

# 市販直後調査

平成19年4月～平成19年10月

2007年4月作成

－ 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読み下さい。－

## 新医薬品の「使用上の注意」の解説

抗ウイルス化学療法剤

指定医薬品

処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

# バルトレックス<sup>®</sup>顆粒50%

# VALTREX<sup>®</sup> Granules

**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

グラクソ・スミスクライン 株式会社

# はじめに

バルトレックス®錠500及びバルトレックス®顆粒50%は、グラクソ・スミスクライン社によって開発された抗ウイルス薬で、アシクロビルの経口吸収性を改善したプロドラッグです。

バルトレックスは経口投与により消化管から吸収された後、速やかに活性代謝物であるアシクロビルに変換され、ヘルペス群ウイルスに対して強力な抗ウイルス作用を示します。アシクロビルは、正常細胞内ではほとんど活性化されないため、正常細胞への毒性は低い薬剤です。

この度、帯状疱疹、単純疱疹、性器ヘルペスの再発抑制療法に加え、バルトレックス顆粒において水痘の適応が承認されました。本冊子では、バルトレックス顆粒の使用に際しての注意事項を「使用上の注意」の項目毎に改めて解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

## 目次

効能・効果、用法・用量	1
禁忌	2
効能・効果に関連する使用上の注意	4
用法・用量に関連する使用上の注意	6
使用上の注意	
1. 慎重投与	10
2. 重要な基本的注意	14
3. 相互作用	24
4. 副作用	28
5. 高齢者への投与	38
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	40
7. 小児等への投与	44
8. 過量投与	44
9. その他の注意	46
参考資料：国内副作用発現状況	50
参考文献	53

## 【効能・効果】

単純疱疹  
帯状疱疹  
性器ヘルペスの再発抑制  
水痘

## 【用法・用量】

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。

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。

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感染症の成人（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。

水痘：通常、小児には体重1kgあ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。

**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

## ⇒ 禁忌

医薬品全般に対する一般的な注意事項です。

バルトレックス錠及び顆粒の成分に対して過敏症の既往のある患者では、バルトレックスの投与により更に重篤な過敏症状が発現するおそれがあります。また、バルトレックス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ります。

したがって、本剤の投与に際しては、本剤の成分あるいはアシクロビルに対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤の投与を行わないで下さい。

参考：

バルトレックス顆粒及び錠の成分は以下のとおりです。

### バルトレックス顆粒50%

成分・含量	1g中に塩酸バラシクロビル556mg(バラシクロビルとして500mg)
添加物	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

### バルトレックス錠500mg

成分・含量	1錠中に塩酸バラシクロビル556mg(バラシクロビルとして500mg)
添加物	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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、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

### 効能・効果に関連する使用上の注意

性器ヘルペスの再発抑制に対する本剤の投与により、セックスパートナーへの感染を抑制することが認められている（「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。

## ⇒ 効能・効果に関連する使用上の注意

本剤を性器ヘルペスの再発抑制に対し投与することにより、セックスパートナーへの感染を抑制することが海外の臨床試験で認められています。

しかしながら、本剤投与中でもセックスパートナーへの感染のリスクはありますので、コンドームの使用等が推奨されます。

以下に、添付文書の「【臨床成績】性器ヘルペスのセックスパートナーへの感染抑制」の項の記載を抜粋します。

### 性器ヘルペスのセックスパートナーへの感染抑制

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（1484例）の結果は以下のとおりである。

#### (1)臨床効果

8ヵ月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、本剤1回500mg1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。

### 用法・用量に関連する使用上の注意

- (1)免疫正常患者において、性器ヘルペスの再発抑制に本剤を使用している際に再発が認められた場合には、1回500mg1日1回投与（性器ヘルペスの再発抑制に対する用法・用量）から1回500mg1日2回投与（単純疱疹の治療に対する用法・用量）に変更すること。治癒後は必要に応じ1回500mg1日1回投与（性器ヘルペスの再発抑制に対する用法・用量）の再開を考慮すること。また、再発抑制に対して本剤を投与しているにもかかわらず頻回に再発を繰り返すような患者に対しては、症状に応じて1回250mg1日2回又は1回1000mg1日1回投与に変更することを考慮すること（「臨床成績」の項参照）。

## ⇒ 用法・用量に関連する使用上の注意（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です。

本剤による再発抑制療法（1回500mg1日1回投与）中に再発がみられた場合には、単純疱疹の治療に対する用法・用量である「1回500mg1日2回」に変更してください。治癒後には必要に応じ再発抑制療法の再開を考慮してください。

なお、再発抑制に対し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おいては、症状に応じて「1回250mg1日2回投与」あるいは「1回1000mg1日1回投与」に変更することを考慮してください。

## 用法・用量に関連する使用上の注意

(2)腎障害のある患者又は腎機能の低下している患者、高齢者では、精神神経系の副作用があらわれやすいので、投与間隔を延長するなど注意すること。なお、本剤の投与量及び投与間隔の目安は下表のとおりである。また、血液透析を受けている患者に対しては、患者の腎機能、体重又は臨床症状に応じ、クレアチニンクリアランス 10 mL/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	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	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感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm <sup>3</sup> 以上)には、500mgを12時間毎	500mgを24時間毎 なお、HIV感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm <sup>3</sup> 以上)には、500mgを12時間毎	250mgを24時間毎 なお、HIV感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm <sup>3</sup> 以上)には、500mgを24時間毎	250mgを24時間毎 なお、HIV感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm <sup>3</sup> 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。

## ⇒ 用法・用量に関連する使用上の注意 (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、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の正常な患者に比べて高いことが知られていますので、単純疱疹、帯状疱疹の治療あるいは性器ヘルペスの再発抑制治療を目的とした成人患者に対して本剤を投与する場合には、表に示すクレアチニンクリアランスを指標とした目安を参考に投与量の減量あるいは投与間隔の延長を考慮して下さい。

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ません。

腎機能の低下が疑われる患者にバルトレックスを投与する場合には、腎機能検査（血清クレアチニン測定等）を実施してください。  
また、一般的に高齢者では腎機能が低下していることが考えられるので、腎機能検査の実施をお願いします。

血液透析を受けている患者における用法・用量は、患者の腎機能、体重又は臨床症状に応じ、クレアチニンクリアランス10mL/min未満の目安よりさらに減量（250mgを24時間毎 等）することを考慮してください。

アシクロビルは血液透析により体内から除去されることから、透析日は透析後に投与して下さい。透析日以外の日にも1日推奨用量を投与して下さい。

なお、体内の薬物動態には個人差があるため、目安どおり投与間隔を延長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りますので、このような副作用が発現した場合には直ちに服用を中止し、医師に連絡するよう患者に説明してください。

バルトレックス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ますが、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ます。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へ代謝されることが確認されました<sup>1)</sup>。しかしながら、肝障害のある患者での臨床使用経験は現在のところ限られていますので、肝障害のある患者に本剤を投与する際には、患者の状態を慎重に観察して下さい。

## 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・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]

## ⇒ 慎重投与 (1)

バルトレックスの活性代謝物であるアシクロビルは、腎から排泄されるので、腎障害のある患者では血中濃度が高くなる可能性があります。

日本人腎透析患者（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を単回経口投与した場合の薬物動態パラメータは以下のとおりでした。4時間の透析により血漿中のアシクロビルは約70%が除去されました。

被験者	例数	単回経口投与時の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)			
		C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> <sup>注)</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·hr/mL)
腎機能障害患者	18	10.60±4.22	2.00 (1.00-4.00)	22.2±5.0	249.43±105.09

注) 中央値 (範囲)

また、海外の薬物動態試験において、透析患者（血清クレアチニン値；平均8.9 mg/dL）にバルトレックス1000mgを単回経口投与（空腹時）した場合、アシクロビルの血漿中半減期（約14時間）は健康成人の約5倍に延長し、AUCは約6.5倍に増加しました。さらに、血液透析を4時間実施した場合には、体内に存在するアシクロビルの約1/3が透析により除去されました<sup>2)</sup>。

