

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

平成17年10月
日本ヘキササル株式会社
山形県上山市新金谷827-7

抗ウイルス化学療法剤
指定医薬品、処方せん医薬品

ビルヘキササル[®]錠 200mg
ビルヘキササル[®]錠 400mg
ビルヘキササル[®]顆粒 40%

アシクロビル製剤

使用上の注意改訂のご案内

謹啓 時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、自主改訂により、弊社製品『ビルヘキササル錠 200mg・400mg、ビルヘキササル顆粒 40%』の使用上の注意事項を改訂致しましたので、ここに謹んでご案内申し上げます。つきましては、今後本剤をご使用されます際には、この使用上の注意に十分ご留意頂きますようお願い申し上げます。 敬白

改訂内容（下線部改訂部分）

改訂後	改訂前
<用法及び用量に関連する使用上の注意> 腎障害のある患者又は腎機能の低下している患者、 <u>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、本剤の投与間隔の目安は下表のとおりである（参考）。</u> （「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「5. 高齢者への投与」及び「8. 過量投与」の項参照）	<用法及び用量に関連する使用上の注意> 腎障害のある患者又は腎機能の低下している患者（ <u>高齢者を含む</u> ）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、本剤の投与間隔の目安は下表のとおりである（参考）。
1. 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 <u><用法及び用量に関連する使用上の注意>及び「2. 重要な基本的注意」の項参照</u> (2) 肝障害のある患者 [肝障害が増悪するおそれがある。] (3) 高齢者 [<用法及び用量に関連する使用上の注意>、「2. 重要な基本的注意」及び「5. 高齢者への投与」の項参照] (4) 小児 [「7. 小児等への投与」の項参照] 2. 重要な基本的注意 (1) ~ (3) : 現行のとおり (4) <u>本剤は、主として腎臓から排出されるため、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、本剤の投与間隔を調節すること（<用法及び用量に関連する使用上の注意>及び「8. 過量投与」の項参照）。</u> また、 <u>これら患者においては、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（「4. 副作用」の項参照）。</u> なお、一般にこれら精神神経系の副作用は本剤の投与中止により回復する。 (5) <u>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（「5. 高齢者への投与」の項参照）。</u>	1. 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 <u><用法及び用量に関連する使用上の注意>の項参照</u> (2) 肝障害のある患者 [肝障害が増悪するおそれがある。] (3) 高齢者 [<用法及び用量に関連する使用上の注意>、「5. 高齢者への投与」の項参照] (4) 小児 [「7. 小児等への投与」の項参照] 2. 重要な基本的注意 (1) ~ (3) : 現行のとおり 追記 (4) <u>脱水症状をおこしやすいと考えられる患者では、本剤の投与中は十分な水分補給を行うこと（「5. 高齢者への投与」の項参照）。</u>

改訂後	改訂前
<p>5. 高齢者への投与 本剤は、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血中濃度が持続するおそれがあるので、<u>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</u>(<u><用法及び用量に関連する使用上の注意>及び「2. 重要な基本的注意」の項参照</u>)。また、本剤の投与中は<u>適切な水分補給を行うこと</u>。</p> <p>6. 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。[動物実験(ラット)の妊娠10日目に、母動物に腎障害のあらわれる大量(200mg/kg/day以上)を皮下投与した実験では、胎児に頭部及び尾の異常が認められたと報告されている。] (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行が報告されている。]</p>	<p>5. 高齢者への投与 本剤は、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血中濃度が持続するおそれがあるので、<u>患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること</u>。また、本剤の投与中は十分な水分補給を行うこと。</p> <p>6. 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。[動物実験(ラット)の非標準的手法で、器官形成期(妊娠9～11日目)に母動物に腎障害のあらわれる大量(200mg/kg/day以上)を皮下投与した実験では、胎児に頭部及び尾の異常が認められたと報告されている。] (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行が報告されている。]</p>

【改訂理由】

アシクロビル製剤の企業報告に基づき、注意喚起を行うものです。

なお、改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報(DSU) 143」(2005年10月)に掲載されます。

改訂後の【使用上の注意】全文

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分あるいは塩酸バラシクロビルに対し過敏症の既往歴のある患者

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

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、本剤の投与間隔の目安は下表のとおりである（参考）。（「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「5. 高齢者への投与」及び「8. 過量投与」の項参照）

クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73m ²)	単純疱疹の治療	带状疱疹の治療
> 25	1回200mgを1日5回	1回800mgを1日5回
10～25	" 1日5回	" 1日3回
< 10	" 1日2回	" 1日2回

【使用上の注意】

1. 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 [<用法及び用量に関連する使用上の注意>及び「2. 重要な基本的注意」の項参照]
- (2) 肝障害のある患者 [肝障害が増悪するおそれがある。]
- (3) 高齢者 [<用法及び用量に関連する使用上の注意>、「2. 重要な基本的注意」及び「5. 高齢者への投与」の項参照]
- (4) 小児 [「7. 小児等への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は、発病初期に近いほど効果が期待できるので、早期に投与を開始することが望ましい。
(ビルヘキサール錠)
なお、带状疱疹の治療においては原則として皮疹出現後5日以内に投与を開始すること。
(ビルヘキサール顆粒)
なお、原則として带状疱疹の治療においては皮疹出現後5日以内に、また、水痘の治療においては皮疹出現後3日以内に投与を開始すること。
- (2) 単純疱疹の治療においては本剤を5日間使用し、また、带状疱疹の治療においては本剤を7日間使用し、改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、他の治療に切り替えること。
- (3) 本剤は、主として免疫機能の低下を伴わない患者に適応される。悪性腫瘍、自己免疫疾患などの免疫機能の低下した患者には、アシクロビル注射剤の点滴静脈内投与等を考慮すること。
- (4) 本剤は、主として腎臓から排出されるため、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、本剤の投与間隔を調節すること（<用法及び用量に関連する使用上の注意>及び「8. 過量投与」の項参照）。また、これら患者においては、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（「4. 副作用」の項参照）。なお、一般にこれら精神神経系の副作用は本剤の投与中止により回復する。
- (5) 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（「5. 高齢者への投与」の項参照）。

