

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に準拠して作成（一部2018に準拠）

| |
|---|
| <p>抗ウイルス化学療法剤 日本薬局方 注射用アシクロビル</p> <h2>ゾビラックス点滴静注用250</h2> <p>Zovirax for I.V.infusion 250</p> |
|---|

| | |
|-------------------------------|---|
| 剤形 | 注射剤 |
| 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 | 1バイアル中日局アシクロビル250mg含有 |
| 一般名 | 和名：アシクロビル 洋名：aciclovir |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日 | 製造販売承認年月日：2006年2月3日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006年6月9日（販売名変更による） 発売年月日：1985年8月7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12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 | 11. 力価..... | 8 |
| 1. 開発の経緯..... | 1 | 12. 混入する可能性のある夾雑物..... | 8 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性..... | 1 | 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報..... | 8 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | 14. その他..... | 8 |
| 1. 販売名..... | 2 | V. 治療に関する項目 | 9 |
| (1) 和名..... | 2 | 1. 効能又は効果..... | 9 |
| (2) 洋名..... | 2 | 2. 用法及び用量..... | 9 |
| (3) 名称の由来..... | 2 | 3. 臨床成績..... | 10 |
| 2. 一般名..... | 2 | (1) 臨床データパッケージ..... | 10 |
| (1) 和名(命名法)..... | 2 | (2) 臨床効果..... | 10 |
| (2) 洋名(命名法)..... | 2 | (3) 臨床薬理試験..... | 11 |
| (3) ステム..... | 2 | (4) 探索的試験..... | 11 |
| 3. 構造式又は示性式..... | 2 | (5) 検証的試験..... | 12 |
| 4. 分子式及び分子量..... | 2 | (6) 治療的使用..... | 12 |
| 5. 化学名(命名法)..... | 2 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 13 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... | 3 | 1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群..... | 13 |
| 7. CAS登録番号..... | 3 | 2. 薬理作用..... | 13 |
| III. 有効成分に関する項目 | 4 | (1) 作用部位・作用機序..... | 13 |
| 1. 物理化学的性質..... | 4 | (2) 薬効を裏付ける試験成績..... | 13 |
| (1) 外観・性状..... | 4 | (3) 作用発現時間・持続時間..... | 14 |
| (2) 溶解性..... | 4 | VII. 薬物動態に関する項目 | 15 |
| (3) 吸湿性..... | 4 | 1. 血中濃度の推移・測定法..... | 15 |
| (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点..... | 4 | (1) 治療上有効な血中濃度..... | 15 |
| (5) 酸塩基解離定数..... | 4 | (2) 最高血中濃度到達時間..... | 15 |
| (6) 分配係数..... | 4 | (3) 臨床試験で確認された血中濃度..... | 15 |
| (7) その他の主な示性値..... | 4 | (4) 中毒域..... | 16 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性..... | 4 | (5) 食事・併用薬の影響..... | 16 |
| 3. 有効成分の確認試験法..... | 5 | (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..... | 16 |
| 4. 有効成分の定量法..... | 5 | 2. 薬物速度論的パラメータ..... | 17 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 | (1) 解析方法..... | 17 |
| 1. 剤形..... | 6 | (2) 吸収速度定数..... | 17 |
| (1) 剤形の区別、外観及び性状..... | 6 | (3) バイオアベイラビリティ..... | 17 |
| (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、 粘度、比重、安定なpH域等..... | 6 | (4) 消失速度定数..... | 17 |
| (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の 有無及び種類..... | 6 | (5) クリアランス..... | 17 |
| 2. 製剤の組成..... | 6 | (6) 分布容積..... | 17 |
| (1) 有効成分(活性成分)の含量..... | 6 | (7) 血漿蛋白結合率..... | 17 |
| (2) 添加物..... | 6 | 3. 吸収..... | 17 |
| (3) 電解質の濃度..... | 6 | 4. 分布..... | 17 |
| (4) 添付溶液の組成及び容量..... | 6 | (1) 血液-脳関門通過性..... | 17 |
| (5) その他..... | 6 | (2) 血液-胎盤関門通過性..... | 17 |
| 3. 注射剤の調製法..... | 6 | (3) 乳汁への移行性..... | 18 |
| 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意..... | 6 | (4) 髄液への移行性..... | 18 |
| 5. 製剤の各種条件下における安定性..... | 7 | (5) その他の組織への移行性..... | 18 |
| 6. 溶解後の安定性..... | 7 | 5. 代謝..... | 18 |
| 7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)..... | 7 | (1) 代謝部位及び代謝経路..... | 18 |
| 8. 生物学的試験法..... | 7 | | |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法..... | 8 | | |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法..... | 8 | | |

| | | | |
|-----------------------------------|-----------|--|-----------|
| (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 | 18 | X. 管理的事項に関する項目 | 33 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 | 18 | 1. 規制区分 | 33 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率 | 18 | 2. 有効期間又は使用期限 | 33 |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ | 18 | 3. 貯法・保存条件 | 33 |
| 6. 排泄 | 19 | 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 33 |
| (1) 排泄部位及び経路 | 19 | (1) 薬局での取扱い上の留意点について | 33 |
| (2) 排泄率 | 19 | (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) | 33 |
| (3) 排泄速度 | 19 | (3) 調剤時の留意点について | 33 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 19 | 5. 承認条件等 | 33 |
| 8. 透析等による除去率 | 19 | 6. 包装 | 34 |
| VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 | 20 | 7. 容器の材質 | 34 |
| 1. 警告内容とその理由 | 20 | 8. 同一成分・同効薬 | 34 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 20 | 9. 国際誕生年月日 | 34 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 20 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 34 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 20 | 11. 薬価基準収載年月日 | 34 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 20 | 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 | 34 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 20 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 | 35 |
| (1) 合併症・既往歴等のある患者 | 20 | 14. 再審査期間 | 35 |
| (2) 腎機能障害患者 | 21 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 35 |
| (3) 肝機能障害患者 | 21 | 16. 各種コード | 35 |
| (4) 生殖能を有する者 | 22 | 17. 保険給付上の注意 | 35 |
| (5) 妊婦 | 22 | X I. 文献 | 36 |
| (6) 授乳婦 | 22 | 1. 引用文献 | 36 |
| (7) 小児等 | 22 | 2. その他の参考文献 | 37 |
| (8) 高齢者 | 22 | X II. 参考資料 | 38 |
| 7. 相互作用 | 23 | 1. 主な外国での発売状況 | 38 |
| (1) 併用禁忌とその理由 | 23 | 2. 海外における臨床支援情報 | 39 |
| (2) 併用注意とその理由 | 23 | (1) 妊婦に関する海外情報 | 39 |
| 8. 副作用 | 24 | (2) 小児等に関する記載 | 40 |
| (1) 重大な副作用と初期症状 | 25 | X III. 備考 | 41 |
| (2) その他の副作用 | 25 | その他の関連資料 | 41 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 29 | | |
| 10. 過量投与 | 29 | | |
| 11. 適用上の注意 | 30 | | |
| 12. その他の注意 | 30 | | |
| (1) 臨床使用に基づく情報 | 30 | | |
| (2) 非臨床試験に基づく情報 | 30 | | |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 31 | | |
| 1. 薬理試験 | 31 | | |
| (1) 薬効薬理試験 | 31 | | |
| (2) 副次的薬理試験 | 31 | | |
| (3) 安全性薬理試験 | 31 | | |
| (4) その他の薬理試験 | 31 | | |
| 2. 毒性試験 | 31 | | |
| (1) 単回投与毒性試験 | 31 | | |
| (2) 反復投与毒性試験 | 31 | | |
| (3) 生殖発生毒性試験 | 32 | | |
| (4) その他の特殊毒性 | 32 | | |

