2013年12月)	<p>Pediatric Use VALTREX is indicated for treatment of cold sores in pediatric patients aged greater than or equal to 12 years and for treatment of chickenpox in pediatric patients aged 2 to less than 18 years. The efficacy and safety of valacyclovir have not been established in pediatric patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ aged less than 12 years with cold sores ・ aged less than 18 years with genital herpes ・ aged less than 18 years with herpes zoster ・ aged less than 2 years with chickenpox ・ for suppressive therapy following neonatal HSV infection.
英国のSPC (2014年4月)	<p>Children The efficacy of Valtrex in children below the age of 12 years has not been evaluated.</p>

XIII. 備考

その他の関連資料

- ・バルトレックスを高齢者に投与するにあたって（66～71 頁）
- ・「バルトレックス顆粒 50%」と食品との配合変化（72～76 頁）

バルトレックス を高齢者に投与するにあたって

はじめに

本邦において、帯状疱疹は1年間に人口10万人当たり平均300～500人程度に発症しており、発症年齢は2峰性に分布し10～20歳と50～70歳に多く¹⁾、特に50歳以上で発症頻度が高くなります。さらに高齢者では症状が重症化し、治癒までの日数が遅延する傾向があり^{2), 3)}、皮疹が治癒しても疼痛、運動麻痺、瘢痕などが長期間残存しやすいといわれています。疼痛が残存する帯状疱疹後神経痛〔PHN：postherpetic neuralgia〕は長期にわたり患者に苦痛を与えるので、皮疹発現時の症状の軽減ばかりでなく、良好な予後を期待して、早期に診断し早期に抗ヘルペスウイルス剤により治療を開始することが重要です。

ところで、抗ヘルペスウイルス剤であるバルトレックスは、主として腎から排泄される薬剤です。一般的に高齢者は腎機能が低下している可能性が高く⁴⁾、高齢者に本剤を投与する際には十分な注意が必要であると考えられます。

そこで、バルトレックスを高齢者に投与するにあたって、より安全に本剤をご使用頂くための注意事項、およびこれまでに得られている高齢者のデータをまとめました。

高齢者に投与するにあたっての注意事項

バルトレックス錠の国内臨床試験〔⇒69、70頁参照〕から、高齢者において副作用が発現しやすいことを示すデータは得られておりません。

しかしながら、薬物動態試験〔⇒67頁参照〕では、高齢者では主に加齢による腎機能低下のため、活性代謝物アシクロビルの最高血漿中濃度（ C_{max} ）および血漿中濃度曲線下面積（AUC）が増加することが認められていますので、高齢者にバルトレックスを投与するに際しては以下の点にご注意下さい。

1. 投与量を調節して下さい。

高齢者では腎機能が低下している可能性が考えられます。本剤は腎から排泄される薬剤であり、腎機能低下患者では血中濃度が高くなるおそれがあります。本剤の投与時には投与量及び投与間隔を調節するなど注意して投与下さい。投与量及び投与間隔の調節の目安については「V. 治療に関する項目

2. 用法及び用量」の項を参照して下さい。しかしながら、高齢者では、加齢に伴う腎機能の低下だけでは説明できないような生理状態もしくは薬物動態の変化があることが考えられますので、バルトレックスの投与中は副作用の発現に十分注意して下さい。

2. 腎尿細管排泄の薬剤、腎機能に影響を及ぼす薬剤との併用に注意して下さい。

シメチジン、プロベネシド、ミコフェノール酸 モフェチルなどの腎尿細管から排泄される薬剤と本剤を併用すると、腎尿細管排泄において競合すると考えられます。高齢者では、慎重に投与を行って下さい。また、腎機能に影響を及ぼす可能性のある薬剤と本剤を併用する際は、出来る限り腎機能検査値の変動に注意して下さい。

3. 適切に水分摂取を行うよう注意して下さい。

アシクロビルによる腎障害は、腎尿細管でのアシクロビル結晶化が原因と考えられていますが、一過性であり、水分を十分に摂取することによって避けられると考えられています⁵⁾。