したがって、腎障害患者にバルトレックスを投与する際には、必要に応じて投与間隔を延長し、患者の状態を慎重に観察して下さい。

なお、体内の薬物動態には個人差があるため、目安どおり投与間隔を延長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りますので、このような副作用が発現した場合には直ちに服用を中止し、医師に連絡するよう患者に説明してください。

## 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）
  - (2) 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」及び「薬物動態」の項参照]

## ⇒ 慎重投与 (2)

一般に高齢者では腎機能等が低下していることが考えられるので、バルトレックスの活性代謝物であるアシクロビルの血中濃度が高くなる可能性があります。

海外の薬物動態試験において、高齢者（平均72歳、クレアチニンクリアランス；平均57mL/min）に本剤を経口投与した場合、健康成人（平均26歳）に比べ血漿中アシクロビルのCmax及びAUCはそれぞれ15～20%及び30～50%増加しました<sup>3)</sup>。

したがって、高齢者にバルトレックスを投与する際には、腎機能検査を実施し、クレアチニンクリアランス値に応じて投与間隔を延長し、患者の状態を慎重に観察して下さい。

## 使用上の注意

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の生物学的利用率はアシクロビル経口製剤よりも高く、また、本剤（25mg/kg、1日3回）投与時のアシクロビル曝露量は、アシクロビル静注製剤（10mg/kg、1日3回）投与時と同程度となることから、副作用発現に留意すること（「重要な基本的注意(6)」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のが望ましい。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。
  
- (3) 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、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。

## ⇒ 重要な基本的注意 (1)

小児水痘患者に本剤25mg/kgを1日3回投与した場合のアシクロビル曝露量の推定値 (AUC<sub>24hr</sub> : 58.11 $\mu$ g $\cdot$ hr/mL、Cmax : 6.72 $\mu$ g/mL) は、アシクロビルを20mg/kg、1日4回経口投与した場合の曝露量の推定値 (AUC<sub>24hr</sub> : 32.24 $\mu$ g $\cdot$ hr/mL、Cmax : 1.53 $\mu$ g/mL) に比べ高くなり、アシクロビル10mg/kg、1日3回静脈内投与時の曝露量の推定値 (AUC<sub>24hr</sub> : 69.33 $\mu$ g $\cdot$ hr/mL、Cmax : 12.76 $\mu$ g/mL) と同程度となることが示されています<sup>4)</sup>。

アシクロビルの曝露量が増加した場合には、精神神経系症状や腎機能障害が発現する可能性が高くなるため、副作用の発現に十分留意してください。特に、腎障害のある患者また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、患者の状態を十分観察しながら慎重に投与してください。腎障害患者、腎機能の低下している患者における本剤の投与量及び投与間隔の目安は、「用法・用量に関連する使用上の注意」をご覧ください。

## ⇒ 重要な基本的注意 (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ます。带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ますが、抗ウイルス薬は、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るべきであるといわれています<sup>5)</sup>。バルトレックスもウイルスDNAの複製を阻害するという作用機序ですから、発病初期に投与を開始してください。

本剤を带状疱疹に投与する場合には皮疹出現後5日以内に開始してください。

また、小児水痘を対象とした国内臨床試験において、皮疹出現後3病日以内 (48時間以内) に投与を開始し、5日間にわたり継続投与したところ、水痘の適応を有しているアシクロビル顆粒剤と同様の有効性が示されました。したがって、小児水痘患者に本剤を投与する場合には、皮疹出現後3日以内に開始してください。

## ⇒ 重要な基本的注意 (3)

単純疱疹及び水痘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ます。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ました。

## 使用上の注意

### 2. 重要な基本的注意

- (4) 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。

## ⇒ 重要な基本的注意 (4)

带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ます。

単純疱疹、带状疱疹及び水痘に対するバルトレックスの投与期間内に改善が認められない場合には、重症化または遷延化するおそれがあるので、漫然と投与を継続せずに他の治療（ゾビラックス®点滴静注用250等）に切り替えてください。

## 使用上の注意

### 2. 重要な基本的注意

- (5) 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。

## ⇒ 重要な基本的注意 (5)

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（おおむね年6回以上の再発）患者に実施してください。

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の目安（おおむね年6回以上の再発）については、米国の疾病対策予防センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）の性感染症の治療ガイドライン（Sexually transmitted diseases treatment guidelines）<sup>6)</sup>を参考にしましたが、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ありません。

また、本剤を1年間投与した時点で投与の継続の必要性について検討してください。

## <参考>

CDCの性感染症の治療ガイドラインより、関連記載を以下に抜粋します。

性器ヘルペスの再発抑制療法は、頻回に再発がみられる患者（年間再発回数6回以上）において70～80%再発頻度を減少させ、多くの患者では症状の再発が認められなくなる。また、再発回数が少ない患者においても効果がある。アシクロビルで6年、バラシクロビル、Famciclovirで1年にわたり治療を受けている患者における安全性、有効性が評価されている。頻回に再発を繰り返す患者においては、再発のたびに治療を受けている患者に比べ、再発抑制療法を受けている患者で、高頻度に生活の質（QOL）が改善した。

多くの患者において、時間とともに性器ヘルペスの再発回数が軽減するとともに、患者の疾患に対する認識も変化していく。それゆえ、再発抑制療法中においては定期的に（例えば、年1回）、処方者は患者と投与の継続の必要性について検討すべきである。

再発抑制療法の推奨用量は以下のとおりである。

推奨用量：アシクロビル400mg、1日2回投与  
Famciclovir 250mg、1日2回投与  
バラシクロビル500mgまたは1000mg、1日1回投与

年間再発回数10回以上の患者においては、バラシクロビル1000mg、1日1回投与またはアシクロビル400mg、1日2回投与による再発抑制療法に比べ、バラシクロビル1回500mg、1日1回投与はやや効果が低い可能性が示唆されている。

（中略）

免疫不全患者においては、単純ヘルペスウイルス感染症の重症化や遷延化が懸念される。

HIV感染症患者における再発抑制療法の推奨用量は以下のとおりである。

推奨用量：アシクロビル400～800mg、1日2～3回投与  
Famciclovir 500mg、1日2回投与  
バラシクロビル500mg、1日2回投与

Famciclovir：本邦未発売  
アシクロビルの再発抑制療法は未承認

## 使用上の注意

### 2. 重要な基本的注意

- (6) 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）
- (7) 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（「高齢者への投与」の項参照）。

## ⇒ 重要な基本的注意 (6)

腎障害患者、腎機能が低下している患者、及び高齢者には、以下の点を考慮し投与してください。

アシクロビルは主として腎臓から排泄されるため、腎障害患者、腎機能が低下している患者、及び高齢者では、アシクロビルの血中濃度が持続する可能性があります。したがって、投与の際には投与間隔および投与量を調整してください。

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してください。また、精神神経系の副作用は、一般に本剤の投与中止により回復します。

なお、「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載のとおり投与間隔および投与量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ります。このような場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

精神神経症状等の副作用が見られた場合には、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、処置の一つとして血液透析を考慮してください。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%が除去できます。ゾビラックスは6時間の透析にて、血中濃度の約60%が減少します。

## ⇒ 重要な基本的注意 (7)

バルトレックス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際の腎障害の発現が報告されています<sup>7)</sup>。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超えたとき、アシクロビルが結晶化することによっておこると考えられています<sup>8)</sup>。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られます<sup>9)</sup>。

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<sup>10)</sup>、脱水症状をお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、高齢者など）、腎障害のある患者又は腎機能が低下している患者には、バルトレックスの投与中には適切に水分摂取を行うようご注意ください。