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

アシクロビルは、1974年、米国ウエルカム研究所（現グラクソ・スミスクライン社）の Schaeffer らにより合成され、米国及び英国のウエルカム研究所により共同開発された非環状側鎖を有するプリン骨格の抗ウイルス剤で、1977年にヘルペス群ウイルスに対して特異的な活性を示し、かつ細胞毒性が弱く、高い選択性を有する化合物として見い出された。我が国での本剤の開発は1981年より開始され、臨床試験の結果、免疫機能の低下した患者に発症した単純疱疹、水痘、帯状疱疹、及び単純ヘルペスウイルス（HSV）、水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV）に起因する脳炎・髄膜炎に対して臨床効果及び安全性が確認されたため、1985年4月16日に承認された。なお、厚生省医薬発935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて」に基づき、名称変更申請を行い2006年2月3日に承認された。

その後、小児薬物療法検討会議の報告書に基づき、2010年6月に「新生児単純ヘルペスウイルス感染症」に対する効能又は効果、用法及び用量が承認された。また、既存の適応で小児における1回当たりの投与量の上限が、体重1kg当たり20mgまでに引き上げられた。

(2) 承認から再審査に至るまでの経緯

承認後6年間（1985年4月16日～1991年4月15日）に使用成績調査4,447症例を収集した。

有効性評価対象症例2,737例（判定不能：17例）において免疫機能の低下した患者に発症した単純疱疹、水痘、帯状疱疹の改善率はそれぞれ95.25%（321/337）、93.30%（209/224）、90.76%（1,768/1,948）であり、また、単純ヘルペスウイルス及び水痘・帯状疱疹ウイルスに起因した脳炎、髄膜炎の改善率はそれぞれ81.60%（102/125）及び90.70%（78/86）であった。

また、安全性評価対象症例4,447例中、副作用発現率は3.73%（166/4,447）で承認時までの調査成績12.30%（62/504）に比較して有意に低値であった（ $p < 0.05$ ； χ^2 検定及びFisher's exact test）。

以上の結果、1992年6月薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも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. 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）に選択的な抗ウイルス活性を示す（*in vitro*）。（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用」の項参照）
2. 免疫機能低下患者に発症した単純疱疹、水痘、帯状疱疹に対し、臨床症状の改善が認められている。（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照）
3. ヘルペス性脳炎・髄膜炎に対し臨床症状の改善が期待できる。（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照）
4. 承認時までの調査対象504例中、副作用が認められたのは62例（12.30%）であり、また承認後6年間の再審査期間では、対象4,447例中166例（3.73%）に認められ、調査対象合計4,951例中228例（4.61%）に臨床検査値の変動を含む副作用が認められた。その主なものはALT（GPT）上昇51例（1.03%）、AST（GOT）上昇41例（0.83%）、嘔気22例（0.44%）、嘔吐15例（0.30%）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、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、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、急性膵炎などが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

ゾビラックス点滴静注用 250

(2) 洋名

Zovirax for I.V. infusion 250

(3) 名称の由来

一般名 aciclovir は、非環状側鎖を有する抗ウイルス剤を意味し、商品名 Zovirax は帯状疱疹の“Zoster”及び抗ウイルス剤“Antiviral Agents”から命名された。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アシクロビル（JAN）

(2) 洋名（命名法）

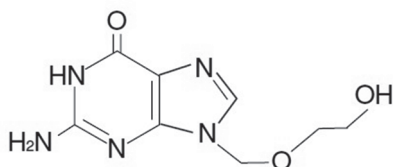
aciclovir（JAN、INN、BAN）

acyclovir（USAN）

(3) ステム

抗ウイルス剤、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：C₈H₁₁N₅O₃

分子量：225.20

5. 化学名（命名法）

（和名）：2-アミノ-9-[(2-ヒドロキシエトキシ)メチル]-1,9-ジヒドロ-6*H*-プリン-6-オン（IUPAC）

（洋名）：2-Amino-9-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：ACV

記号番号：BW-248U

7. CAS 登録番号

59277-89-3 (aciclovir)

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で、においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性

水に溶けにくく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくい。0.1mol/L 塩酸試液又は希水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸湿性

認められない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 300°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁=2.27、pKa₂=9.25

(6) 分配係数

| 溶 媒 | 分配係数 |
|---------------------|--------|
| 1-オクタノール/pH 1.1 緩衝液 | <0.001 |
| 1-オクタノール/pH 7.0 緩衝液 | 0.06 |

(7) その他の主な示性値

吸光度 (λ_{max}) : 254~258nm

2. 有効成分の各種条件下における安定性

温度、湿度、光に対する安定性

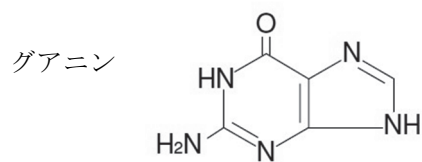
| 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結 果 |
|---------------|-------|-------------------|------|
| 5°C | 60 ヶ月 | 褐色ガラス瓶 (密栓) | 変化なし |
| 25°C | | 無色透明プラスチック容器 (密栓) | |
| 37°C | | 褐色ガラス瓶 (密栓) | |
| 50°C | | 褐色ガラス瓶 (密栓) | |
| 25°C・相対湿度 80% | | ガラス瓶 (開栓) | |
| 50°C・相対湿度 80% | | ガラス瓶 (開栓) | |
| 室内散光 | | 無色透明ガラス瓶 (密栓) | |

水溶液中での安定性試験

| 保存液 | 保存方法 | 保存条件 | 保存期間 | 結 果 |
|-------------|---------------------------------------|-------|------|---|
| pH3~11 の緩衝液 | 試料 0.2g に、緩衝液 5mL を加え懸濁液とし、無色アンプル中に保存 | 100°C | 1 時間 | pH3 において液体クロマトグラフィーにより、わずかにグアニンの増加を認める。 |
| | | 室 温 | 7 日間 | 変化なし |

〈強制分解による生成物〉

0.1N塩酸、100℃・1時間の酸性条件下で強制分解を行った結果、薄層クロマトグラフィーよりグアニンが認められている。



3. 有効成分の確認試験法

日局「アシクロビル」による

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

日局「アシクロビル」による
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

区別：用時溶解して用いる凍結乾燥製剤

外観及び性状：白色～微黄白色の軽質の塊を注射用バイアルに充てんした注射剤

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

本剤 1 バイアルを生理食塩液 100mL に溶解時

pH：約 10.4

浸透圧比：約 1.1

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒 素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 バイアル中日局アシクロビル 250mg 含有

(2) 添加物

水酸化ナトリウム

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

1 バイアル（アシクロビル 250mg を含有）を日局注射用水又は日局生理食塩液 10mL に溶解し、投与量に相当する量を 1 バイアル当たり 100mL 以上の補液で希釈する（用時調製）。

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

| 保存条件 | 保存期間 | 保存容器（包装形態） | 測定項目 | 結果 |
|--------------|-------|-------------------|------|--------------|
| 30℃・相対湿度 75% | 36 カ月 | 無色透明のガラス性 バイアル | 性 状 | 変化なし |
| 40℃ | 6 カ月 | | 確認試験 | 白濁を認めた以外変化なし |
| 50℃ | 3 カ月 | | pH | 変化なし |
| 40℃・相対湿度 75% | 6 カ月 | | 溶 状 | 変化なし |
| 室内散光 | 3 カ月 | | 類縁物質 | 変化なし |
| 蛍光灯 1000 ルクス | 2 カ月 | | | |

上記の結果から本品は、ガラスバイアル中通常の保存条件下において、その品質を十分保持し得る。

6. 溶解後の安定性

| 溶解液 | 液量 | 保存方法 | 観察期間 | 結果 |
|-----------|-------|--|-------------------------------|------------------|
| 注射用蒸留水 | 10mL | 注射剤 1 バイアル (アシクロビル 250mg 含有) を溶解し、室温、室内散光下 に保存。 | 溶解直後 3 時間 6 時間 24 時間 | 6 時間で わずかに白濁 |
| 生理食塩液 | 10mL | | | 24 時間で わずかに白濁 |
| 5%ブドウ糖注射液 | 10mL* | | | 3 時間で 結晶析出 |

