

抗ウイルス化学療法剤

日本標準商品分類番号
87625

※規制区分:

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)**ゾビラックス[®]顆粒40%**
Zovirax[®] Granules 40%
アシクロビル顆粒貯 法: 室温保存
使用期限: 包装に表示

承認番号	(06AM)1135
薬価収載	1994年8月
販売開始	1994年9月
再審査結果	2000年3月
※※ 効能追加	2010年6月

【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

【組成・性状】

1. 組成

成分・含量	1g中にアシクロビル400mgを含有する。
添 加 物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース

2. 性状

白色～微黄白色の顆粒剤である。

※※【効能・効果】

【成人】

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

【小児】

単純疱疹

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制

帯状疱疹

水痘

性器ヘルペスの再発抑制

※※【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (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】

【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。

※※【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」及び「薬物動態」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)

- (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) 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」〕及び「薬物動態」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

- (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。
- (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)。

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(パラシクロビル塩酸塩でのデータ)。 ^{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

単純疱疹を対象とした臨床試験及び使用成績調査において、総症例9795例中、110例(1.12%)に臨床検査値の変動を含む副作用が報告されている。その主なものは、腹痛22例(0.22%)、下痢14例(0.14%)、高トリグリセライド血症9例(0.09%)、ALT(GPT)上昇9例(0.09%)、AST(GOT)上昇7例(0.07%)であった。また、使用成績調査において、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)の発症抑制に対する使用例が179例(骨

髄移植施行後35日以内の投与例は117例、36日以上投与例は62例)集積されたが、副作用はみられなかった(再審査終了時)。

帯状疱疹を対象とした臨床試験及び使用成績調査において、総症例3856例中、228例(5.91%)に臨床検査値の変動を含む副作用が報告されている。その主なものは、高トリグリセライド血症47例(1.22%)、ALT(GPT)上昇36例(0.93%)、BUN上昇33例(0.86%)、貧血25例(0.65%)、白血球減少18例(0.47%)であった(再審査終了時)。

水痘を対象とした臨床試験及び使用成績調査において、総症例5130例中、54例(1.05%)に臨床検査値の変動を含む副作用が報告されている。その主なものは、下痢19例(0.37%)、ALT(GPT)上昇6例(0.12%)、AST(GOT)上昇6例(0.12%)、好酸球増多5例(0.10%)、嘔吐4例(0.08%)、LDH上昇4例(0.08%)であった(再審査終了時)。

(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^{注1)})
- 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^{注1)})
- ③急性腎不全(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、麻痺等がみられることがある。(頻度不明^{注1)})
- 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)(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、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明^{注1)})
- ⑨急性膵炎(頻度不明^{注1)})

(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。

	0.1%～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症 ^{注2)}		発熱、発疹、水疱、紅斑、蕁麻疹、痒痒	固定薬疹、光線過敏症
血液	貧血、白血球増多、好酸球増多	リンパ球増多、血小板増多、顆粒球減少、血小板減少、好塩基球増多、リンパ球減少	出血、紫斑
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、舌炎	胃炎、口渇、便秘、鼓腸放屁

	0.1%～ 5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
精神神経系		振戦、めまい、感情鈍麻、傾眠、眠気	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、尿糖	咽頭炎、血清アルブミン低下、血清カリウム値上昇、AG比低下、血清コレステロール値上昇	肺炎、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、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」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

- 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⁹⁾。]
- 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(「薬物動態」の項参照)。]

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(使用経験が少ない)。

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(「薬物動態」の項参照)。

9. 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。]

【薬物動態】

1. 吸収^{2),3)}

健康成人にアシクロビル200mg及び800mgを単回経口投与した場合、投与約1.3時間後にそれぞれ最高血漿中濃度0.63 μ g/mL及び0.94 μ g/mLに達し、血漿中濃度半減期は約2.5時間であった。200mgを4時間毎に1日5回、3日間連続経口投与した場合、平均ピーク濃度は0.77～0.85 μ g/mL、平均トラフ濃度は0.41～0.45 μ g/mLであった。また、800mgを同様の投与方法で連続経口投与した場合、平均ピーク濃度は2.02～2.31 μ g/mL、平均トラフ濃度は1.18～1.36 μ g/mLであった。