## ⇒ 重要な基本的注意 (8)

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く、これらの患者に対する有効性及び安全性は確立していません。

したがって、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していますアシクロビルの注射剤（ゾビラックス<sup>®</sup>点滴静注用250等）による治療を考慮してください。

## ⇒ 重要な基本的注意 (9)

本剤の小児水痘患者における使用経験が少ないため、本剤投与時には治療上の有益性と危険性を考慮した上で投与してください。

## 使用上の注意

### 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。 <sup>注)</sup>	プロベネシドは尿細管分泌を阻害するため、活性代謝物のアシクロビルの腎排泄が抑制されるとの報告がある。
シメチジン	本剤の活性代謝物のアシクロビルの排泄が抑制され、アシクロビルのAUCが27%増加するとの報告がある。 <sup>注)</sup>	シメチジンは尿細管分泌を阻害するため、活性代謝物のアシクロビルの腎排泄が抑制されるとの報告がある。
ミコフェノール酸モフェチル	本剤の活性代謝物のアシクロビルとの併用により、アシクロビル及びミコフェノール酸モフェチル代謝物の排泄が抑制され、両方のAUCが増加するとの報告がある。 <sup>注)</sup>	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。

<sup>注)</sup> 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。

## ⇒ 相互作用 「併用注意」

バルトレックスの活性代謝物であるアシクロビルは主に腎から排泄されますが、その機序の1つとして尿細管からの分泌が考えられています。したがって、尿細管から排泄される他の薬剤を併用すると、尿細管にて競合が起こることにより排泄が抑制され、アシクロビルや併用薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性があります。

海外の薬物動態試験において、プロベネシドとシメチジンをバルトレックスと併用投与したところ、アシクロビルの腎排泄が抑制され、アシクロビルのAUCがそれぞれ48%、27%増加しました<sup>11)</sup>。試験の概略と結果を以下に示します。

### 《概略》

健康成人男子12例を対象に、クロスオーバー法にて下記の組み合わせで投与を行い、薬物動態パラメーターを比較した。

被験薬	併用薬	
	なし	—
バラシクロビル 1000mg 空腹時経口投与	なし	—
	プロベネシド	1000mgをバラシクロビル投与の2時間前に空腹時経口投与
	シメチジン	800mg×2回、バラシクロビル投与の10時間前及び1時間前に投与、いずれも空腹時
	プロベネシド + シメチジン	各々上記と同様のスケジュールで投与

### 《結果》

バラシクロビルと、プロベネシド及びシメチジン併用時のアシクロビルの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

群	Cmax (µg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·hr/mL)
バラシクロビル単独	5.4±1.3	15.7±2.8
プロベネシド併用	6.6±2.1*	23.3±5.8*
シメチジン併用	5.8±2.0	20.0±4.2*
両剤併用	6.9±2.1*	27.5±6.1*

平均値±標準偏差 (n=12)

\*バラシクロビル単独投与群に対して有意差有り (p<0.05)

ミコフェノール酸モフェチル (販売名:セルセプト<sup>®</sup>) については、海外において、アシクロビルと併用時、ミコフェノール酸モフェチルの代謝物のAUCが約10%、アシクロビルのAUCも約18%増加することが報告されています<sup>12)</sup>。これは、腎尿細管において両剤の競合が起こり、両剤ともに排泄が抑制されるためと考えられます。

なお、腎機能低下の可能性のある患者 (高齢者を含む) に対しこれら薬剤を併用する場合には、必要に応じて投与間隔を延長するなど慎重に投与を行って下さい。

## 使用上の注意

### 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
テオフィリン	本剤の活性代謝物のアシクロビルとの併用により、テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。	機序は不明であるが、本剤の活性代謝物のアシクロビルがテオフィリンの代謝を阻害するためテオフィリンの血中濃度が上昇することが考えられる。

## ⇒ 相互作用 「併用注意」

バルトレックスの活性代謝物であるアシクロビルにより、テオフィリンの代謝が阻害されることが報告されています<sup>13)</sup>。健康成人を対象として行った国内試験において、血漿中テオフィリン濃度の24時間値が、単独投与時に比べてアシクロビル併用時には有意に高い値を示し ( $2.8 \pm 0.3 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL} \Rightarrow 4.3 \pm 0.3 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  ;  $p < 0.01$ )、またAUCも約45%増加 ( $189.9 \pm 18.2 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL} \Rightarrow 274.9 \pm 34.3 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  ;  $p < 0.01$ ) しました。

テオフィリンは有効血中濃度の範囲が狭いので、バルトレックスと併用する場合にはテオフィリン血中濃度のモニタリングを行い、テオフィリンによる中毒症状の発現に十分注意して下さい。

## 使用上の注意

### 4. 副作用

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）

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）

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、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。（再審査申請時）

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）

小児：

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。（承認時）（「臨床成績」の項参照）

## ⇒ 副作用

＜成人：帯状疱疹、単純疱疹＞

バルトレックス錠の単純疱疹を対象とした国内臨床試験（用量設定試験<sup>14)</sup>、アシクロビル対照二重盲検比較試験<sup>15)</sup>、一般臨床試験<sup>16)</sup>ほか）、帯状疱疹を対象とした国内臨床試験（用量設定試験<sup>17)</sup>、アシクロビル対照二重盲検比較試験<sup>18)</sup>、一般臨床試験<sup>19)</sup>ほか）においてみられたバルトレックスとの関連が疑われる自他覚症状及び臨床検査値異常は50頁以降をご覧ください。

また、帯状疱疹、単純疱疹の再審査期間満了までの製造販売後臨床試験の結果は、50頁以降をご覧ください。

＜性器ヘルペス再発抑制療法：海外臨床試験結果＞

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ます。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%）でした。

＜小児：水痘＞

小児水痘患者を対象とした国内臨床試験<sup>4)</sup>においてみられたバルトレックスとの関連が疑われる自他覚症状は、50頁以降をご覧ください。

## 使用上の注意

### 4. 副作用

#### (1) 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、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、血管浮腫等）**（いずれも頻度不明<sup>注1)</sup>）
- 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**（いずれも頻度不明<sup>注1)</sup>）
- ③ **急性腎不全**（0.02%）
- 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。（頻度不明<sup>注1)</sup>）
- ⑤ **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）**（いずれも頻度不明<sup>注1)</sup>）
- ⑥ **呼吸抑制、無呼吸**（いずれも頻度不明<sup>注1)</sup>）
- ⑦ **間質性肺炎**（頻度不明<sup>注1)</sup>）
- ⑧ **肝炎、肝機能障害、黄疸**（いずれも頻度不明<sup>注1)</sup>）
- ⑨ **急性膵炎**（頻度不明<sup>注1)</sup>）

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。

## ⇒ 副作用 重大な副作用

国内臨床試験において重篤な副作用として報告された「急性腎不全」以外は、副作用の頻度は不明です。

国内臨床試験においてみられた「急性腎不全」の症例の詳細は以下のとおりです<sup>18)</sup>。

性・年齢	症状(程度)	発症日・消失日	治療薬の投与	処置	因果関係	基礎疾患合併症	併用薬剤	担当医師コメント
女・20代	急性腎不全(重度)	6日後・17日後	変更なし	対症療法実施 総合電解質輸液 炭酸水素ナトリウム Kアスパルテート フロセミド セフメゾールナトリウム ファモチジン : 点滴	関連の可能性あり	てんかん	酪酸プロピオン酸ベタメタゾン (外用) ギニサミド (経口) ウェナマト (外用) レバミピト (経口) ロキソプロフェンナトリウム (経口)	投与6日後より悪心、嘔吐が始まり、次第に食欲不振となり全身倦怠感が出現した。投与7日後BUN38mg/dL,クレアチニン5.2mg/dLと上昇したため、翌日さらに検査を行い、BUN48mg/dL,クレアチニン6.6mg/dLであったため急性腎不全が疑われ腎臓内科に緊急入院した。治療前にかかなりの疲労感があり、腎機能障害に関しては、バラシクロピル投与により発症したかどうかは可能性はあるが不明。また同時に併用して内服していたロキソプロフェンナトリウムによる腎機能障害の可能性もある。追跡調査時の採血ではBUN,クレアチニンとともに正常値に戻った。