* 添付文書に記載している調製法ではない。

上記の結果及び本剤には保存剤を添加していないことから、溶液の調製後は速やかに使用し、使用残りの溶液は廃棄すること。

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）¹⁾

pH 変動試験

| 単位／ 容量 | 投与 法 | 規格 pH | 試料 pH | pH 変動試験 | | 移動指数 | 変化 所見 | 希釈試験 注射用水 500mL | | | | 浸透 圧比 (約) |
|------------------------|---------|-----------|----------|------------------------|--------------------------|------|----------|-----------------|------------------|----------------|----------------|-----------------|
| | | | | (A) 1/10N HCl mL | 最終 pH 又は 変化点 pH | | | 0 ^h | 0.5 ^h | 1 ^h | 3 ^h | |
| 250mg ／D.W. 10mL | 点 静 | 10.7～11.7 | 11.26 | (A) 0.9 | 10.44 | 0.82 | 結晶 析出 | — | — | — | — | 0.6～0.7 |
| | | | | (B) 10.0 | 12.77 | 1.51 | — | | | | | |
| 250mg ／生食 100mL | 点 静 | 10.7～11.7 | 10.96 | (A) 10.0 | 1.69 | 9.27 | — | | | | | 1 |
| | | | | (B) 10.0 | 12.99 | 2.03 | — | | | | | |

8. 生物学的試験法

該当しない

IV. 製剤に関する項目

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「注射用アシクロビル」による
紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

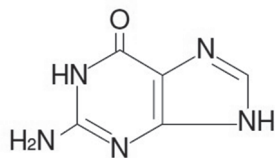
日局「注射用アシクロビル」による
紫外可視吸光度測定法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

グアニン



13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 単純ヘルペスウイルス及び水痘・帯状疱疹ウイルスに起因する下記感染症
免疫機能の低下した患者（悪性腫瘍・自己免疫疾患など）に発症した単純疱疹・水痘・帯状疱疹
脳炎・髄膜炎
- 新生児単純ヘルペスウイルス感染症

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

〈単純ヘルペスウイルス及び水痘・帯状疱疹ウイルスに起因する下記感染症：免疫機能の低下した患者（悪性腫瘍・自己免疫疾患など）に発症した単純疱疹・水痘・帯状疱疹、脳炎・髄膜炎〉

[成人]

通常、成人にはアシクロビルとして1回体重1kg当たり5mgを1日3回、8時間毎に1時間以上かけて、7日間点滴静注する。

なお、脳炎・髄膜炎においては、必要に応じて投与期間の延長もしくは増量ができる。ただし、上限は1回体重1kg当たり10mgまでとする。

[小児]

通常、小児にはアシクロビルとして1回体重1kg当たり5mgを1日3回、8時間毎に1時間以上かけて、7日間点滴静注する。

なお、必要に応じて増量できるが、上限は1回体重1kg当たり20mgまでとする。

さらに、脳炎・髄膜炎においては、投与期間の延長もできる。

〈新生児単純ヘルペスウイルス感染症〉

通常、新生児にはアシクロビルとして1回体重1kg当たり10mgを1日3回、8時間毎に1時間以上かけて、10日間点滴静注する。

なお、必要に応じて投与期間の延長もしくは増量ができる。ただし、上限は1回体重1kg当たり20mgまでとする。

V. 治療に関する項目

(2) 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
 7.2 クレアチニンクリアランスに応じた本剤の投与間隔及び減量の標準的な目安は下表のとおりである（外国人データ）。[8.、9.2.1、9.8、13.1、16.6.1 参照]

| クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73m ²) | 標準1回投与量に 対応する百分率 (%) | 投与間隔 (時間) |
|--|-------------------------|--------------|
| >50 | 100 | 8 |
| 25～50 | 100 | 12 |
| 10～25 | 100 | 24 |
| 0～10 | 50 | 24 |

(解説)

- 7.1 国内臨床試験の結果より、投与開始が発病時期に近い程、有効率が高いことが認められたため設定した。
 7.2 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²⁾（外国人における成績）。これらの結果より、患者の腎機能に対応する本剤の減量の目安を算出した。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない（2009年3月以前承認品目）

(2) 臨床効果

1) 成人

国内延べ150余施設において511例について実施された一般臨床及び二重盲検試験の概要は次のとおりである^{3)～6)}。

| | 有効率 (%) | |
|--------------------------------------|------------------|----------------|
| | 一般臨床試験 | 二重盲検試験 |
| 単純疱疹（免疫機能低下をきたす基礎疾患 ^{*1} 有） | 85.1 (40/47 例) | — |
| 水痘（免疫機能低下をきたす基礎疾患 ^{*1} 有） | 94.4 (68/72 例) | — |
| 帯状疱疹（免疫機能低下をきたす基礎疾患 ^{*1} 有） | 90.6 (144/159 例) | 82.4 (14/17 例) |
| 脳炎 ^{*2} | 68.4 (13/19 例) | — |
| 髄膜炎 ^{*2} | 90.0 (9/10 例) | — |

*1 悪性腫瘍・自己免疫疾患など

*2 単純ヘルペスウイルス及び水痘・帯状疱疹ウイルスに起因する

3) 正岡 徹ほか：臨床とウイルス。1983；11：263-271.

4) 正岡 徹ほか：癌と化学療法。1983；10（PART I）：944-952.

5) 正岡 徹ほか：臨床とウイルス。1983；11：272-278.

6) 大谷杉土ほか：臨床とウイルス。1983；11：282-295.

2) 小児

国内で実施された 511 例の内、小児での有効率は 91.5% (183/200 例) であった^{7), 8)}。その内訳は、1 歳未満 86.7% (13/15 例)、1~3 歳 90.2% (37/41 例)、4~6 歳 89.3% (50/56 例)、7~9 歳 94.3% (33/35 例)、10~12 歳 96.9% (31/32 例)、13~14 歳 90.5% (19/21 例) で、副作用は 3.2% (7/219 例) にみられた。

7) 辻野儀一ほか：小児科. 1984 ; 25 : 393-397.

8) 西村昂三ほか：小児科診療. 1983 ; 46 : 1151-1156.

3) 新生児

a) 国内^{5), 7) ~9)}

新生児患者 10 例 (1 日~1 ヶ月齢、体重 1.6~4.0kg) に対し、5mg/kg (7 例)、10mg/kg (2 例)、11mg/kg →5.5mg/kg (1 例)、1 日 3 回、3~12 日間の投与が行われた。この内、単純ヘルペスウイルスに起因する全身感染症には 4/5 例、重症の水痘には 2/2 例が有効であった。副作用は、全身感染症の 1 例に一過性の AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇がみられた。

b) 外国¹⁰⁾

(外国人における成績)

非盲検非対照試験において、低出生体重児を含む 9 例の新生児患者 (4 日~60 日齢、体重 0.88~4.55kg) に対し、アシクロビル 5~15mg/kg、1 日 3 回、5~10 日間投与された。単純ヘルペスウイルスに起因する全身感染症においては 3/4 例が有効であった。本剤に起因する副作用は認められなかった。

注) 本剤の承認されている新生児の用法及び用量は「通常、新生児にはアシクロビルとして 1 回体重 1kg 当たり 10mg を 1 日 3 回、8 時間毎に 1 時間以上かけて、10 日間点滴静注する。なお、必要に応じて投与期間の延長もしくは増量ができる。ただし、上限は 1 回体重 1kg 当たり 20mg まで」である。

5) 正岡 徹ほか：臨床とウイルス. 1983 ; 11 : 272-278.

7) 辻野儀一ほか：小児科. 1984 ; 25 : 393-397.

8) 西村昂三ほか：小児科診療. 1983 ; 46 : 1151-1156.

9) 増田英子ほか：小児科診療. 1983 ; 46 : 253-257.