2. 代謝・排泄^{2),3)}

健康成人にアシクロビル200mg及び800mgを単回経口投与した場合、48時間以内にそれぞれ投与量の25.0%及び12.0%が未変化体として尿中に排泄された。主な尿中代謝体9-カルボキシメトキシメチルグアニンの未変化体に対する割合は、経口投与時で約7.5%であった。

3. 分布(外国人における成績)

- 水疱中アシクロビル濃度及び腔分泌物中への移行^{4),5)}
アシクロビル200mgの1日4時間毎連続経口投与時、水疱中アシクロビル濃度は血漿中濃度と同程度であった。アシクロビル200mgの1日5回10日間経口投与時、腔分泌物中への移行(投与終了0.5～1時間後：約0.43 μ g/g)が認められた。

- 乳汁移行⁶⁾

アシクロビル200mgの1日5回経口投与後、乳汁中アシクロビル濃度は血漿中濃度の0.6～4.1倍を示し、最高約1.31 μ g/mL(200mg投与3時間後)であった。

4. 腎機能障害者における薬物動態(外国人における成績)

腎機能障害のある患者では点滴静注時、アシクロビルの生体内半減期の延長及び全身クリアランスの低下が認められた⁴⁾。これらの結果から、患者の腎機能に対応する本剤の減量の目安を算出した(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。重症腎機能障害患者へのアシクロビル2.5mg/kg 1時間点滴静注時、6時間の血液透析により血漿中濃度は約60%減少した⁷⁾。

5. 小児等における薬物動態

アシクロビル200mgを単回経口投与した場合、6歳以上では体内薬物動態は成人とほぼ同等であった⁸⁾。新生児及び月齢の低い乳児では、腎機能が未熟なため、血漿中濃度の上昇、消失半減期の若干の延長が認められた(外国人における成績)⁹⁾。骨髄移植患児においても他の患者と同等の吸収が認められたが、クレアチンクリアランス値が40～60mL/min/1.48m²の一部の患児では2.25 μ g/mL以上の血清中濃度を示した¹⁰⁾。

【臨床成績】

国内延べ173施設で実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

1. 単純疱疹

一般臨床試験において、カボジ水痘様発疹症をはじめ種々の単純疱疹に対し、有効率89.6% (613/684)を示した。またプラセボ対照二重盲検比較試験¹¹⁾によって本剤の有用性が認められた。小児における投与量は、6歳未満の約半数で1回100mgであった。

2. 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

同種骨髄移植患者における二重盲検比較試験¹²⁾での、単純ヘルペスウイルス感染症の発症率は、本剤投与群0% (0/28)、プラセボ投与群24.1% (7/29)と有意に抑制された。小児における投与量は、1回200mg、1日3～5回であった。

3. 帯状疱疹

一般臨床試験において、有効率93.2% (192/206)を示した。またプラセボ対照二重盲検比較試験¹³⁾によって本剤の有用性が認められた。

4. 水痘
1ヵ月～15歳の水痘患者に対する有効率は、91.1% (112/123)であった。また既存療法との比較試験¹⁴⁾によって本剤の有用性が認められた。なお、16歳以上の水痘に対する本剤の使用経験はない。

【薬効薬理】

1. 抗ウイルス作用

- (1) 単純ヘルペスウイルスに対する作用
アシクロビルは、単純ヘルペスウイルス1型及び2型のin vitroにおける増殖を抑制し、IC₅₀はそれぞれ0.01～1.25μg/mL及び0.01～3.20μg/mLであった^{15), 16)}。また、モルモットの膈内に単純ヘルペスウイルス2型を接種して性器ヘルペス感染症を発生させ、接種後1ないし2日目から5日間、アシクロビルを経口投与(125mg/kg×2/day)した実験で、病巣スコアは対照群に比し有意に低下した¹⁷⁾。
- (2) 水痘・帯状疱疹ウイルスに対する作用
アシクロビルは、水痘・帯状疱疹ウイルスのin vitroにおける増殖を抑制し、IC₅₀は0.17～7.76μg/mLであった^{18)～20)}。