2001年2月の「使用上の注意」の改訂時の根拠となったアシクロビル製剤投与後に発現した「肝機能障害」、「急性膵炎」、「中毒性表皮壊死症」の症例の詳細は次のとおりです。

## 【副作用名】肝機能障害

患 者		1日投与量 投与期間	併用薬	副作用
性・ 年齢	使用理由 [合併症]			経過及び処置
女 60代	帯状疱疹	500mg (注) 1日間  750mg (注) 6日間	無し	肝機能障害、黄疸、全身倦怠感  投与開始 6日前：右前胸部より右腋窩にかけて疼痛が出現した。 投与開始 5日前：右前胸部より右上背部にかけて紅斑及び小水疱が出現。 投与開始 1日前：帯状疱疹と診断される。 投与開始日：本剤（500mg/日）投与開始。 投与開始 2日目：本剤増量（750mg/日）。 投与中止 9日後：帯状疱疹回復。 投与中止12日後：黄疸、及び黄疸による全身倦怠感が出現。 血液検査にて肝機能障害を認める。 投与中止15日後：プレドニゾロン（40mg）投与開始。 投与中止31日後：プレドニゾロンを漸減投与し、黄疸は回復。 投与中止35日後：肝機能正常化。

臨床検査値	施設正常値	投与開始日	投与中止 12日後	投与中止 15日後	投与中止 17日後	投与中止 19日後	投与中止 35日後
AST (U/l)	0～40	23	131	249	258	130	13
ALT (U/l)	0～35	21	289	444	544	451	22
Al-P (U/l)	80～280	151	541	543		462	216
γ-GTP (U/l)	0～30	56	249	234		230	82
LDH(U/l)	200～450	424	502	666	569	374	309
Bil (mg/dl)	0.4～1.0	0.7	3.9	6.2	4.1	1.9	1.0
尿ビリルビン	陰性	陰性	陽性				陰性

## 【副作用名】肝機能障害

患 者		1日投与量 投与期間	併用薬	副作用
性・ 年齢	使用理由 [合併症]			経過及び処置
男 幼児	水痘	800mg (顆粒) 8日間	無し	<p style="text-align: center;">劇症肝炎</p> <p>投与開始日 : 水痘を発症し、本剤投与開始。水痘は四肢及び体幹に十数個出現し徐々に痂皮化した。</p> <p>投与開始 4日目: 灰白色便、全身倦怠感と軽度の黄疸が出現。</p> <p>投与開始 8日目: 本剤投与終了。</p> <p>投与中止 3日後: 黄疸、肝機能障害が認められ入院。高カロリー蛋白制限食とグリグリチン投与にて全身状態は徐々に改善し、AST,ALTは一時改善傾向をとった。</p> <p>投与中止 9日後: 劇症肝炎、肝性脳症が発現した。T-Bil、アンモニアが高値となり、意識状態は不穏・痙攣を伴い血液凝固能低下を認めた。呼吸循環監視下で全身交換輸血及びグルコゴン-インスリン療法が施行され、高カロリー輸液が投与された。凝固障害に対し、新鮮凍結血漿が補充された。血清生化学的所見、全身状態は徐々に改善した。</p> <p>投与中止 10日後: 肝生検所見では膨化、空胞化を伴う非特異的な肝障害が認められ、免疫染色ではVZV抗原は確認されなかった。DLST試験: 陰性</p> <p>投与中止 13日後: 全身交換輸血、グルコゴン-インスリン療法終了。</p> <p>投与中止 20日後: 再度黄疸が増強し、プレドニゾロン投与。</p> <p>投与中止 26日後: 新鮮凍結血漿の補充終了。頭部MRIにて脱髄性的変化が認められ、脳波上、てんかんを思わせる異常波が検出された。</p> <p>投与中止 36日後: クロゼパム投与。</p> <p>投与中止6ヶ月後: 劇症肝炎は軽快、肝性脳症は未回復。</p>

臨床検査値	投与中止 3日後	投与中止 9日後	投与中止 14日後	投与中止 20日後	投与中止 40日後	投与中止 約4ヵ月後	投与中止 6ヶ月後
RBC (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	490	484	367	301	277	484	474
ヘモグロビン (g/dl)	12.7	13.1	12.1	9.5	8.7	12.8	12.5
ヘマトクリット(%)	39.8	40.9	35.0	28.8	25.9	39.5	36.6
血小板 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	21.3	28.5	8.8	14.3	21.1	13.9	14.6
WBC (×10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )	77	65	22	26	31	29	54
好塩基球(%)		0		3.0	9.0	2.0	0
好酸球(%)		66		41	40	23	27
好中球(%)		0		1.0	3.0	0	0
リンパ球(%)		16		21	32	70	60
単球(%)		16		33	15	5	9
AST(U/l)	2202	871	187	559	106	66	48
ALT(U/l)	2031	1087	137	244	58	86	58
Al-P (U/l)					528	951	1117
γ-GTP (U/l)		94	46	74	236		28
LDH(U/l)	1537	1490	1186	2110	784	773	689
Bil (mg/dl)	8.2	15.4	8.5	10.9	5.8	0.4	0.3

## 【副作用名】急性膵炎、肝障害

患 者		1日投与量 投与期間	併用薬	副作用
性・ 年齢	使用理由 [合併症]			経過及び処置
女 80代	帯状疱疹 [心房細動] [三尖弁閉鎖不全] [僧帽弁閉鎖不全] [大動脈弁閉鎖不全]	250mg (注) 1日間  3.2g (錠) 4日間  2.4g (錠) 2日間	アズリン・ダイアルネ ート、硝酸イソルビ ド、エゾゾラム、塩 酸プロパフェン、ニ トログリセリン、ジゴ キシ、フロセミド、L -アスパラギン酸カリ ウム、イソプロピルア ミノリン+アミノプロ ピルセチル尿素+ フェニチン+カフェイン、 アズピリン、アセチルサ リウム+L-グルタミン 、メコバミン、複 合ビタミン	肝障害、急性膵炎  胆石症に対する胆嚢摘出術施行患者（約3年前）。  投 与 開 始 日：頭痛にて来院。疼痛が強く、頭頂部、顔面及び眼瞼に水 疱、丘疹及び発赤を認めた。帯状疱疹と診断され、本剤 （250mg/生食水250ml/日）を2時間かけて点滴投与。 投与開始2日目：本剤（3.2g/日）を経口投与開始。 投与開始6日目：本剤の経口投与量を減量（2.4g/日）。 投与開始7日目：腹痛、下痢、嘔吐を認め来院。臭化アチルスコポラミン10mgを皮下 注射するも改善を認めず、ペンタゾシン7.5mgを皮下注射し、軽 度鎮痛を認める。その後入院し、ソルビトール加乳酸リンゲル500ml の点滴投与を開始。 投与中止1日後：肝機能検査値異常を認める。また、急性腹症の疑いで他 院へ転院。 転院先で、腸管の血行障害及び急性膵炎を疑い、ウリナスタ ンの点滴加療を施行。鎮痛剤投与開始するも痛みは軽快せ ず。 投与中止2日後：早朝に呼吸停止し、蘇生術施行するも死亡。死因は血行 障害による広範な腸壊死が死因と考えられた。