10) Yeager AS : Am J Med. 1982 ; 73 (1A) : 205-209.

(3) 臨床薬理試験

健康成人 8 例に本剤 5 又は 10mg/kg を単回投与した結果、臨床上及び検査所見に異常は認められなかった¹¹⁾。また健康成人 4 例に、本剤 5 又は 10mg/kg を 8 時間毎に 3 回投与した結果、両群とも蓄積性は認められなかった。

注) 本剤の承認されている成人の用法及び用量は「通常、成人にはアシクロビルとして 1 回体重 1kg 当たり 5mg を 1 日 3 回、8 時間毎に 1 時間以上かけて、7 日間点滴静注する。なお、脳炎・髄膜炎においては、必要に応じて投与期間の延長もしくは増量ができる。ただし、上限は 1 回体重 1kg 当たり 10mg まで」である。

11) 笹 征史ほか：臨床薬理. 1983 ; 14 : 471-479.

(4) 探索的試験⁴⁾

免疫機能の低下した入院患者に発症したヘルペスウイルス感染症 62 例を対象に、本剤を原則として 1 回 5mg/kg を 1 日 3 回、平均 7 日間投与した結果、帯状疱疹に対し 91% (32/35 例)、水痘に対し 100% (6/6 例)、単純疱疹、脳炎などの HSV 感染症に対し 80% (8/10 例) の有効率であった。また有用率は VZV 感染症に対し 98% (40/41 例)、HSV 感染症に対し 80% (8/10 例) であった。

4) 正岡 徹ほか：癌と化学療法. 1983 ; 10 (PART I) : 944-952.

(5) 検証的試験

ヘルペス脳炎に対し、本剤1回5~10mg/kgを1日3回、7~10日間投与したところ、本剤は在来療法に比較し、臨床効果、有用性ともに優れていた⁶⁾。副作用は皮膚の発疹2例、本剤との因果関係が認められた臨床検査値異常は肝機能検査値上昇4例であった。

新生児単純ヘルペスウイルス感染症について、以前に実施されたアシクロビル注射剤の30mg/kg/日×10日間投与の結果¹²⁾と60mg/kg/日×21日間投与の有効性・安全性を比較検討した報告¹³⁾では、全身型41例、中枢神経型28例を含む88例を対象とした非ランダム化試験で、16例に45mg/kg/日、72例に60mg/kg/日が投与された。全身型での24ヵ月後の致死率は30mg/kg/日×10日間投与に比較して60mg/kg/日×21日間で30%減少したが、45mg/kg/日×21日間では4%の減少にとどまっていた。また、45mg/kg/日では、全身型での24ヵ月後の致死率において30mg/kg/日×10日間投与と有意な差がなかった(p=0.729; Cox 比例ハザード回帰分析)。本剤高用量投与に関連すると考えられる主な臨床検査値異常は好中球減少であった。なお、45mg/kg/日群と60mg/kg/日群に安全性上有意な差は認められなかった(Fisher's exact test)。

注) 本剤の承認されている新生児の用法及び用量は「通常、新生児にはアシクロビルとして1回体重1kg当たり10mgを1日3回、8時間毎に1時間以上かけて、10日間点滴静注する。なお、必要に応じて投与期間の延長もしくは増量ができる。ただし、上限は1回体重1kg当たり20mgまで」である。

6) 大谷杉土ほか：臨床とウイルス．1983；11：282-295．

12) Whitley R, et al. : N Engl J Med. 1991；324：444-449．

13) Kimberlin DW, et al. : Pediatrics. 2001；108：230-238．

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

免疫機能の低下をきたす基礎疾患を有する患者に発症した帯状疱疹に対して、アシクロビルはプラセボに比し、有意な臨床効果及び有用性を示した(Mann-Whitney U-test、 χ^2 検定)。副作用はアシクロビル群0例、プラセボ群1例(手掌、足蹠の角化)にみられた³⁾。

3) 正岡 徹ほか：臨床とウイルス．1983；11：263-271．

3) 安全性試験

投与期間が設定されているので該当しない

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

イドクスウリジン、ピダラビン、バラシクロビル塩酸塩、ファムシクロビル

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{14)～19)}

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) 感染細胞内に入ると、ウイルス性の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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ウイルス作用

a) *in vitro*^{14), 20)～30)}

アシクロビルはヘルペス群ウイルスの *in vitro* における増殖を抑制し、IC₅₀ 値は、HSV-1 0.01～1.25µg/mL、HSV-2 0.01～3.20µg/mL、VZV 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) ²⁷⁾ | 臨床分離株 | Vero | プラーク減少法 |
| | 0.07～0.30 (0.16) ²³⁾ | | HEF | マイクロタイター法 |
| | 0.02～0.09 (0.05) ²²⁾ | | Vero | プラーク減少法 |
| | 0.01～0.07 (0.02) ²⁸⁾ | | | 定量的ニュートラル・レッド摂取法 |
| | 0.08～1.25 (0.44) ²⁸⁾ | | | プラーク減少法 |
| | 0.01～0.08 (0.03) ²⁰⁾ | | | 定量的ニュートラル・レッド摂取法 |
| | 0.02～0.70 (0.17) ²¹⁾ | | | 定量的ニュートラル・レッド摂取法 |
| 0.07～0.12 (0.09) ²⁹⁾ | | | | |
| HSV-2 | 0.17～0.70 (0.44) ²⁷⁾ | 臨床分離株 | Vero | プラーク減少法 |
| | 0.01～0.02 (0.02) ²⁸⁾ | | | 定量的ニュートラル・レッド摂取法 |
| | 0.24～0.63 (0.41) ²⁸⁾ | | | 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) ²⁰⁾ | | | プラーク減少法 |
| | 0.01～3.20 (0.46) ²¹⁾ | | | 定量的ニュートラル・レッド摂取法 |
| | 0.04～0.56 (0.17) ²⁹⁾ | | | プラーク減少法 |
| VZV | 0.28～0.56 (0.45) ¹⁴⁾ | Batson, Benj, CaQu, Diaz, Ellen | WI-38 | プラーク減少法 |
| | 0.34～1.13 (0.84) ²⁰⁾ | 臨床分離株 | HEF | マイクロタイター法 |
| | 3.44～7.76 (7.09) ²³⁾ | | | |
| | 0.45～1.62 (0.95) ²⁴⁾ | | | |
| | 0.17～1.78 (0.50) ²⁵⁾ | Batson, CaQu, K9, 臨床分離株 | HEF | プラーク減少法 |
| | 0.61～1.58 (1.15) ²⁶⁾ | 臨床分離株 | | |

VI. 薬効薬理に関する項目

b) *in vivo*

ウサギの角膜に単純ヘルペスウイルス 1 型を接種して脳炎を発生させ、6 日目から 10 日間アシクロビル 15mg/kg を 1 日 2 回静脈内投与した実験では、30 日目における生存率はアシクロビル投与群 90% (9/10)、対照（生理食塩液）群 30% (3/10) であり、また、アシクロビル投与による眼及び神経症状の改善が認められた。

なお、VZV 感染症については、適切な動物実験系がないために検討されていない。

2) 薬剤耐性

HSV 及び VZV のアシクロビルに対する耐性は、ウイルス性チミジンキナーゼ (TK) 又は DNA ポリメラーゼの質的又は量的変化によるものであると考えられる。

アシクロビルに対する感受性が低下した HSV、VZV の臨床分離株が免疫機能低下患者、特に進行性 HIV 感染症患者から検出されている。

免疫機能低下患者からこれまで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、乳児及び免疫機能の低下した成人患者において重篤な疾患を引き起こすことがある。アシクロビルによる治療に対する反応が低い患者では、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

該当しない

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人での薬物動態

a) 単回投与¹¹⁾

健康成人への5又は10mg/kg 1時間点滴静注時の平均血漿中半減期は、約2.5時間、全身クリアランスは、336.6±26.9mL/min、定常状態の分布容積は、47.0±3.7Lであった。

