

「効能・効果」、「用法・用量」及び 「使用上の注意」改訂のお知らせ

2010年7月

大正薬品工業株式会社
滋賀県甲賀市甲賀町大原市場3番地
TEL 0748(88)3366

処方せん医薬品^注

抗ウイルス化学療法剤

ビゾクロス錠 200
ビゾクロス錠 400

アシクロビル錠

VIZOCROSS[®] Tablets 200・400

処方せん医薬品^注

抗ウイルス化学療法剤

ビゾクロス顆粒 40%

アシクロビル顆粒

VIZOCROSS[®] Granules 40%

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

この度、標記製品につきまして、小児適応追加の承認を取得致しました。承認取得に伴い、「効能・効果」、「用法・用量」及び「使用上の注意」を自主改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。流通在庫の関係から、改訂添付文書を封入した製品をお届けするまでに若干の日時を要します。今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

■ 改訂内容（ _____ 部 自主改訂）

改 訂 後	改 訂 前
<p>【効能・効果】</p> <p>[ビゾクロス錠 200・400]</p> <p>[成人]</p> <ul style="list-style-type: none">・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・带状疱疹 <p>[小児]</p> <ul style="list-style-type: none">・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・带状疱疹・性器ヘルペスの再発抑制 <p>[ビゾクロス顆粒 40%]</p> <p>[成人]</p> <ul style="list-style-type: none">・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・带状疱疹	<p>【効能・効果】</p> <p>[ビゾクロス錠 200・400]</p> <ul style="list-style-type: none">単純疱疹骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制带状疱疹 <p>[ビゾクロス顆粒 40%]</p> <ul style="list-style-type: none">○単純疱疹○骨髄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○带状疱疹○水痘

改訂後	改訂前
<p>【小児】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 ・带状疱疹 ・水痘 ・性器ヘルペスの再発抑制 <p>【ビゾクロス錠 200・400／顆粒 40%共通】</p> <p>＜効能・効果に関連する使用上の注意＞</p> <p>(1)小児の性器ヘルペスの再発抑制においては、<u>体重 40kg 以上に限り投与すること。</u></p> <p>(2)成人における性器ヘルペス再発抑制に対する適応はない。</p>	<p>← 新設</p>
<p>【用法・用量】</p> <p>【ビゾクロス錠 200・400】</p> <p>【成人】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・単純疱疹: 通常、成人には 1 回アシクロビルとして 200mg を 1 日 5 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 1 回アシクロビルとして 200mg を 1 日 5 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。 ・带状疱疹: 通常、成人には 1 回アシクロビルとして 800mg を 1 日 5 回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 <p>【小児】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・単純疱疹: <u>通常、小児には体重 1kg 当たり 1 回アシクロビルとして 20mg を 1 日 4 回経口投与する。ただし、1 回最高用量は 200mg とする。</u> ・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: <u>通常、小児には体重 1kg 当たり 1 回アシクロビルとして 20mg を 1 日 4 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 200mg とする。</u> ・带状疱疹: <u>通常、小児には体重 1kg 当たり 1 回アシクロビルとして 20mg を 1 日 4 回経口投与する。ただし、1 回最高用量は 800mg とする。</u> ・性器ヘルペスの再発抑制: <u>通常、小児には体重 1kg 当たり 1 回アシクロビルとして 20mg を 1 日 4 回経口投与する。ただし、1 回最高用量は 200mg とする。</u> なお、年齢、症状により適宜増減する。 	<p>【用法・用量】</p> <p>【ビゾクロス錠 200・400】</p> <p>単純疱疹: 通常、成人には 1 回アシクロビルとして 200mg を 1 日 5 回経口投与する。 骨髄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 1 回アシクロビルとして 200mg を 1 日 5 回骨髄移植施行 7 日前より施行後 35 日まで経口投与する。</p> <p>带状疱疹: 通常、成人には 1 回アシクロビルとして 800mg を 1 日 5 回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>

改訂後

〔ビゾクロス顆粒 40%〕

〔成人〕

- ・**単純疱疹:**
通常、成人には1回アシクロビルとして200mgを1日5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1回アシクロビルとして200mgを1日5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1回アシクロビルとして800mgを1日5回経口投与する。
- なお、年齢、症状により適宜増減する。

〔小児〕

- ・**単純疱疹:**
通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は200mg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、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4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200mgとする。
 - ・**帯状疱疹:**
通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は800mgとする。
 - ・**水痘:**
通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は800mgとする。
 - ・**性器ヘルペスの再発抑制:**
通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は200mgとする。
- なお、年齢、症状により適宜増減する。

〔ビゾクロス錠 200・400／顆粒 40%共通〕

＜用法・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)^{注)}。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」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	帯状疱疹の治療
>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

注)外国人における成績である。

改訂前

〔ビゾクロス顆粒 40%〕

- 単純疱疹:**
通常、成人には1回アシクロビルとして200mgを1日5回経口投与する。
 - 骨髄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1回アシクロビルとして200mgを1日5回骨髄移植施行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1回アシクロビルとして800mgを1日5回経口投与する。
 - 水痘:**
通常、小児には体重1kgあたり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は800mgとする。
- なお、年齢、症状により適宜増減する。

〔ビゾクロス錠 200・400／顆粒 40%共通〕

＜用法・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)^{注)} [「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」、「5.高齢者への投与」、「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	帯状疱疹の治療
>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