2. 作用機序^{18), 21)～25)}

アシクロビルは単純ヘルペスウイルスあるいは水痘・帯状疱疹ウイルスが感染した細胞内に入ると、ウイルス性チミジンキナーゼにより一リン酸化された後、細胞性キナーゼによりリン酸化され、アシクロビル三リン酸(ACV-TP)となる。ACV-TPは正常基質である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チミジンキナーゼによるため、ウイルス非感染細胞に対する障害性は低いものと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

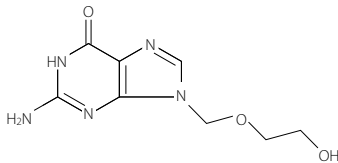
一般名：アシクロビル(Aciclovir)

化学名：9-[(2-Hydroxyethoxy)methyl]guanine

分子式：C₈H₁₁N₅O₃

分子量：225.20

構造式：



性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。水に溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。希塩酸又は希水酸化ナトリウム試液に溶ける。

【包装】

ゾピラックス顆粒40%：100g 瓶

【主要文献】

- 1) Stahlmann, R., et al. : Infection, **15**, 261-262 (1987)
- 2) 笹 征史ほか：臨床薬理, **18**, 523-536 (1987)
- 3) 笹 征史ほか：臨床医薬, **6**, 427-439 (1990)
- 4) de Miranda, P., et al. : J Antimicrob Chemother, **12** (suppl. B), 29-37 (1983)
- 5) Van Dyke, R. B., et al. : Am J Med, **73** (1A), 172-175 (1982)
- 6) Lau, R. J., et al. : Obstet Gynecol, **69**, 468-471 (1987)
- 7) Laskin, O. L., et al. : Am J Med, **73** (1A), 197-201 (1982)
- 8) 南谷幹夫ほか：小児科臨床, **40**, 3153-3162 (1987)
- 9) Surrender, W. M., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **31**, 1722-1726 (1987)
- 10) 矢部みはるほか：臨床とウイルス, **15**, 397-401 (1987)
- 11) 新村真人ほか：臨床とウイルス, **16**, 73-84 (1988)
- 12) 正岡 徹ほか：臨床とウイルス, **15**, 255-264 (1987)
- 13) 新村真人ほか：臨床とウイルス, **18**, 464-473 (1990)
- 14) 西村昂三ほか：小児科臨床, **46**, 409-424 (1993)
- 15) Al-Hasani, A. M., et al. : J Antimicrob Chemother, **18** (Suppl. B), 113-119 (1986)
- 16) McLaren, C., et al. : Am J Med, **73** (1A), 376-379 (1982)
- 17) Kern, E. R., et al. : Am J Med, **73** (1A), 100-108 (1982)

- 18) Biron, K. K., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **18**, 443-447 (1980)
- 19) 武藤茂生ほか：小児科臨床, **36**, 2785-2790 (1983)
- 20) Machida, H. : Antimicrob Agents Chemother, **29**, 524-526 (1986)
- 21) Biron, K. K., et al. : Herpesvirus NY, NY : Alan R Liss, Inc. 677-685 (1984)
- 22) Furman, P. A., et al. : J Virol, **32**, 72-77 (1979)
- 23) Furman, P. A., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **20**, 518-524 (1981)
- 24) St. Clair, M. H., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **18**, 741-745 (1980)
- 25) Miller, W. H., et al. : J Biol Chem, **255**, 7204-7207 (1980)

※【資料請求先】

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

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9:00～18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

 GlaxoSmithKline

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

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

®登録商標