また、一般に高齢者は脱水症状を起こしやすいと言われていますが⁶⁾、脱水状態では尿量が減少し、アシクロビルによる腎障害が起りやすくなりますので、高齢者に本剤を投与する際には、適切な水分摂取を行うようご指導下さい。

体内薬物動態（参考：海外データ）

本剤の 500mg、1000mg を高齢者（正常血圧）および健康成人に反復経口投与し、血漿中アシクロビル濃度の薬物動態パラメータを比較したところ、高齢者の C_{max} および AUC にそれぞれ 15～20% および 30～50% の増加が認められました^{7), 8)}。高齢者の Ccr は、健康成人の値と比較して平均約 40% 低かったことから、高齢者で C_{max} および AUC が高い値を示したのは、加齢に伴う腎機能の低下によると考えられました。高齢者及び健康成人の本剤の 1000mg 投与時のデータを以下に示します。

表 バラシクロビル反復経口投与時のアシクロビルの薬物動態パラメータ^{7), 8)}

被験者	例数	年齢 ^a	Ccr ^a (mL/min)	投与量 (mg)	測定日	C_{max} ^a ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} ^a (hr)	$t_{1/2}$ ^a (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ^a ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
高齢者 ^b (正常血圧)	9	74 \pm 5	55.8 \pm 9.9	1000	1日目	5.7 \pm 1.8	1.7 \pm 0.6	3.1 \pm 0.5	24.8 \pm 5.5
					8日目	6.0 \pm 2.0	2.1 \pm 0.8	3.7 \pm 0.5	24.6 \pm 5.5
健康成人 ^c	8	24 \pm 3	86.4 \pm 14.2	1000	1日目	4.8 \pm 1.5	1.9 \pm 0.6	2.5 \pm 0.3	18.3 \pm 2.9
					11日目	5.0 \pm 0.6	1.6 \pm 0.3	3.1 \pm 0.6	15.7 \pm 2.3

a：平均値 \pm 標準偏差、b：1日3回8日間反復投与（投与初日は2回、最終日は1回投与）

c：1日4回11日間反復投与（投与初日は3回、最終日は1回投与）

注）本剤の承認されている用法・用量は、「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量（1）用法及び用量」の項参照。

国内臨床試験*

国内臨床試験の成績について、65歳未満の患者と65歳以上の高齢者を比較しました⁹⁾。

■患者背景■

国内臨床試験総症例351例における65歳未満および65歳以上の患者背景を以下に示します。

背景因子		症例数		
		65歳未満	65歳以上	
総症例数		207	144	
性別	男	98	66	
	女	109	78	
入院/外来	入院	6	5	
	外来	169	101	
	入院⇄外来	32	38	
年齢 (歳)	20~29	32	/	
	30~39	16		
	40~49	21		
	50~59	86		
	60~64	52		
	65~69			58
	70~79			82
	80~89			3
	90~93			1
重症度	軽症	79	22	
	中等症	121	103	
	重症	7	19	
基礎疾患 合併症	無	130	44	
	有	77	100	

■有効性■

国内第三相比較試験のITT解析対象のうち本剤が投与された症例102例において、有効率は65歳未満で92.7% (64/69)、65歳以上で75.7% (25/33)であり、両群間に有意な差は認められませんでした (χ^2 検定)。

	著効	有効	やや有効	無効	悪化	判定不能	合計	有効率 (%)
65歳未満	37 (53.6)	27 (39.1)	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.3)	69	92.7 [64/69]
65歳以上	9 (27.2)	16 (48.4)	6 (18.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.0)	33	75.7 [25/33]

* 帯状疱疹に対する臨床試験

■安全性■

国内臨床試験の安全性解析対象症例 345 例において、自他覚症状の発現率は 65 歳未満で 5.9% (12/203)、65 歳以上で 8.5% (12/142)、臨床検査値異常の発現率については 65 歳未満で 14.3% (29/203)、65 歳以上で 16.2% (23/142) であり、発現傾向に大きな差は認められませんでした。