臨床検査値	投与開始14日前	投与中止1日後 (処方先)	投与中止1日後 (転院先)	投与中止2日後
RBC (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	404	426		
ヘモグロビン(g/dl)	12.3	13.2	12.5	
ヘマトクリット(%)	39.4	41.7		
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	17.6	18.2	14.9	
WBC (/mm <sup>3</sup> )	5200	21400	26700	
GOT (U/l)	31	353	509	11131
GPT (U/l)	17	223	292	6093
Al-P (U/l)	102	120		
γ-GTP (U/l)	19	27		
LDH (U/l)	296	2161	1668	18230
BUN(mg/dl)	36	33		
血清クレアチニン(mg/dl)	1.6	2.1		
アミラーゼ (U/l)		971	971	1072
尿酸(mg/dl)	10.1	11.5		

## 【副作用名】中毒性表皮壊死症

患 者		1日投与量 投与期間	併用薬	副作用
性・ 年齢	使用理由 [合併症]			経過及び処置
女 60代	帯状疱疹 [特発性血小板 減少性紫斑病]	500mg (注) 2日間	トリアゾラム、プレドニゾン、ロキソプロフェンナトリウム、フロモキシタナトリウム、フェモチドン、マレイン酸イソフラジン、セノシド、シバスタチン	<p style="text-align: center;">薬疹、中毒性表皮壊死症</p> <p>高血圧、高脂血症、慢性胃炎の既往のある患者。</p> <p>投与開始日 : 帯状疱疹に対し本剤投与開始。            投与開始 2日目 : 手に紅斑出現。本剤投与中止。            投与中止 1日後 : 全身に紅斑出現。中毒性表皮壊死症と診断される。            プレドニゾン (40mg/日) 内服中のため、補液のみ投与。            投与中止 6日後 : 間擦部よりびらん出現。咽頭痛は著明。Nikolsky反応陽性。            投与中止 7日後 : 体幹のほとんどのびらんが認められる。プレドニゾンの投与中止。リン酸ベタメタゾンナトリウム (6mg/日) の点滴静注開始。            投与中止 9日後 : 開眼障害あり、眼球癒着、角膜びらんは著明。            その後、眼科専門医にて眼球癒着を外し、ワロキサン点眼にて加療。            その後、転院。            投与中止14日後 : 体幹、顔面、外陰部、口腔内、眼球のびらん、四肢の水疱、滲出性紅斑が認められた。            投与中止27日後 : 皮膚は徐々に上皮化してきたが、皮膚、痰、糞便よりMRSA検出。            投与中止34日後 : 胸部写真にて肺炎悪化。ICUにて挿管管理。            投与中止36日後 : 血中よりサイトメガロウイルス抗原検出。ステロイドパルス療法開始。            投与中止43日後 : 皮膚の上皮化は進み、一部を残すのみ。痰からアスペルギルス検出。            投与中止約9ヶ月後 : 角膜びらんが残っている。</p> <p>DLST検査結果 : 本剤陽性</p>

## 使用上の注意

### 4. 副作用

#### (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。

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
過敏症 <sup>注2)</sup>		発疹、蕁麻疹、掻痒	光線過敏症
肝臓	肝機能検査値の上昇	肝炎	
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		腎障害	

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。

## ⇒ 副作用 その他の副作用

国内臨床試験及び英国グラクソ・スミスクライン社において集積された報告に基づき記載しています。

単純疱疹及び帯状疱疹の臨床試験及び国内の市販後調査において「腹痛」の症例が集積されたことから、単純疱疹の承認時に追加しました。

国内臨床試験においてみられた「腹痛」の症例の詳細は以下のとおりです<sup>18)</sup>。

性・年齢	症状(程度)	発症日・消失日	治療薬の投与	処置	因果関係	基礎疾患合併症	併用薬剤	担当医師コメント
男・20代	腹痛(中等度)	開始日・1日後	投与中止	対症療法実施 アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン：経口	おそらく関連あり	感冒	無	服薬後毎回上腹部痛があり、夜電話にて相談を受け内服を中止したところ、翌日同様の症状は認められなかった。

頻度は国内の臨床試験の結果に基づき記載しています。

なお、海外及び国内の市販後自発報告、海外のみで報告されている副作用は頻度不明としています。

## 使用上の注意

### 5. 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。

## ⇒ 高齢者への投与

海外における本剤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Cmax及びAUCの増加が認められています（⇒「1. 慎重投与（2）」参照）。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ります。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、慎重に投与して下さい。

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ます<sup>20)</sup>。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こりやすくなるので、高齢者にバルトレックスを投与する際には、適切な水分摂取を行うようご指導下さい。

## 使用上の注意

### 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。〔活性代謝物のアシクロビルにおいて、動物実験（ラット）の妊娠10日目に、母動物に腎障害のあらわれる大量（200mg/kg/day以上）を皮下投与した実験では、胎児に頭部及び尾の異常が認められたと報告されている。〕
  
- (2) 本剤による性器ヘルペス再発抑制療法中に妊娠し、その後も本療法を続けた場合の安全性は確立していない。

## ⇒ 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)

バルトレックスの活性代謝物であるアシクロビルについては、器官形成期のラット母動物に対し、腎障害があらわれるほど大量（200mg/kg/day以上）を皮下投与するという非標準的手法の動物実験において、胎児の頭部及び尾の異常が認められています<sup>21)</sup>。

バルトレックスの妊産婦に対する使用経験は少なく、安全性は確立されていませんので、妊娠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を行って下さい。

## ⇒ 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (2)

本剤による性器ヘルペス再発抑制療法中に妊娠し、その後も再発抑制療法を継続した場合における安全性は確立していません。

なお、妊娠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してください。

## 使用上の注意

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (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）。〕

## ⇒ 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (3)

授乳婦へバルトレックスを投与した際の薬物動態試験において、乳汁中への移行が認められています<sup>22)</sup>。

授乳婦にバルトレックスの投与を行わなければならない際には、乳児の状態を十分に注意するよう患者に説明するなどご配慮下さい。

### <バルトレックスを授乳婦へ投与した際の薬物動態試験<sup>22)</sup>結果の概要>

概要			
<b>目的：</b>	出産後の女性にバラシクロビルを投与した際の血中及び乳汁中のバラシクロビル及びアシクロビルの薬物動態を調べる。		
<b>方法：</b>	5人の授乳婦にバラシクロビル500mg1日2回を7日間投与した。初回投与の1,2,4,8時間後、投与5日目、薬剤投与終了24時間後に、血清及び乳汁のサンプルを採取した。		
<b>結果：</b>	バラシクロビルは速やかにアシクロビルに変換された。バラシクロビル500mgを1回投与した後の、アシクロビルの最高血中濃度（中央値）は、2.7µg/mL（投与1時間後）で、最高乳汁中濃度（中央値）は、4.2 µg/mL（投与4時間後）であった。また、乳汁のAUC（中央値）は、26.9µg-hr/minであった。		
バラシクロビル500mgの初回投与後のアシクロビル薬物動態パラメーター			
パラメーター	血清	乳汁	乳汁／血清 比
$T_{max}$ (hr)	1.0 (1.0-2.0)	4.0 (2.0-4.0)	2.0 (2.0-4.0)
$C_{max}$ (µg/mL)	2.7 (2.0-3.4)	4.2 (1.1-6.4)	1.4 (0.5-2.3)
AUC (µg-hr/mL)	14.7 (8.7-17.7)	26.9 (20.7-32.8)	2.2 (1.4-2.6)
$t_{1/2}$ (hr)	2.5 (1.6-5.1)	2.1 (1.3-12.2)	1.0 (0.5-2.4)
<b>まとめ：</b>	バラシクロビルは投与後速やかにアシクロビルに変換され、乳汁中への移行が認められた。バラシクロビル500mg1日2回投与した時の乳汁中アシクロビル濃度（中央値）は2.24µg/mLと想定され、この場合、新生児の母乳1日摂取量を750mLと仮定すると、平均して1日1.68mgのアシクロビルが母乳から摂取されることになる。新生児の平均体重を2.75kgと仮定すると、新生児の体重1kgあたりのアシクロビル曝露量は、約0.61mg/日と想定された。この乳児が母乳より摂取するアシクロビルの量は、新生児ヘルペスに対するアシクロビル注射剤での治療用量（30mg/kg/日）*と比べてわずか（2%）であった。		
*なお、海外（米国、英国等）における推奨用量です。			