ACV 単回 1 時間静脈内投与時の薬物動態パラメータ

| 投与量 (mg/kg) | 例数 | C _{max} (µg/mL) | AUC _{0-∞} (µg·hr/mL) | T _{1/2β} (hr) |
|----------------|----|-----------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| 5 | 4 | 8.12±0.65 | 16.1±1.4 | 2.50±0.14 |
| 10 | 4 | 14.82±2.13 | 29.7±3.6 | 2.45±0.25 |

結果は平均値±S.E.

b) 反復投与

健康成人4例にアシクロビル5mg/kg又は10mg/kgを8時間毎に1日3回、1時間点滴静注した場合、点滴終了時の血漿中濃度はそれぞれ5.6~9.2µg/mL及び8.3~13.9µg/mLであり、各回点滴開始後8時間の血漿中濃度はそれぞれ0.5µg/mL及び0.8~1.3µg/mLであった。(測定法：HPLC)

薬物動態は、日本人と外国人でほぼ同等であった。

2) 小児及び新生児における薬物動態

(外国人における成績)^{31), 32)}

小児患者において、アシクロビル250又は500mg/m²(約5又は10mg/kgに相当)1時間点滴静注した時の最高血漿中濃度は10.3又は20.7µg/mLであり、薬物動態は成人とほぼ同等であった。

新生児患者では、血漿中半減期は成人や小児患者の約1.5倍であり、やや長かったが、最高血漿中濃度は、5又は10mg/kgを1時間点滴静注時に、6.8又は13.8µg/mLであり、成人や小児患者とほぼ同等であった。

小児と成人の薬物動態の比較

| | 症例数 | 投与量 (mg/kg/回) | 半減期 (hr) | 全身クリアランス (mL/min/1.73m ²) | V _{dss} (L/1.73m ²) |
|----------------|-----|------------------|-------------|--|---|
| 新生児 (0~3ヵ月) | 11 | 5、10 | 4.05±1.22 | 105±42 | 28.8±9.3 |
| 小児 | | | | | |
| 1~2歳 | 4 | | 1.86±0.42 | 325±76 | 31.6±4.2 |
| 2~7歳 | 5 | 5、10 | 2.16±1.08 | 366±101 | 42.0±13.0 |
| 7~12歳 | 6 | | 2.81±1.10 | 353±142 | 51.2±18.3 |
| 12~17歳 | 3 | | 3.58±0.59 | 263±95 | 53.6±14.6 |
| 成人 (平均58歳) | 14 | 2.5~15 | 2.63±0.52 | 292±82 | 46.6±8.5 |

V_{dss}：定常状態の分布容積

結果は平均値±S.D.

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3) 腎機能障害者における薬物動態

(外国人における成績)^{31), 33)}

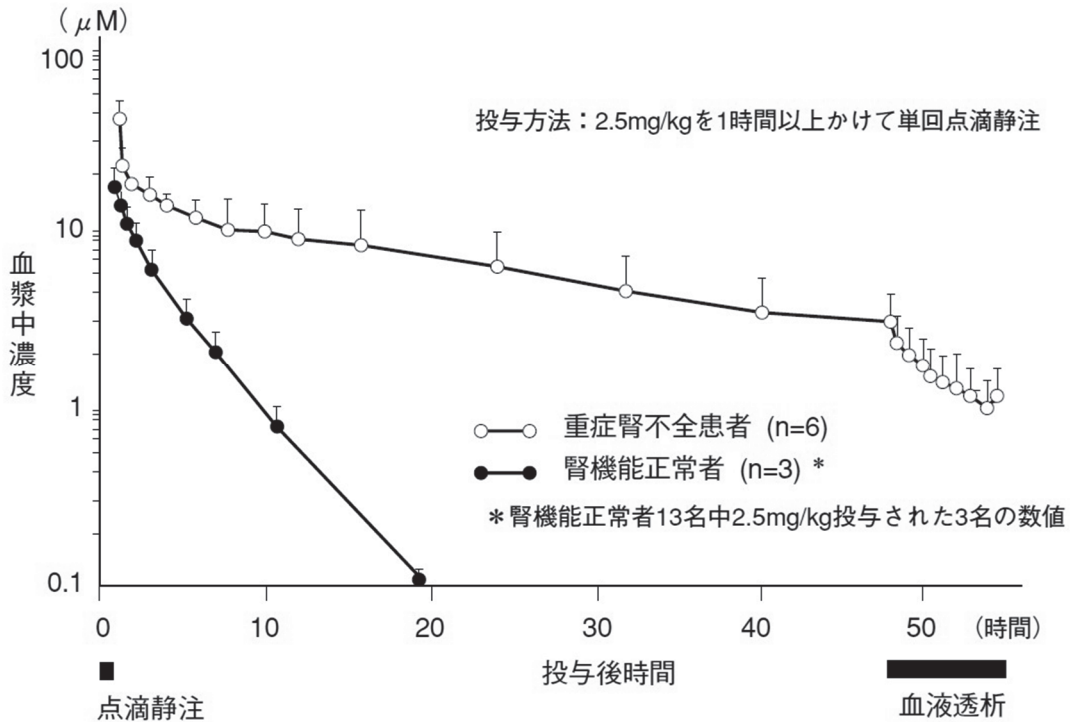
重症腎機能障害患者へのアシクロビル 2.5mg/kg 1時間点滴静注時の平均血漿中半減期は、約 19.5 時間であった。また、6時間の血液透析により血漿中濃度は約 60%減少した。

腎機能障害のある患者では、点滴静注時に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。

重症腎機能障害患者と腎機能正常者の薬物動態の比較

| | 例数 | 投与量 (mg/kg) | T _{1/2β} (hr) | V _{dds} (L/1.73m ²) | 全身クリアランス (mL/min/1.73m ²) |
|-----------|----|----------------|---------------------------|---|--|
| 重症腎機能障害患者 | 6 | 2.5 | 19.5±5.9 | 41.2±2.3 | 28.6±9.5 |
| 腎機能正常者 | 13 | 2.5~15 | 2.9±0.8 | 49.6±8.7 | 307±98 |

V_{dds} : 定常状態の分布容積
結果は平均値±S.D.



腎機能障害者における血漿中濃度

(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) を超えた場合や点滴静注としてではなくワンショットで投与した場合に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 (2) 併用注意とその理由」の項参照

(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

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス¹¹⁾

健康成人男子 8 例にアシクロビル 5mg/kg 又は 10mg/kg 単回静脈内投与した時の全身クリアランスはそれぞれ 328.2±37.9、345.0±43.7mL/min、腎クリアランスはそれぞれ 226.6±33.7、257.9±26.1mL/min (平均値±S.E.) であった。

(6) 分布容積¹¹⁾

健康成人男子 8 例にアシクロビル 5mg/kg 又は 10mg/kg 単回静脈内投与した時の定常状態の分布容積はそれぞれ 45.3±4.7、48.7±6.3L (平均値±S.E.) であった。

(7) 血漿蛋白結合率³⁵⁾

In vitro でのアシクロビルの血漿蛋白結合率は 22～33% であった。

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

(外国人における成績)³¹⁾

成人にアシクロビル 10mg/kg を 1 日 3 回静脈内投与し、最終投与から 2 時間後に測定したところ、髄液中にアシクロビルが検出されたため、アシクロビルは血中-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)³⁶⁾

妊娠 28 週目の妊婦にアシクロビル 15mg/kg を 8 時間毎に 10 日間点滴静注し、最終投与 26 時間後に帝王切開を行ったところ、新生児の尿中にアシクロビルが検出され、胎児移行性が認められたため、アシクロビルは血液-胎盤関門を通過する。

注) 本剤の承認されている成人の用法及び用量は「通常、成人にはアシクロビルとして 1 回体重 1kg 当たり 5mg を 1 日 3 回、8 時間毎に 1 時間以上かけて、7 日間点滴静注する。なお、脳炎・髄膜炎においては、必要に応じて投与期間の延長もしくは増量ができる。ただし、上限は 1 回体重 1kg 当たり 10mg まで」である。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