<自他覚症状>

	65 歳未満	65 歳以上			
		65-74	75 以上		
安全性評価対象例数	203	142	108	34	
自他覚症状発現例数	12	12	11	1	
自他覚症状発現率 (%)	5.9	8.5			
自他覚症状発現件数	16	18			
自他覚症状の種類	自他覚症状発現件数 (%)				
皮膚・皮膚付属器障害	紅斑性発疹	1(0.5)			
	発汗		1(0.7)	1	
中枢・末梢神経障害	舌のしびれ		1(0.7)	1	
	めまい	1(0.5)	1(0.7)	1	
消化管障害	口角炎		1(0.7)	1	
	嘔気	1(0.5)			
	嘔吐	1(0.5)			
	下痢	3(1.5)			
	口渇		1(0.7)	1	
	食欲不振		4(2.8)	3	1
	腹痛	5(2.5)	5(3.5)	5	
	便秘		1(0.7)	1	
心拍数・心リズム障害	心悸亢進		1(0.7)	1	
泌尿器系障害	急性腎不全	1(0.5)			
一般的全身障害	頭痛	1(0.5)	1(0.7)	1	
	下腿浮腫	1(0.5)			
	倦怠感	1(0.5)	1(0.7)	1	

＜臨床検査値異常＞

		65歳未満	65歳以上		
			65-74	75以上	
安全性評価対象例数		203	142	108	34
異常変動発現例数		29	23	15	8
異常変動発現率 (%)		14.3	16.2	13.9	23.5
異常変動発現件数		48	34	22	12
臨床検査値異常の種類		異常件数/実施例数 (発現率: %)			
血液学的検査	ヘモグロビン減少		1/138(0.7)	1	
	ヘマトクリット減少		1/138(0.7)	1	
	好中球減少	1/196(0.5)	1/131(0.8)		1
	単球減少		2/131(1.5)		2
	単球増多	1/196(0.5)			
	白血球増多	3/198(1.5)	1/138(0.7)	1	
	リンパ球増多	1/196(0.5)	1/131(0.8)		1
	血小板減少	1/198(0.5)	1/138(0.7)	1	
血液生化学的検査	AST (GOT) 上昇	7/199(3.5)	5/138(3.6)	4	1
	ALT (GPT) 上昇	13/200(6.5)	4/140(2.9)	4	
	総ビリルビン値上昇	1/192(0.5)			
	Al-P 上昇	1/196(0.5)	1/135(0.7)	1	
	血清クレアチニン上昇	3/195(1.5)	2/140(1.4)	1	1
	LDH 上昇	2/197(1.0)			
	血清カリウム上昇	2/193(1.0)	1/134(0.7)	1	
	総コレステロール上昇	1/186(0.5)			
	血清カリウム減少	1/193(0.5)			
	総コレステロール減少		2/129(1.6)	1	1
	BUN 上昇	5/195(2.6)	4/140(2.9)		4
尿検査	尿糖	3/192(1.6)	1/133(0.8)	1	
	尿蛋白		2/133(1.5)	2	
	尿沈渣 (円柱)		3/117(2.6)	2	1
	尿沈渣 (白血球)	2/174(1.1)	1/116(0.9)	1	

<腎機能に関する副作用が認められた症例について>

安全性解析対象症例 345 例中 11 例に腎機能に関する副作用が発現しました。このうち急性腎不全が発現した 1 例は 20 代の患者でしたが、残り 10 例の腎機能検査値異常が認められた症例については年齢の範囲が 58-79 歳であり、うち 5 例は 65 歳以上の高齢者でした。