## 使用上の注意

### 7. 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(使用経験がない)。  
[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。]

### 8. 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)。

## ⇒ 小児等への投与

本剤の低出生体重児、新生児、又は乳児に対する使用のデータは得られていません。なお、ラットを用いた動物実験において、本剤を経口投与したときの本剤の活性代謝物であるアシクロビルの曝露量は、成熟ラットに比べて幼若ラットで大きいことが示されています。

## ⇒ 過量投与

バルトレックスを誤って過量投与した際には、患者の状態（症状、血液学的検査等）を十分に観察し、副作用の発現（特に腎機能異常、精神神経症状、消化器症状）にご注意下さい。

また、腎障害患者や高齢者で、適切な減量投与(投与間隔の延長)が行われなかったために相対的な過量投与となり副作用が発現した例があることから、このような患者に関しては、投与間隔を調節し、過量投与にならないよう慎重に投与してください。

アシクロビルは血液透析により血中から除去されるので、必要に応じて血液透析を行って下さい。

## 使用上の注意

### 9. 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。

## ⇒ その他の注意 (1)

海外において、免疫不全患者におけるサイトメガロウイルス (CMV) 感染症発症抑制に対するバルトレックスの臨床試験がいくつか行われています。これらの試験、特に進行性HIV感染症患者を対象とした試験において、バルトレックスを高用量 (8 g/日) 長期間経口投与された免疫不全患者に血栓性微小血管症と思われる症状 (TTP/HUS) が発現した症例が報告されています<sup>23)</sup>。これらの症例では微小血管溶血性貧血、血小板減少が発現し、さらに進行した例では腎不全も認められました<sup>24)</sup>。

しかしながら、これらの症状はバルトレックスの投与を受けていない進行性HIV患者、腎移植患者および骨髄移植患者でも認められており、バルトレックスとの関連性は不明です<sup>25~27)</sup>。

### ～ 参考 ～

**血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy ; TMA) :**  
血管内皮細胞より惹起された、微小血管内血小板血栓形成に伴う諸病態をTMAと総称している<sup>28)</sup>。HUSとTTPは臨床的に重なる部分が多いので、まとめてTMAと定義される場合がある。重度の免疫不全のHIV患者、腎移植患者では、CMV感染がTMAの重要な要因の1つであると考えられている<sup>29,30)</sup>。

**血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura ; TTP) \* :**  
全身の血管内皮に何らかの障害が生じ、ここに血栓を生ずることによる血小板の消費による低下と出血、細小血管内に生じたフィブリンに赤血球が衝突することによる赤血球の機械的な破壊に基づく赤血球形態の異常 (赤血球破壊像) と溶血性貧血、血管閉塞による精神神経症状、腎症状、発熱などを主徴とする症候群である。

**溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome ; HUS) \* :**  
何らかの原因により、腎糸球体および小動脈中にフィブリン様の物質を生じ、腎不全を呈する症候群であるが、同時に血小板数の低下、微小血管溶血性貧血を呈する。TTPの腎局限型と考えられる。

**微小血管溶血性貧血 (microangiopathic hemolytic anemia) \* :**  
微小血管の障害 (主として障害により血管内にフィブリンを生ずること) によって、ここを通過する赤血球が機械的に破壊され、このため溶血性貧血を生ずる症候群。本症候群を呈する代表的な疾患としてTTP、HUSがある。

\* ; 「南山堂 医学大辞典 第17版」より一部抜粋

## 使用上の注意

### 9. その他の注意

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

## ⇒ その他の注意 (2)

生殖・発生毒性試験及び結果の概要を以下に示します。

試験	結果
サルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験	10000 $\mu$ g/plateまで陰性（代謝活性化の有無にかかわらず）。
ラット骨髄細胞を用いたin vivo染色体異常試験	3000mg/kgまで陰性。
マウス骨髄小核試験	60、125、250、500mg/kgを単回経口投与時、250mg/kgでは陰性だったが、雌雄ともに500mg/kgで小核を有する多染性赤血球の出現頻度が有意に増加した。
マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験	最高濃度5000 $\mu$ g/mL（代謝活性化有り）までの4時間処理時、1000 $\mu$ g/mL以上の濃度で突然変異コロニーの出現頻度が増加した。

# 参考資料

**国内副作用発現状況**：承認時まで、使用成績調査および特定使用成績調査（再審査申請時）における副作用発現状況を示します。

時 期	帯状疱疹・単純疱疹				水痘		計
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	特別調査の累計	計	承認時迄の状況		
調査症例数	742	4286	369	5397	43		5440
副作用等の発現症例数	138	48	12	198	2		200
副作用等の発現件数	211	61	18	290	3		293
副作用等の発現症例率	18.60	1.12	3.25	3.67	4.65		3.68
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		1 0.02	1 0.27	2 0.04			2 0.04
* 貧血		1 0.02		1 0.02			1 0.02
汎血球減少症			1 0.27	1 0.02			1 0.02
心臓障害	2 0.27	3 0.07	1 0.27	6 0.11			6 0.11
* 動悸	2 0.27	3 0.07	1 0.27	6 0.11			6 0.11
眼障害	1 0.13			1 0.02			1 0.02
* ブドウ膜炎	1 0.13			1 0.02			1 0.02
胃腸障害	34 4.58	17 0.40	4 1.08	55 1.02	1 2.33		56 1.03
腹部不快感		3 0.07		3 0.06			3 0.06
* 腹部膨満	1 0.13			1 0.02			1 0.02
腹痛	5 0.67	1 0.02		6 0.11			6 0.11
上腹部痛	4 0.54			4 0.07			4 0.07
* 口唇炎	1 0.13			1 0.02			1 0.02
* 便秘	4 0.54			4 0.07	1 2.33		5 0.09
下痢	7 0.94	2 0.05		9 0.17			9 0.17
* 口内乾燥	1 0.13			1 0.02			1 0.02
* 胃炎		2 0.05	1 0.27	3 0.06			3 0.06
胃腸障害		2 0.05		2 0.04			2 0.04
悪心	6 0.81	3 0.07	2 0.54	11 0.20			11 0.20
* 口腔内不快感		1 0.02		1 0.02			1 0.02
胃不快感	6 0.81	3 0.07		9 0.17			9 0.17
嘔吐	2 0.27	1 0.02	2 0.54	5 0.09			5 0.09
* 口の錯感覚	1 0.13			1 0.02			1 0.02
全身障害および投与局所様態	7 0.94	9 0.21	1 0.27	17 0.31			17 0.31
* 悪寒		1 0.02		1 0.02			1 0.02
* 異常感	2 0.27	1 0.02		3 0.06			3 0.06
* 倦怠感	4 0.54	1 0.02	1 0.27	6 0.11			6 0.11
* 浮腫		1 0.02		1 0.02			1 0.02
* 末梢性浮腫	1 0.13	1 0.02		2 0.04			2 0.04
* 発熱		3 0.07		3 0.06			3 0.06
* 口渇		1 0.02		1 0.02			1 0.02
肝胆道系障害		3 0.07		3 0.06			3 0.06
肝機能異常		1 0.02		1 0.02			1 0.02
肝細胞障害		1 0.02		1 0.02			1 0.02
肝障害		1 0.02		1 0.02			1 0.02