(外国人における成績)^{37)・38)}

授乳婦にアシクロビル 5mg/kg 1日3回5日間点滴静注した時、母乳中濃度は最高 7.3 μ g/mL を示し、投与終了 88 時間後までアシクロビルが検出された。72 時間後までの母乳中濃度は血漿中濃度の 2.25 倍であった。単純ヘルペス患者の授乳婦にアシクロビル 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) 髄液への移行性

(外国人における成績)³¹⁾

ヘルペス群ウイルス感染症の患者にアシクロビル 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

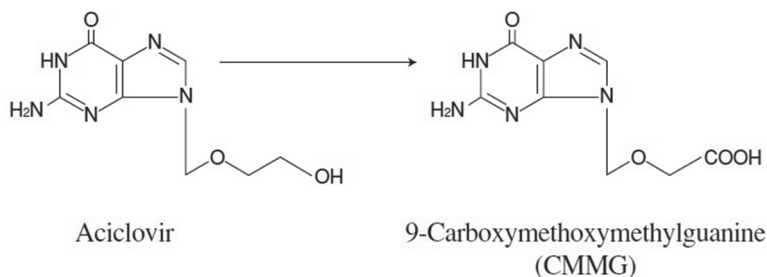
(外国人における成績)³⁹⁾

VZV 感染症患者への静脈内投与時、水疱液中のアシクロビル濃度は血漿中濃度と同程度であった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人 8 例に本剤 5 又は 10mg/kg を 1 時間点滴静注した時、48 時間以内にそれぞれ 68.6%又は 76.0%が未変化体として尿中排泄された¹¹⁾。主たる尿中代謝体は 9-カルボキシメトキシメチルグアニン (投与量の約 7%) であった。



ACV 生体内代謝経路

(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

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝体 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。

(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¹¹⁾

(1) 排泄部位及び経路

主排泄経路は腎で、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 8 例に本剤 5 又は 10mg/kg を単回静脈内投与（1 時間点滴）したところ、48 時間以内にそれぞれ 68.6%又は 76.0%が未変化体として尿中排泄された。

ACV 静注単回投与後の尿中 ACV 回収率 (%)

| 投与量 (mg/kg) | 時 間 (hr) | | | | 計 (0~48) |
|----------------|----------|------|-------|-------|----------|
| | 0~6 | 6~12 | 12~24 | 24~48 | |
| 5 | 59.3 | 5.7 | 2.3 | 1.3 | 68.6 |
| | ±2.7 | ±1.0 | ±0.4 | ±0.4 | ±3.6 |
| 10 | 66.5 | 7.0 | 1.8 | 0.8 | 76.0 |
| | ±2.5 | ±0.3 | ±0.2 | ±0.5 | ±2.7 |

測定法：HPLC

結果は平均値±S.D.

(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

In vitro において、アシクロビルは、OAT1 又は OAT2、MATE1 及び MATE2-K の基質であった^{40)~43)}。

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

(外国人における成績)⁴⁴⁾

点滴静注時、腹膜透析での平均除去率は約 12%であった。

(2) 血液透析

(外国人における成績)³³⁾

アシクロビル 2.5mg/kg 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。

(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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 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

（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。本剤の成分及びプロドラッグであるバラシクロビル塩酸塩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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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注意すること。[7.2、9.2.1 参照]

（解説）

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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脱水症状をおこしやすいと考えられる患者（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）

適切な水分補給を行うこと。[9.2.1、9.8 参照]

（解説）

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⁴⁵⁾。

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⁴⁶⁾。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⁴⁷⁾。

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⁴⁸⁾、脱水症状を起こしやすくと考えられる患者（意識障害のある患者、高熱や下痢が発現している患者、高齢者等）には、本剤投与中には適切に水分摂取を行うよう注意すること。

(2) 腎機能障害患者**9.2 腎機能障害患者****9.2.1 腎障害のある患者、腎機能が低下している患者**

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。本剤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。[7.2、8.、9.1.1、11.1.3、11.1.4、13.1、16.6.1 参照]

（解説）

「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量 (2) 用法及び用量に関連する注意」の項及び「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

また、腎障害のある患者では、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、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。

なお、腎障害患者、腎機能が低下している患者には、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可能性が高いため、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。6時間の透析にて、アシクロビル血中濃度の約60%が減少した³³⁾。

(3) 肝機能障害患者**9.3 肝機能障害患者****9.3.1 肝障害のある患者**

肝障害が増悪するおそれがある。

（解説）

国内での臨床試験において、肝機能検査値異常の発現が認められているため、肝障害のある患者においては、患者の状態を観察し慎重に投与する。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (4) 生殖能を有する者
設定されていない

- (5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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⁴⁹⁾。

（解説）

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 4. 分布 (2) 血液－胎盤関門通過性」及び「Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (3) 生殖発生毒性試験」の項参照

- (6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。アシクロビルは、ヒト母乳中への移行が報告されている。[16.3.4 参照]

（解説）

外国人におけるデータで、本剤投与時、母乳中への移行が認められている³⁷⁾（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 4. 分布 (3) 乳汁への移行性」の項参照）。

- (7) 小児等

設定されていない

- (8) 高齢者

9.8 高齢者

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。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。本剤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。[7.2、9.1.1、11.1.3、11.1.4、13.1 参照]

（解説）

一般的に高齢者は腎機能が低下していることが多く、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等があらわれやすくなるおそれがあるので注意すること。

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等により、脱水症状を起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こりやすくなるので、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。

なお、腎障害患者、腎機能が低下している患者、及び高齢者への投与の際には、「(2) 腎機能障害患者」の項を参照すること。

7. 相互作用

10. 相互作用

アシクロビルは、OAT1、MATE1 及び MATE2-K の基質である。[16.7 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 ⁵⁰⁾ 。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。 | 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、本剤の腎排泄が抑制されると考えられる。 |

（解説）

海外の報告で、プロベネシドを併用した場合、本剤の腎クリアランス減少、AUC 増加、半減期延長がみられたとの報告⁵⁰⁾がある。

アシクロビルは、*in vitro* において、OAT1⁴⁰⁾ 又は OAT2⁴¹⁾、MATE1 及び MATE2-K⁴²⁾・⁴³⁾ 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、OAT1⁴⁰⁾・⁵¹⁾、MATE1⁵²⁾ を阻害することが報告されており、これによりアシクロビルの腎排泄が抑制されると考えられる。

10.2 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 |
|-------|---|---|
| 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） ⁵³⁾ 。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。 | 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、アシクロビルの腎排泄が抑制されると考えられる。 |

（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、アシクロビルの AUC 及び C_{max} が上昇するとの報告⁵³⁾がある。

アシクロビルは、*in vitro* において、OAT1⁴⁰⁾ 又は OAT2⁴¹⁾、MATE1 及び MATE2-K⁴²⁾・⁴³⁾ 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、OAT1⁵¹⁾、MATE1 及び MATE2-K⁵⁴⁾ 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アシクロビルの腎排泄が抑制されると考えられる。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10.2 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 |
|-------------------|--|--|
| 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 ⁵⁵⁾ 。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。 | 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。 |

（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⁵⁵⁾ があることから設定した。

10.2 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 ⁵⁶⁾ 。 | 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。 |