国内臨床試験において腎機能に関する副作用が発現した高齢者（65 歳以上）の 5 症例

性別・年齢 (体重)	1 日 投与量	腎機能検査	検査値の推移* (投与前→投与後 →[追跡時]) 太字は異常値	血中 ACV 濃 度 (µg/mL) [投与後時間]	併 用 薬
女・70 代 (50kg 台)	750mg	BUN 血清クレアチニン 血清カリウム	20.8→ 28.8 0.8→0.7 5.37 →4.49	2.58 [2.3h]	テプレノン (経口) イブプロフェン (経口)
男・70 代 (50kg 台)	3000mg	BUN 血清クレアチニン 血清カリウム	20→ 25 →[23] 0.9→0.9→[0.9] 4.7→4.5→[5.0]	7.03 [3.0h]	トフィソバム (経口) ウフェナマート (外用) 総合消化酵素製剤 (経口) 塩酸ビフェメラン (経口) スルファジアジン (外用) トリクロルメチアジド (経口) シロスタズール (経口) ベザフィブラート (経口) 酢酸トコフェロール (経口)
女・70 代 (50kg 台)	3000mg	BUN 血清クレアチニン 血清カリウム	12.5→ 29.0 →[20] 0.9→ 2.7 →[0.8] 3.4→4.3→[3.8]	15.95 [2.0h]	エラスターゼ (経口) 硝酸イソソルビド (経口) ニフェジピン (経口) ジクロフェナクナトリウム (経口) レバミピド (経口) アルファカルシドール (経口)
女・70 代 (40kg 台)	3000mg	BUN 血清クレアチニン 血清カリウム	8→18 0.7→ 1.1 3.7→4.4	—	トフィソバム (経口) テプレノン (経口) ソファルコン (経口) ウフェナマート (外用) センノシド (経口) ロキソプロフェンナトリウム (経口)
女・70 代 (50kg 台)	3000mg	BUN 血清クレアチニン 血清カリウム	19→ 21 →[27]→[16] 0.7→0.7→[0.8] 4.30→4.30	—	ウフェナマート (外用) メコバラミン (経口)

* : 検査値の単位 BUN : (mg/dL)、血清クレアチニン : (mg/dL)、血清カリウム : (mEq/L)

参考文献 :

- 1) 新村真人ほか : ヘルペスウイルス感染症. 中外医学社, 1996, 204-212.
- 2) de Moragas JM, et al. : Arch Dermatol. 1957 ; 75 : 193-196.
- 3) 新村真人 : ヘルペスの診療 Q&A. 中外医学社, 1993, 196-197.
- 4) 石崎高志 : 臨床薬理学レクチャー. 医学書院, 1985, 98-104.
- 5) Brigden D, et al. : Scand J Infect Dis. 1985 ; 47 : 33-39.
- 6) 高久史麿ほか : 新臨床内科学 第 7 版. 医学書院, 1997, 8-10.
- 7) Wang LH, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1996 ; 40(1) : 80-85.
- 8) Weller S, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1993 ; 54 : 595-605.
- 9) 社内資料

「バルトレックス顆粒 50%」と食品との配合変化

1. 使用食品

使用した食品の詳細を表1に示した。

表1 使用食品の詳細

食品名	製造・販売会社名	性状
スポーツドリンク：ポカリスエット	大塚製薬	白色の半透明な液であった。
カルピス：カルピスウォーター	カルピス	白色の半透明な液であった。
ココア：森永ミルクココア砂糖入り	森永	茶白色の粉末であった。
オレンジジュース（100%果汁）	森永	オレンジ色の不透明な液であった。
ヨーグルト：明治ブルガリアプレーン	明治	白色の不透明なゲル様の物質であった。
アイスクリーム：ハーゲンダッツ（バニラ）	ハーゲンダッツ	乳白色の不透明な物質であった。
プリン：グリコ プッチンプリン	グリコ	黄白色（カラメル部は黒茶色）の不透明なゲル様の物質であった。
ゼリー：おくすり飲めたね（チョコレート味）	龍角散	茶色の不透明なゲル様の物質であった。
ゼリー：おくすり飲めたね（いちご味）	龍角散	赤色の不透明なゲル様の物質であった。
ジャム：アヲハタストロベリージャム	アヲハタ	イチゴの果肉を混ぜた半透明な物質であった。