時 期	帯状疱疹・単純疱疹						水痘		計			
	承認時迄の状況		使用成績調査の累計		特別調査の累計		計				承認時迄の状況	
臨床検査	87	11.73	2	0.05			89	1.65	1	2.33	90	1.65
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	21	2.83					21	0.39	1	2.33	22	0.40
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14	1.89					14	0.26	1	2.33	15	0.28
血中ビリルビン増加	3	0.40					3	0.06			3	0.06
* 血中コレステロール減少	3	0.40					3	0.06			3	0.06
* 血中コレステロール増加	1	0.13					1	0.02			1	0.02
血中クレアチニン増加	6	0.81					6	0.11			6	0.11
* 血中乳酸脱水素酵素増加	4	0.54	1	0.02			5	0.09			5	0.09
* 血中カリウム減少	1	0.13					1	0.02			1	0.02
* 血中カリウム増加	4	0.54					4	0.07			4	0.07
* 血圧上昇			1	0.02			1	0.02			1	0.02
血中尿素増加	11	1.48	1	0.02			12	0.22			12	0.22
* 好酸球数増加	4	0.54					4	0.07			4	0.07
* 尿中ブドウ糖陽性	5	0.67					5	0.09			5	0.09
* ヘマトクリット減少	1	0.13					1	0.02			1	0.02
* ヘモグロビン減少	1	0.13					1	0.02			1	0.02
* 眼圧上昇	1	0.13					1	0.02			1	0.02
* リンパ球数減少	1	0.13					1	0.02			1	0.02
* リンパ球数増加	3	0.40					3	0.06			3	0.06
* 単球数減少	2	0.27					2	0.04			2	0.04
* 単球数増加	1	0.13					1	0.02			1	0.02
好中球数減少	2	0.27					2	0.04			2	0.04
血小板数減少	3	0.40					3	0.06			3	0.06
* 尿中赤血球陽性	2	0.27					2	0.04			2	0.04
白血球数減少	2	0.27					2	0.04			2	0.04
* 白血球数増加	6	0.81					6	0.11			6	0.11
* 尿中白血球陽性	8	1.08					8	0.15			8	0.15
* 血小板数増加	4	0.54					4	0.07			4	0.07
* 尿中蛋白陽性	6	0.81					6	0.11			6	0.11
* 血中アルカリホスファターゼ増加	2	0.27					2	0.04			2	0.04
代謝および栄養障害	5	0.67	2	0.05	1	0.27	8	0.15			8	0.15
* 食欲不振	2	0.27	1	0.02	1	0.27	4	0.07			4	0.07
* 高トリグリセリド血症			1	0.02			1	0.02			1	0.02
* 食欲減退	3	0.40					3	0.06			3	0.06
筋骨格系および結合組織障害	1	0.13					1	0.02			1	0.02
* 骨痛	1	0.13					1	0.02			1	0.02
神経系障害	21	2.83	10	0.23	4	1.08	35	0.65			35	0.64
意識レベルの低下			1	0.02			1	0.02			1	0.02
浮動性めまい	3	0.40	2	0.05			5	0.09			5	0.09
協調運動異常					1	0.27	1	0.02			1	0.02
頭痛	13	1.75	6	0.14	2	0.54	21	0.39			21	0.39
神経系障害			1	0.02			1	0.02			1	0.02
傾眠	9	1.21			2	0.54	11	0.20			11	0.20

時 期	帯状疱疹・単純疱疹				水痘		計
	承認時迄 の状況	使用成績 調査の累計	特別調査の 累計	計	承認時迄 の状況		
精神障害		2 0.05		2 0.04		2 0.04	
譫妄		1 0.02		1 0.02		1 0.02	
失見当識		1 0.02		1 0.02		1 0.02	
腎および尿路障害	5 0.67	5 0.12	1 0.27	11 0.20		11 0.20	
* 円柱尿	3 0.40			3 0.06		3 0.06	
* 排尿困難	1 0.13			1 0.02		1 0.02	
* 頻尿		1 0.02		1 0.02		1 0.02	
腎障害		1 0.02		1 0.02		1 0.02	
腎不全		1 0.02		1 0.02		1 0.02	
急性腎不全	1 0.13			1 0.02		1 0.02	
腎機能障害		2 0.05	1 0.27	3 0.06		3 0.06	
呼吸器、胸郭および縦隔障 害	2 0.27			2 0.04		2 0.04	
* 鼻出血	1 0.13			1 0.02		1 0.02	
* 湿性咳嗽	1 0.13			1 0.02		1 0.02	
皮膚および皮下組織障害	2 0.27	5 0.12	1 0.27	8 0.15		8 0.15	
薬疹		3 0.07		3 0.06		3 0.06	
紅斑	1 0.13			1 0.02		1 0.02	
* 多汗症	1 0.13			1 0.02		1 0.02	
蕁麻疹		1 0.02	1 0.27	2 0.04		2 0.04	
中毒性皮疹		1 0.02		1 0.02		1 0.02	
血管障害	1 0.13		2 0.54	3 0.06		3 0.06	
蒼白			1 0.27	1 0.02		1 0.02	
* ほてり	1 0.13		1 0.27	2 0.04		2 0.04	

\*使用上の注意から予測できない副作用

- 1) 社内資料
- 2) 社内資料
- 3) Wang, L. H., et al.: *Antimicrob Agents Chemother.*, 40(1), 80-85 (1996)
- 4) 浅野喜造ほか: *臨床医薬*, 23, 183-200 (2007)
- 5) 本田まりこ: *日本医師会雑誌*, 121(11), 1797-1800 (1999)
- 6) Centers for Disease Control and prevention (CDC): *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2006*, MMWR, 55(RR-11), 17-19 (2006)
- 7) Brigden, D., et al.: *Am J Med.*, 73(1A), 182-185 (1982)
- 8) Peterslund N. A., et al.: *Scand J Infect Dis.*, 47, 80-84 (1985)
- 9) Brigden, D., et al.: *Scand J Infect Dis.*, 47, 33-39 (1985)
- 10) Potter, J. L., et al.: *Pediatr. Infect. Dis.*, 5 (6), 710-712 (1986)
- 11) 社内資料
- 12) Bullingham, R. E. S.: *Clin Pharmacokinet.*, 34(6), 429-455 (1998)
- 13) Maeda Yorinobu: *Biol Pharm Bull.*, 19(12), 1591-1595 (1996)
- 14) 新村真人ほか: *臨床医薬*, 18 (10), 1131-1154 (2002)
- 15) 川島真ほか: *臨床医薬*, 18 (10), 1155-1175 (2002)
- 16) 菅生元康ほか: *臨床医薬*, 18 (10), 1177-1192 (2002)
- 17) 新村真人ほか: *臨床医薬*, 14(16), 2833-2866 (1998)
- 18) 新村真人ほか: *臨床医薬*, 14(16), 2867-2902 (1998)
- 19) 田上八朗ほか: *臨床医薬*, 14(16), 2903-2920 (1998)
- 20) 高久史磨ほか: *新臨床内科学 第7版* (医学書院), 8-10 (1997)
- 21) Stahlmann, R., et al.: *Infection*, 15(4), 261 (1987)
- 22) Sheffield, J. S., et al.: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 186(1), 100-102 (2002)
- 23) Bell, W. R., et al.: *Medicine*, 76(5), 369-380 (1997)
- 24) Gold, J.: *J Acquir Immun Defic Syndr Hum Retrovirol.*, 17(suppl. 1)S34-S37 (1998)
- 25) Hymes, K. B., et al.: *Senin Hematol.*, 34(2), 117-125 (1997)
- 26) Agarwal, A., et al.: *J Am Soc Nephrol.*, 6(4)1160-1169 (1995)
- 27) Schriber, J. R.: *Senin Hematol.*, 34(2), 126-133 (1997)
- 28) 三輪哲義: *別冊 日本臨床 血液症候群Ⅲ*, 611-618 (1998)
- 29) Malso, C., et al.: *Clin Infect Dis.*, 24, 350-355 (1997)
- 30) Jeejeebhoy, F. M., et al.: *Transplant.*, 65(12), 1645-1648 (1998)