（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⁵⁶⁾ があることから設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用が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) 重大な副作用と初期症状

| |
|--|
| 11.1 重大な副作用 |
| 11.1.1 アナフィラキシーショック（頻度不明）、アナフィラキシー（0.06%） アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（呼吸困難、血管性浮腫等）があらわれることがある。 |
| 11.1.2 汎血球減少（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）、血小板減少（頻度不明）、播種性血管内凝固症候群（DIC）（0.02%）、血小板減少性紫斑病（頻度不明） |
| 11.1.3 急性腎障害、尿細管間質性腎炎（いずれも頻度不明） [9.2.1、9.8、13.1 参照] |
| 11.1.4 精神神経症状（0.2%） 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、脳症等があらわれることがある。一般に精神神経症状は本剤の投与中止により回復する。 [9.2.1、9.8、13.1 参照] |
| 11.1.5 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） |
| 11.1.6 呼吸抑制（頻度不明）、無呼吸（0.02%） |
| 11.1.7 間質性肺炎（頻度不明） |
| 11.1.8 肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明） |
| 11.1.9 急性膵炎（頻度不明） |

(2) その他の副作用

| | | | |
|--------------|------------------------|--|--|
| 11.2 その他の副作用 | | | |
| | 0.1%～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
| 過敏症 | 発熱、発疹、紅斑、蕁麻疹 | 痒痒 | 水疱、固定薬疹、光線過敏症 |
| 血液 | 貧血 | 紫斑、血小板減少、顆粒球減少、好酸球増多、リンパ球増多 | 出血、白血球増多、好塩基球増多、リンパ球減少、血小板増多 |
| 肝臓 | 肝機能検査値異常（AST、ALT 等の上昇） | | 肝腫大 |
| 腎臓・泌尿器 | BUN 上昇、血清クレアチニン値上昇 | 蛋白尿、血尿、尿円柱 | 乏尿、膿尿、結晶尿、尿閉、排尿困難 |
| 消化器 | 嘔気、嘔吐、腹痛、胃痛、心窩部痛、胃不快感 | 下痢、軟便、食欲不振 | 胃炎、消化不良、舌炎、口渇、便秘、鼓腸放屁 |
| 精神神経系 | | 意識障害、傾眠、見当識障害、情動失禁、そう状態、多弁、不安、れん縮、しびれ感、振戦、めまい、眠気 | 感情鈍麻、うつ状態、集中力障害、徘徊、離人症、興奮、健忘、不眠、言語障害、独語、異常感覚、運動失調、歩行異常、不随意運動、眼振等 |
| 循環器 | 胸痛 | 頻脈、動悸、血圧上昇 | 不整脈、血圧低下 |
| 筋骨格 | | | 関節痛、筋肉痛 |
| 全身症状 | 全身倦怠感、発熱、頭痛 | 蒼白、ほてり、悪寒 | 失神、浮腫、脱力感、筋力低下 |
| 適用部位 | | 注射部壊死 | 注射部炎症 |
| その他 | | 呼吸困難、血清トリグリセライド値上昇、血清コレステロール値上昇、血清蛋白低下、尿糖 | 肺炎、咽頭炎、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、血清アルブミン低下、AG 比低下、血清カリウム値上昇 |

発現頻度には使用成績調査の結果を含む。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〈副作用発現頻度〉

| | 承認時迄の 調 査 | 使用成績の 調査の累計 | 合 計 |
|-----------------|--------------|----------------|------------|
| 調査症例数 | 504 | 4,447 | 4,951 |
| 副作用発現症例数 | 62 | 166 | 228 |
| 副作用発現件数 | 122 | 252 | 374 |
| 副作用発現症例率 (%) | 12.30 | 3.73 | 4.61 |
| 副作用の種類 | | | |
| 皮膚・皮膚付属器障害 | 10 (1.98) | 19 (0.43) | 29 (0.59) |
| 紅斑性発疹 | 1 (0.20) | 8 (0.18) | 9 (0.18) |
| 発 疹 | 5 (0.99) | 8 (0.18) | 13 (0.26) |
| 斑状丘疹性皮膚 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |
| 蕁麻疹 | 4 (0.79) | 2 (0.04) | 6 (0.12) |
| 急性蕁麻疹 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |
| 瘙 痒 | 0 | 2 (0.04) | 2 (0.04) |
| 中枢・末梢神経系障害 | 4 (0.79) | 15 (0.34) | 19 (0.38) |
| 攣 縮 | 1 (0.20) | 1 (0.02) | 2 (0.04) |
| 振 戦 | 1 (0.20) | 3 (0.07) | 4 (0.08) |
| 痙 攣 | 0 | 2 (0.04) | 2 (0.04) |
| 昏 迷 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |
| 昏睡 (状態) | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |
| 舌麻痺 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.02) |
| 知覚減退 | 1 (0.20) | 1 (0.02) | 2 (0.04) |
| めまい | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |
| 頭 痛 | 0 | 10 (0.22) | 10 (0.20) |
| 自律神経系障害 | 1 (0.20) | 4 (0.09) | 5 (0.10) |
| 蒼 白 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |
| 高血圧 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |
| 心悸亢進 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.02) |
| 頻 脈 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |
| 縮 瞳 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |
| 精神障害 | 0 | 7 (0.16) | 7 (0.14) |
| 譫 妄 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |
| 傾 眠 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |
| 幻 覚 | 0 | 2 (0.04) | 2 (0.04) |
| 不 安 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.06) |
| 錯 乱 | 0 | 4 (0.09) | 4 (0.08) |
| 躁病反応 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |
| 情動失禁 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |
| 消化管障害 | 4 (0.79) | 27 (0.61) | 31 (0.63) |
| 食欲不振 | 0 | 4 (0.09) | 4 (0.08) |
| 嘔 気 | 2 (0.40) | 20 (0.45) | 22 (0.44) |
| 嘔 吐 | 1 (0.20) | 14 (0.31) | 15 (0.30) |
| 腹 痛 | 2 (0.40) | 5 (0.11) | 7 (0.14) |
| 下 痢 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.06) |
| 肝臓・胆管系障害 | 30 (5.95) | 76 (1.71) | 106 (2.14) |
| 肝機能異常 | 0 | 42 (0.94) | 42 (0.85) |
| 肝細胞性障害 | 0 | 7 (0.16) | 7 (0.14) |
| 血清 AST (GOT) 上昇 | 23 (4.56) | 18 (0.40) | 41 (0.83) |
| 血清 ALT (GPT) 上昇 | 28 (5.56) | 23 (0.52) | 51 (1.03) |
| γ-GTP 上昇 | 1 (0.20) | 1 (0.02) | 2 (0.04) |
| ビリルビン血症 | 2 (0.40) | 1 (0.02) | 3 (0.06) |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| | 承認時迄の 調 査 | 使用成績の 調査の累計 | 合 計 |
|------------------|--------------|----------------|-----------|
| 代謝・栄養障害 | 16 (3.17) | 6 (0.13) | 22 (0.44) |
| LDH 上昇 | 9 (1.79) | 3 (0.07) | 12 (0.24) |
| アルカリフォスファターゼ上昇 | 8 (1.59) | 1 (0.02) | 9 (0.18) |
| 高トリグリセライド血症 | 1 (0.20) | 1 (0.02) | 2 (0.04) |
| 高コレステロール血症 | 2 (0.40) | 0 | 2 (0.04) |
| 糖 尿 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |
| 低蛋白血症 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.02) |
| 血管（心臓外）障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |
| 紫斑（病） | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |
| 呼吸器系障害 | 1 (0.20) | 3 (0.07) | 4 (0.08) |
| 呼吸困難 | 1 (0.20) | 2 (0.04) | 3 (0.06) |
| 無呼吸 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |
| 赤血球障害 | 2 (0.40) | 6 (0.13) | 8 (0.16) |
| 貧 血 | 6 (1.19) | 8 (0.18) | 14 (0.28) |
| 白血球・網内系障害 | 1 (0.20) | 8 (0.18) | 9 (0.18) |
| 白血球減少（症） | 1 (0.20) | 5 (0.11) | 6 (0.12) |
| 顆粒球減少（症） | 0 | 2 (0.04) | 2 (0.04) |
| 好酸球増多（症） | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |
| 異型リンパ球 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |
| リンパ球増多（症） | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |
| 血小板・出血凝血障害 | 0 | 2 (0.04) | 2 (0.04) |
| 血小板減少（症） | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |
| 播種性血管内凝固症候群 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |
| 泌尿器系障害 | 9 (1.79) | 5 (0.11) | 14 (0.28) |
| 腎機能異常 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |
| NPN 上昇 | 5 (0.99) | 0 | 5 (0.10) |
| BUN 上昇 | 3 (0.60) | 2 (0.04) | 5 (0.10) |
| 尿円柱 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.02) |
| 蛋白尿 | 1 (0.20) | 1 (0.02) | 2 (0.04) |
| 血 尿 | 1 (0.20) | 1 (0.02) | 2 (0.04) |
| 一般的全身障害 | 5 (0.99) | 12 (0.27) | 17 (0.34) |
| 倦怠（感） | 2 (0.40) | 3 (0.07) | 5 (0.10) |
| ほてり | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |
| 発 熱 | 3 (0.60) | 5 (0.11) | 8 (0.16) |
| 悪 寒 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |
| 胸 痛 | 1 (0.20) | 4 (0.09) | 5 (0.10) |
| 適用部位障害 | 2 (0.40) | 5 (0.11) | 7 (0.14) |
| 血管脆弱化 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.02) |
| 注射部壊死 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |
| 注射部疼痛 | 1 (0.20) | 1 (0.02) | 2 (0.04) |
| 血管痛 [#] | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.06) |
| 抵抗機構障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |
| 敗血症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.02) |