2. 配合方法

表2に示した配合割合に従い、バルトレックス顆粒 50%を各種食品に均一になるように混合した。混合後、無色透明ガラス瓶に小分け充てんした。

表2 バルトレックス顆粒 50%と食品の配合割合

No	食品名	混合割合 (バルトレックス顆粒 50%/食品)	備考
1	スポーツドリンク：ポカリスエット	3g/100mL	測定時は室温、保管は室温と冷蔵
2	カルピス：カルピスウォーター	3g/100mL	測定時は室温、保管は室温と冷蔵
3	ココア：森永ミルクココア砂糖入り	3g/100mL	測定時は室温、保管は室温と冷蔵
4	オレンジジュース（100%果汁）	3g/100mL	測定時は室温、保管は室温と冷蔵
5	ヨーグルト：明治ブルガリアプレーン	3g/100g	測定時は室温、保管は室温と冷蔵
6	アイスクリーム：ハーゲンダッツ（バニラ）	3g/100g	測定時は室温、保管は室温と冷蔵
7	プリン：グリコ プッチンプリン	3g/100g	測定時は室温、保管は室温と冷蔵
8	ゼリー：おくすり飲めたね（チョコレート味）	3g/100g	測定時は室温、保管は室温と冷蔵
9	ゼリー：おくすり飲めたね（いちご味）	3g/100g	測定時は室温、保管は室温と冷蔵
10	ジャム：アヲハタストロベリージャム	3g/100g	測定時は室温、保管は室温と冷蔵

3. 保存条件、保存期間、測定項目及び試験実施期間

各配合品の保存条件、保存期間、測定項目及び試験実施期間は表3に示したとおりである。
測定ポイントは表4に示す。

表3 保存条件、保存期間、測定項目及び試験実施期間

温度	保存条件		保存期間	測定項目	試験実施期間
	光	容器			
室温 (23~28℃)	室内光 (約1000Lux)	無色透明ガラス瓶 (密栓)	配合直後*、30分、1、 2、4、及び24時間後*	性状及び バラシクロビル 残存率	平成19年3月1日～ 平成19年3月31日
冷蔵 (3~5℃)		無色透明ガラス瓶 (密栓)	配合直後*、30分、1、 2、4、及び24時間後*	性状及び バラシクロビル 残存率	平成19年3月1日～ 平成19年3月31日
冷凍 (-18℃)		無色透明ガラス瓶 (密栓)	配合直後*、30分、1、 2、4、及び24時間後*	性状及び バラシクロビル 残存率	平成19年3月1日～ 平成19年3月31日

*：残存率の測定ポイント

表4 測定ポイント

	保存条件	配合直後	30分後	1時間後	2時間後	4時間後	24時間後
外観、におい	室温	●	●	●	●	●	●
	冷蔵(冷凍)		●	●	●	●	●
味、残存率	室温	●					●
	冷蔵(冷凍)						●

4. 試験方法

(1) 性状

試料の外観(色)の変化を肉眼で観察した。また、においを配合直後、30分後、1時間後、2時間後、4時間後、24時間後に記録した。味については配合直後及び24時間後確認した。

(2) バラシクロビル残存率

表5に従い試料を採取し、液体クロマトグラフ法(絶対検量線法)によりバラシクロビル含量を測定し、配合直後(100)に対する割合(%)を求めた。なお、測定は3回行った。

表5 試料採取量及び採取方法

配合品 No	状態	採取量	採取方法
1~4	液状	3mL	1本の瓶をとり、振り混ぜた後3回測定分を採取した。
5~10	ゲル状	0.5g	1本の瓶中の上、中、下部より採取した。ただし、配合品6(室温保存)は均一な懸濁液であったため、配合24時間後は振り混ぜた後に3回測定分を採取した。