# バルトレックス<sup>®</sup>顆粒50%

(詳細は添付文書をご参照下さい)

販売名	和名	バルトレックス顆粒50%
	洋名	VALTREX Granules
一般名	和名	塩酸バラシクロビル
	洋名	Valaciclovir Hydrochloride
承認番号	21300AMZ00531000	
承認年月	2001年7月	
薬価収載	2002年6月	
販売開始	2002年7月	
効能追加	2002年9月(単純疱疹)、2006年9月(性器ヘルペスの再発抑制)、2007年4月(水痘(小児))	
規制区分	指定医薬品、処方せん医薬品	
再審査期間	帯状疱疹、単純疱疹：2006年7月に再審査期間満了 性器ヘルペスの再発抑制：再審査指定なし 水痘(小児)：4年	

## 【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

組成・性状	1. 組成																											
	成分・含量	1g中に塩酸バラシクロビル356mg(バラシクロビルとして500mg)																										
	添加物	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																										
	2. 性状 白色～微黄白色の顆粒剤である。においはないか、わずかに特異なにおいがある。																											
効能・効果	単純疱疹 帯状疱疹 性器ヘルペスの再発抑制 水痘																											
	<b>効能・効果に関連する使用上の注意</b> 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。																											
用法・用量	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。 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。 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感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm <sup>3</sup> 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。 水痘：通常、小児には体重1kgあ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。																											
	<b>用法・用量に関連する使用上の注意</b> (1) 免疫正常患者において、性器ヘルペスの再発抑制に本剤を使用している際に再発が認められた場合には、1回500mg 1日1回投与(性器ヘルペスの再発抑制に対する用法・用量)から1回500mg 1日2回投与(単純疱疹の治療に対する用法・用量)に変更すること。治癒後は必要に応じ1回500mg 1日1回投与(性器ヘルペスの再発抑制に対する用法・用量)の再開を考慮すること。また、再発抑制に対して本剤を投与しているにもかかわらず頻り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、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)																											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">クレアチニンクリアランス(mL/min)</th> </tr> <tr> <th>≥50</th> <th>30~49</th> <th>10~29</th> <th>&lt;10</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>単純疱疹</td> <td>500mgを12時間毎</td> <td>500mgを12時間毎</td> <td>500mgを24時間毎</td> <td>500mgを24時間毎</td> </tr> <tr> <td>帯状疱疹</td> <td>1000mgを8時間毎</td> <td>1000mgを12時間毎</td> <td>1000mgを24時間毎</td> <td>500mgを24時間毎</td> </tr> <tr> <td>性器ヘルペスの再発抑制</td> <td>500mgを24時間毎 なお、HIV感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm<sup>3</sup>以上)には、500mgを12時間毎</td> <td>500mgを24時間毎 なお、HIV感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm<sup>3</sup>以上)には、500mgを12時間毎</td> <td>250mgを24時間毎 なお、HIV感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm<sup>3</sup>以上)には、500mgを24時間毎</td> <td>250mgを24時間毎 なお、HIV感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm<sup>3</sup>以上)には、500mgを24時間毎</td> </tr> </tbody> </table> 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。					クレアチニンクリアランス(mL/min)				≥50	30~49	10~29	<10	単純疱疹	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	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感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm <sup>3</sup> 以上)には、500mgを12時間毎	500mgを24時間毎 なお、HIV感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm <sup>3</sup> 以上)には、500mgを12時間毎	250mgを24時間毎 なお、HIV感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm <sup>3</sup> 以上)には、500mgを24時間毎	250mgを24時間毎 なお、HIV感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm <sup>3</sup> 以上)には、500mgを24時間毎
	クレアチニンクリアランス(mL/min)																											
	≥50	30~49	10~29	<10																								
単純疱疹	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	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感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm <sup>3</sup> 以上)には、500mgを12時間毎	500mgを24時間毎 なお、HIV感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm <sup>3</sup> 以上)には、500mgを12時間毎	250mgを24時間毎 なお、HIV感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm <sup>3</sup> 以上)には、500mgを24時間毎	250mgを24時間毎 なお、HIV感染症の成人(CD4リンパ球数100/mm <sup>3</sup> 以上)には、500mgを24時間毎																								
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・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〔「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〕																											
	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の生物学的利用率はアシクロビル経口製剤よりも高く、また、本剤(25mg/kg、1日3回)投与時のアシクロビル曝露量は、アシクロビル静注製剤(10mg/kg、1日3回)投与時と同程度となることから、副作用発現に留意すること(「重要な基本的注意(6)」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のが望ましい。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。 (3) 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、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) 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。
- (5) 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。
- (6) 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・用量に関する使用上の注意」及び「過量投与」の項参照)
- (7) 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(「高齢者への投与」の項参照)。
- (8) 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)。
- (9) 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。

### 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。 <sup>[2]</sup>	プロベネシドは尿管分泌を阻害するため、活性代謝物のアシクロビルの腎排泄が抑制されるとの報告がある。
シメチジン	本剤の活性代謝物のアシクロビルの排泄が抑制され、アシクロビルのAUCが27%増加するとの報告がある。 <sup>[2]</sup>	シメチジンは尿管分泌を阻害するため、活性代謝物のアシクロビルの腎排泄が抑制されるとの報告がある。
ミコフェノール酸モフェチル	本剤の活性代謝物のアシクロビルとの併用により、アシクロビル及びミコフェノール酸モフェチル代謝物の排泄が抑制され、両方のAUCが増加するとの報告がある。 <sup>[2]</sup>	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管分泌で競合すると考えられる。
テオフィリン	本剤の活性代謝物のアシクロビルとの併用により、テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。	機序は不明であるが、本剤の活性代謝物のアシクロビルがテオフィリンの代謝を阻害するためテオフィリンの血中濃度が上昇することが考えられる。

注)特に腎機能低下の可能性のある患者(高齢者等)には慎重に投与すること。

### 4. 副作用

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)

带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)  
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、特定使用成績調査(带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。(再審査申請時)

小児:

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。(承認時)

#### (1) 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、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、血管浮腫等)(いずれも頻度不明<sup>[11]</sup>)
- 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(いずれも頻度不明<sup>[11]</sup>)
- ③急性腎不全(0.02%)
- 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。(頻度不明<sup>[11]</sup>)
- ⑤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)(いずれも頻度不明<sup>[11]</sup>)
- ⑥呼吸抑制、無呼吸(いずれも頻度不明<sup>[11]</sup>)
- ⑦間質性肺炎(頻度不明<sup>[11]</sup>)
- ⑧肝炎、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明<sup>[11]</sup>)
- ⑨急性肺炎(頻度不明<sup>[11]</sup>)

#### (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。

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明 <sup>[11]</sup>
過敏症 <sup>[12]</sup>		発疹、蕁麻疹、痒疹	光線過敏症
肝 臓	肝機能検査値の上昇	肝炎	
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		腎障害	

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。

### 5. 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。

### 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。[活性代謝物のアシクロビルにおいて、動物実験(ラット)の妊娠10日目に、母動物に腎障害のあらわれる大量(200mg/kg/day以上)を皮下投与した実験では、胎児に頭部及び尾の異常が認められたと報告されている。]
- (2) 本剤による性器ヘルペス再発抑制療法中に妊娠し、その後も本療法を続けた場合の安全性は確立していない。
- (3) 授乳婦への投与は慎重に行うこと。[本剤投与後、活性代謝物のアシクロビルがヒト乳汁中へ移行することが報告されている(「薬物動態」の項参照)。]

### 7. 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(使用経験がない)。「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。]

### 8. 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)。

### 9. 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。

使用上の注意

## **グラクソ・スミスクライン株式会社**

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSK ビル  
カスタマー・ケア・センター :  0120-561-007

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>