注)外国人における成績である。

改 訂 後	改 訂 前
<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>〔ビゾクロス錠 200・400〕</p> <p>(1)略:現行どおり</p> <p>(2)単純疱疹の治療においては本剤を 5 日間使用し、また、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。<u>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。</u></p> <p>(3)略:現行どおり</p> <p>(4)<u>本剤による性器ヘルペスの再発抑制療法は、性器ヘルペスの発症を繰り返す患者(免疫正常患者においては、おおむね年 6 回以上の頻度で再発する者)に対して行うこと。また、本剤を 1 年間投与後、投与継続の必要性について検討することが推奨される。</u></p> <p>(5)略:現行の(4)を移項</p> <p>(6)略:現行の(5)を移項</p> <p>〔ビゾクロス顆粒 40%〕</p> <p>(1)略:現行どおり</p> <p>(2)単純疱疹及び水痘の治療においては本剤を 5 日間使用し、また、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。<u>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。</u></p> <p>(3)略:現行どおり</p> <p>(4)<u>本剤による性器ヘルペスの再発抑制療法は、性器ヘルペスの発症を繰り返す患者(免疫正常患者においては、おおむね年 6 回以上の頻度で再発する者)に対して行うこと。また、本剤を 1 年間投与後、投与継続の必要性について検討することが推奨される。</u></p> <p>(5)略:現行の(4)を移項</p> <p>(6)略:現行の(5)を移項</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>〔ビゾクロス錠 200・400〕</p> <p>(1)略</p> <p>(2)単純疱疹の治療においては本剤を 5 日間使用し、また、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。</p> <p>(3)略</p> <p>← 新設</p> <p>(4)略</p> <p>(5)略</p> <p>〔ビゾクロス顆粒 40%〕</p> <p>(1)略</p> <p>(2)単純疱疹及び水痘の治療においては本剤を 5 日間使用し、また、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。</p> <p>(3)略</p> <p>← 新設</p> <p>(4)略</p> <p>(5)略</p>
<p>4. 副作用</p> <p>〔ビゾクロス錠 200・400／顆粒 40% 共通〕</p> <p>(1)重大な副作用(頻度不明)</p> <p>1)～4)略:現行どおり</p> <p>5)中毒性表皮壊死症(<u>Toxic Epidermal Necrolysis : TEN</u>)、皮膚粘膜眼症候群(<u>Stevens-Johnson 症候群</u>)</p> <p>6)～9)略:現行どおり</p>	<p>4. 副作用</p> <p>〔ビゾクロス錠 200・400／顆粒 40% 共通〕</p> <p>(1)重大な副作用(頻度不明)</p> <p>1)～4)略</p> <p>5)皮膚粘膜眼症候群(<u>Stevens-Johnson 症候群</u>)、中毒性表皮壊死症(<u>Lyell 症候群</u>)</p> <p>6)～9)略</p>

改訂内容は、日本製薬団体連合会発行「DRUG SAFETY UPDATE (DSU) 医薬品安全対策情報 No. 191、2010 年 7 月下旬発行予定)」に掲載されます。

☆ 次ページ以降に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので併せてご参照下さい。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分あるいはバラシクロビル塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1)小児の性器ヘルペスの再発抑制においては、体重40kg以上に限り投与すること。
- (2)成人における性器ヘルペスの再発抑制に対する適応はない。

<用法・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)[※]。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」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	帯状疱疹の治療
>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

注)外国人における成績である。

【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)

[ビゾクロス錠 200・400／顆粒 40%共通]

- (1)腎障害のある患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「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・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」の項参照)
- (4)小児(「小児等への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

[ビゾクロス錠 200・400]

- (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。なお、帯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。
- (2)単純疱疹の治療においては本剤を5日間使用し、また、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。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。

[ビゾクロス顆粒 40%]

- (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。なお、原則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3日以内に投与を開始すること。

- (2)単純疱疹及び水痘の治療においては本剤を5日間使用し、また、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。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。

[ビゾクロス錠 200・400／顆粒 40%共通]

- (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)本剤による性器ヘルペスの再発抑制療法は、性器ヘルペスの発症を繰り返す患者(免疫正常患者においては、おおむね年6回以上の頻度で再発する者)に対して行うこと。また、本剤を1年間投与後、投与継続の必要性について検討することが推奨される。
- (5)本剤は、主として腎臓から排泄されるため、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・用量に関連する使用上の注意」及び「過量投与」の項参照)。また、これらの患者においては、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(「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。
- (6)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起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)。

[以下、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」までビゾクロス錠 200・400／顆粒 40%共通]

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
プロベネド	本剤の排泄が抑制され、本剤の平均血漿中濃度が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 [※] 。	プロベネ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(バラシクロビル塩酸塩でのデータ) [※] 。	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 [※] 。	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。
テオフィン	本剤との併用によりテオフィ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、本剤がテオフィンの代謝を阻害するためテオフィンの血中濃度

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
		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

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(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。

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

(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。

	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
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、鼓張放屁
精神神経系	傾眠、眠気、振戦、めまい、感情鈍磨、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、血清カルウム値上昇、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・用量に関連する使用上の注意」、「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、母動物に腎障害があらわれる大量(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。〕

[ビゾクロス錠 200・400]

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)。

[ビゾクロス顆粒 40%]

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(使用経験が少くない)。

[ビゾクロス錠 200・400/顆粒 40%共通]

8. 過量投与

徴候・症状: アシクロビ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。

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ビルを血中より効果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。

[ビゾクロス錠 200・400 のみ、ビゾクロス顆粒 40%は該当せず]

9. 適用上の注意

薬剤交付時:

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

[ビゾクロス錠 200・400/顆粒 40%共通(顆粒 40%では項番号が9となる)]

10. その他の注意

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。〕