5. 結果

表 6-1 バルトレックス顆粒 50%と食品の配合変化試験成績（室温保存）

保存条件		配合処方	測定項目	保存期間							
温度	光			配合直後	30分後	1時間後	2時間後	4時間後	24時間後		
室温 (約 23～ 28℃)	室内光 (約 1000 Lux)	配合品 1 ポカリ スエット	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
			におい	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
			味	変化なし	NT	NT	NT	NT	NT	苦味を感じる	
			ハ ⁺ ラシクロピ ⁺ ル 残存率 (%)	100	NT	NT	NT	NT	NT	97.46±2.13	
		配合品 2 カルピス ウォーター	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			におい	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			味	変化なし	NT	NT	NT	NT	NT	苦味を感じる	
			ハ ⁺ ラシクロピ ⁺ ル 残存率 (%)	100	NT	NT	NT	NT	NT	98.91±3.02	
		配合品 3 ココア	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			におい	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			味	変化なし	NT	NT	NT	NT	NT	変化なし	
			ハ ⁺ ラシクロピ ⁺ ル 残存率 (%)	100	NT	NT	NT	NT	NT	99.72±4.06	
		配合品 4 オレンジ ジュース	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			におい	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			味	変化なし	NT	NT	NT	NT	NT	苦みを感じる	
			ハ ⁺ ラシクロピ ⁺ ル 残存率 (%)	100	NT	NT	NT	NT	NT	97.50±3.56	
		配合品 5 ヨーグルト	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			におい	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			味	変化なし	NT	NT	NT	NT	NT	苦味あり	
			ハ ⁺ ラシクロピ ⁺ ル 残存率 (%)	100	NT	NT	NT	NT	NT	106.54±1.49	
		配合品 6 アイス クリーム	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			におい	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			味	変化なし	NT	NT	NT	NT	NT	変化なし	
			ハ ⁺ ラシクロピ ⁺ ル 残存率 (%)	100	NT	NT	NT	NT	NT	107.41±6.03	
		配合品 7 プリン	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			におい	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			味	変化なし	NT	NT	NT	NT	NT	苦味を感じる	
			ハ ⁺ ラシクロピ ⁺ ル 残存率 (%)	100	NT	NT	NT	NT	NT	108.02±7.89	
		配合品 8 ゼリー (チョコ)	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			におい	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			味	変化なし	NT	NT	NT	NT	NT	苦みあり	
			ハ ⁺ ラシクロピ ⁺ ル 残存率 (%)	100	NT	NT	NT	NT	NT	101.20±1.39	
		配合品 9 ゼリー (いちご)	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			におい	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			味	変化なし	NT	NT	NT	NT	NT	苦みあり	
			ハ ⁺ ラシクロピ ⁺ ル 残存率 (%)	100	NT	NT	NT	NT	NT	106.22±0.50	
		配合品 10 ジャム	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			におい	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			味	変化なし	NT	NT	NT	NT	NT	変化なし	
			ハ ⁺ ラシクロピ ⁺ ル 残存率 (%)	100	NT	NT	NT	NT	NT	107.62±2.07	

NT：測定せず

表 6-2 パルトレックス顆粒 50%と食品の配合変化試験成績（冷蔵・冷凍保存）

保存条件		配合処方	測定項目	保存期間					
温度	光			配合直後	30分後	1時間後	2時間後	4時間後	24時間後
冷蔵 (約4℃)		配合品1 ポカリスエット	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			におい	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			味	変化なし	NT	NT	NT	NT	苦味を感じる
			ハ ⁺ ラシクロピ ⁺ ル 残存率 (%)	100	NT	NT	NT	NT	98.48±1.07
		配合品2 カルピス ウォーター	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			におい	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			味	変化なし	NT	NT	NT	NT	苦味を感じる
			ハ ⁺ ラシクロピ ⁺ ル 残存率 (%)	100	NT	NT	NT	NT	98.81±0.44
		配合品3 ココア	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			におい	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			味	変化なし	NT	NT	NT	NT	変化なし
			ハ ⁺ ラシクロピ ⁺ ル 残存率 (%)	100	NT	NT	NT	NT	97.59±2.98
		配合品4 オレンジ ジュース	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			におい	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			味	変化なし	NT	NT	NT	NT	苦味を感じる
ハ ⁺ ラシクロピ ⁺ ル 残存率 (%)	100		NT	NT	NT	NT	103.68±5.67		
配合品5 ヨーグルト	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし		
	におい	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし		
	味	変化なし	NT	NT	NT	NT	苦味あり		
	ハ ⁺ ラシクロピ ⁺ ル 残存率 (%)	100	NT	NT	NT	NT	102.80±4.00		
冷凍 (約-20℃)	配合品6 アイス クリーム	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		におい	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		味	変化なし	NT	NT	NT	NT	変化なし	
		ハ ⁺ ラシクロピ ⁺ ル 残存率 (%)	100	NT	NT	NT	NT	114.49±8.86	
冷蔵 (約4℃)	配合品7 プリン	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		におい	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		味	変化なし	NT	NT	NT	NT	変化なし	
		ハ ⁺ ラシクロピ ⁺ ル 残存率 (%)	100	NT	NT	NT	NT	109.20±4.14	
	配合品8 ゼリー (チョコ)	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		におい	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		味	変化なし	NT	NT	NT	NT	苦みあり	
		ハ ⁺ ラシクロピ ⁺ ル 残存率 (%)	100	NT	NT	NT	NT	96.14±3.64	
	配合品9 ゼリー (いちご)	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		におい	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		味	変化なし	NT	NT	NT	NT	苦みあり	
		ハ ⁺ ラシクロピ ⁺ ル 残存率 (%)	100	NT	NT	NT	NT	107.93±3.95	
配合品10 ジャム	外観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし		
	におい	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし		
	味	変化なし	NT	NT	NT	NT	変化なし		
	ハ ⁺ ラシクロピ ⁺ ル 残存率 (%)	100	NT	NT	NT	NT	94.98±2.14		