3. 相互作用

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	本剤の排泄が抑制され、本剤の平均血漿中半減期が18%延長し、平均血漿中濃度曲線下面積が40%増加するとの報告がある。 ^{注)}	プロベネシドは尿細管分泌を阻害するため、本剤の腎排泄が抑制されるとの報告がある。
シメチジン	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が27%増加するとの報告がある（塩酸バラシクロビルでのデータ）。 ^{注)}	シメチジンは尿細管分泌を阻害するため、アシクロビルの腎排泄が抑制されるとの報告がある。
ミコフェノール酸モフェチル	本剤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、両方の平均血漿中濃度曲線下面積が増加するとの報告がある。 ^{注)}	本剤とミコフェノール酸モフェチル代謝物が尿細管分泌で競合すると考えられる。
テオフィリン	本剤との併用によりテオフィリンの中毒症状があらわれることがある。	機序は不明であるが、本剤がテオフィリンの代謝を阻害するためテオフィリンの血中濃度が上昇することが考えられる。

注) 特に腎機能低下の可能性のある患者（高齢者等）には慎重に投与すること。

4. 副作用

(1) 重大な副作用（頻度不明）

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

アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、血管浮腫等）

汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群（DIC）、血小板減少性紫斑病

急性腎不全

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、麻痺等がみられることがある。

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell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

(2) 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。

種類	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発熱、発疹、水疱、紅斑、蕁麻疹、そう痒、固定薬疹、光線過敏症
血液	貧血、顆粒球減少、白血球増多、好酸球増多、リンパ球増多、血小板増多、出血、紫斑、血小板減少、好塩基球増多、リンパ球減少

種 類	頻度不明
肝 臓	肝腫大、肝機能検査値異常（AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇）
腎 臓	BUN上昇、血清クレアチニン値上昇、血尿、尿円柱、蛋白尿、膿尿、乏尿、結晶尿
消 化 器	下痢、軟便、嘔気、嘔吐、腹痛、胃痛、心窩部痛、胃不快感、消化不良、食欲不振、胃炎、舌炎、口渇、便秘、鼓腸放屁
精神神経系	傾眠、眠気、振戦、めまい、感情鈍麻、意識障害、見当識障害、情動失禁、うつ状態、そう状態、集中力障害、徘徊、離人症、興奮、健忘、多弁、不眠、不安、言語障害、独語、異常感覚、運動失調、歩行異常、不随意運動、れん縮、しびれ感、眼振等
循 環 器	動悸、頻脈、不整脈、胸痛、血圧上昇、血圧低下
筋 骨 格	関節痛、筋肉痛
泌 尿 器	排尿困難、尿閉
全身症状	頭痛、悪寒、発熱、全身倦怠感、失神、蒼白、ほてり、浮腫、脱力感、筋力低下
そ の 他	血清トリグリセライド値上昇、AG比低下、血清コレステロール値上昇、尿糖、血清アルブミン低下、血清カリウム値上昇、肺炎、咽頭炎、呼吸困難、喘鳴、胸水、疼痛、難聴、結膜炎、視力異常、味覚障害、脱毛、発汗、低ナトリウム血症、血清蛋白低下

注)このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

本剤は、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（<用法及び用量に関連する使用上の注意>及び「2. 重要な基本的注意」の項参照）。また、本剤の投与中は適切な水分補給を行うこと。

6. 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。[動物実験（ラット）の妊娠10日目に、母動物に腎障害のあらわれる大量（200mg/kg/day以上）を皮下投与した実験では、胎児に頭部及び尾の異常が認められたと報告されている。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児及び新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

(1) 徴候、症状：

アシクロピルを数日間経口過量投与された際には、胃腸管症状（嘔気、嘔吐等）及び精神神経症状（頭痛、錯乱等）の発現が認められている。過量静脈内投与の場合は、血清クレアチニン及びBUNの上昇に続き腎不全の発現が認められている。また、過量静脈内投与後に、精神神経症状（錯乱、幻覚、興奮、てんかん発作、昏睡等）が認められている。

(2) 処置：

患者の状態を注意深く観察すること。血液透析により、アシクロピルを血中より効率的に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。

9. 使用上の注意（ビルヘキササル錠）

薬剤交付時：

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

10. その他の注意（ビルヘキササル錠、ビルヘキササル顆粒）

骨髄小核試験において、高用量（マウス腹腔内投与、180mg/kg以上）で染色体異常の誘発性を疑わせる所見が得られている。[Ames試験、マウス優性致死試験等では陰性であったが、マウスに180、360、720mg/kgを腹腔内1回投与した骨髄小核試験では、小核出現頻度に用量相関性の有意な増加が認められた。]