NT：測定せず

【追加試験】

1. 目的：食品と配合した際の、より短時間での味の変化を確認する。

2. 試験内容

使用した食品：前回試験と同様（表1）。 配合方法：前回試験と同様（表2）。

試験方法：各配合品の保存条件、保存期間は表7に示したとおりである。測定ポイントは表8に示す。

試料は、各測定ポイントにおいて振り混ぜた後に採取した。

表7 保存条件、保存期間、測定項目

保存条件			保存期間	測定項目
温度	光	容器		
室温（23～28℃）	室内光（約1000Lux）	無色透明ガラス瓶（密栓）	配合直後から60分	味
冷蔵（3～5℃）	—	無色透明ガラス瓶（密栓）		
冷凍（-18℃）	—	無色透明ガラス瓶（密栓）		

表8 測定ポイント

保存条件	配合直後	1分後	3分後	5分後	10分後	15分後	30分後	60分後
室温	●	●	●	●	●	●	●	●
冷蔵（冷凍）		●	●	●	●	●	●	●

3. 結果

表9-1 バルトレックス顆粒50%と食品の配合変化試験成績（室温保存）

保存条件		配合品	保存期間							
温度	光		配合直後	1分後	3分後	5分後	10分後	15分後	30分後	60分後
室温 （約23 ～28℃）	室内光 （約 1000Lux）	ポカリスエット	1	1	1	1	3	3	4	4
		カルピスウォーター	1	1	1	2	2	3	3	4
		ココア	1	1	1	1	1	1	1	1
		オレンジジュース	1	1	1	1	1	2	3	4
		ヨーグルト	1	1	1	1	1	1	2	3
		アイスクリーム	1	1	1	1	1	1	1	1
		プリン	1	1	1	1	1	1	2	2
		ゼリー（チョコ）	1	1	1	1	1	1	2	2
		ゼリー（いちご）	1	1	1	1	2	3	3	3
		ジャム	1	1	1	1	1	1	1	1

1：変化なし 2：わずかに苦味を感じる 3：苦味を感じる 4：強い苦味を感じる

表9-2 バルトレックス顆粒50%と食品の配合変化試験成績（冷蔵・冷凍保存）

保存条件		配合品	保存期間							
温度	光		配合直後	1分後	3分後	5分後	10分後	15分後	30分後	60分後
冷蔵 （約4℃）		ポカリスエット	1	1	1	1	1	1	2	3
		カルピスウォーター	1	1	1	1	1	2	2	3
		ココア	1	1	1	1	1	1	1	1
		オレンジジュース	1	1	1	1	1	1	1	1
		ヨーグルト	1	1	1	1	1	1	1	1
冷凍 （約20℃）		アイスクリーム	1	1	1	1	1	1	1	1
冷蔵 （約4℃）		プリン	1	1	1	1	1	1	1	1
		ゼリー（チョコ）	1	1	1	1	1	1	1	1
		ゼリー（いちご）	1	1	1	1	1	2	2	2
		ジャム	1	1	1	1	1	1	1	1

1：変化なし 2：わずかに苦味を感じる 3：苦味を感じる 4：強い苦味を感じる

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1