血管痛は血管（心臓外）障害に分類される副作用であるが、投与部位の局所的な副作用と報告されているため、適用部位障害に分類した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈臨床検査値異常発現頻度〉

| 項 目 | 承認時迄の調査 | 使用成績調査 |
|-----|--------------|----------------|
| 血液 | 赤血球 | 0.40% (2/504) |
| | ヘモグロビン | 0.40% (2/504) |
| | ヘマトクリット値 | 0.40% (2/504) |
| | 血小板 | 0% (0/504) |
| | 白血球 | 0.20% (1/504) |
| 肝機能 | 血清 AST (GOT) | 4.56% (23/504) |
| | 血清 ALT (GPT) | 5.56% (28/504) |
| | AI-P | 1.59% (8/504) |
| | LDH | 1.79% (9/504) |
| | 総ビリルビン値 | 0.40% (2/504) |
| | γ-GTP | 0.20% (1/504) |
| | 腎機能 | BUN |
| | クレアチニン値 | 0.99% (5/504) |

使用成績調査期間：1985年4月16日～1991年4月15日

◆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

| 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 (%) | |
|---------------|-------------|--------------|-------------|---------------------|-------|
| 使用理由別 | 単純疱疹 | 339 | 7 | 8 | 2.06 |
| | 単純疱疹＋帯状疱疹 | 1 | 0 | 0 | 0.00 |
| | 水 痘 | 226 | 10 | 11 | 4.42 |
| | 水痘＋帯状疱疹 | 1 | 0 | 0 | 0.00 |
| | 帯状疱疹 | 1,958 | 71 | 122 | 3.63 |
| | 帯状疱疹＋その他 | 1 | 0 | 0 | 0.00 |
| | 脳 炎 | 127 | 13 | 18 | 10.24 |
| | 髄膜炎 | 87 | 3 | 6 | 3.45 |
| | 髄膜炎＋帯状疱疹 | 1 | 0 | 0 | 0.00 |
| | 髄膜炎＋その他 | 1 | 0 | 0 | 0.00 |
| | 小 計 | 2,742 | 104 | 165 | 3.79 |
| 年 齢 別 | < 1 | 144 | 12 | 14 | 8.33 |
| | 1 ～ 6 | 411 | 15 | 19 | 3.65 |
| | 7 ～ 14 | 361 | 12 | 16 | 3.32 |
| | 15 ～ 44 | 1,000 | 45 | 70 | 4.50 |
| | 45 ～ 64 | 1,200 | 38 | 60 | 3.17 |
| | ≥ 65 | 1,330 | 44 | 73 | 3.31 |
| | 不明／未記載 | 1 | 0 | 0 | 0.00 |
| 平均* 1日投与量別 | ≤ 10 | 1,090 | 37 | 63 | 3.39 |
| | > 10 ～ ≤ 15 | 2,257 | 81 | 110 | 3.59 |
| | > 15 ～ ≤ 20 | 679 | 16 | 32 | 2.36 |
| | > 20 ～ ≤ 30 | 297 | 27 | 39 | 9.09 |
| | > 30 | 49 | 3 | 4 | 6.12 |
| | 不明 | 75 | 2 | 4 | 2.67 |

* 単位は mg/kg/日

| 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 (%) |
|-------|----------|-------|--------------|-------------|---------------------|
| 合併症別 | 無 | 986 | 44 | 61 | 4.46 |
| | 有 | 3,448 | 121 | 190 | 3.51 |
| | 血液・造血器 | 433 | 17 | 22 | 3.93 |
| | 精神・神経 | 198 | 11 | 16 | 5.56 |
| | 肝 | 199 | 8 | 9 | 4.02 |
| | 腎 | 157 | 11 | 30 | 7.01 |
| | その他 | 2,974 | 96 | 152 | 3.23 |
| | 不明／未記載 | 13 | 1 | 1 | 7.69 |
| 併用薬剤別 | 無 | 688 | 12 | 9 | 1.74 |
| | 有 | 3,697 | 152 | 231 | 4.11 |
| | 抗ウイルス剤 | 269 | 11 | 25 | 4.09 |
| | 免疫グロブリン | 805 | 43 | 68 | 5.34 |
| | 副腎皮質ホルモン | 685 | 36 | 53 | 5.26 |
| | 抗生物質 | 1,464 | 76 | 108 | 5.19 |
| | 消炎鎮痛剤 | 2,107 | 67 | 111 | 3.18 |
| | 抗癌剤 | 55 | 2 | 2 | 3.64 |
| | その他 | 1,791 | 96 | 155 | 5.36 |
| | 不明／未記載 | 62 | 2 | 2 | 3.23 |

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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。[7.2、9.2.1、9.8、11.1.3、11.1.4 参照]

13.2 処置

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。[16.6.1 参照]

（解説）

13.2「VII. 薬物動態に関する項目 8. 透析等による除去率」の項参照

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製方法

- (1) 1バイアル（アシクロビル 250mg を含有）を日局注射用水又は日局生理食塩液 10mL に溶解し、投与量に相当する量を 1 バイアル当たり 100mL 以上の補液で希釈する（用時調製）。なお、補液で希釈する際、補液によっては白濁あるいは結晶が析出する場合があるのでそのような場合には使用しないこと。
- (2) 希釈溶液を含め、調製溶液の冷却は結晶の析出をまねきやすいので冷却しないこと。
- (3) 溶液の調製後は速やかに使用し、使用残りの溶液は廃棄すること。

14.1.2 配合変化

本剤はアルカリ性を呈し、pH 等の変化により配合変化が起こりやすいので、他剤との混注は可能な限り避けること。

14.2 薬剤投与時の注意

点滴静注に際し、ときに投与部位の血管痛を訴えたり、血管の脆弱化（血管外へ漏れやすくなる）があらわれることがあるので、薬液が血管外へ漏れないように慎重に投与すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

高度の肥満を有する女性 7 例（標準体重の $203 \pm 20.6\%$ ）に 5mg/kg を投与したところ標準体重の女性 5 例（標準体重の $96.3 \pm 15.4\%$ ）に比しアシクロビル血中濃度（ C_{max} 及び投与後 12 時間値）が約 2 倍となったが、体重当たりのアシクロビルの全身クリアランス及び分布容積をそれぞれ標準体重で補正した値は両者間に差がなかった。このような高度の肥満患者に本剤を投与する場合には、標準体重に基づいた用量で投与すべきとの報告がある⁵⁷⁾。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

（解説）

「Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (4) その他の特殊毒性」の項 1) 変異原性参照

Ⅸ. 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^{58), 59)}

一般薬理について主として最高用量 100mg/kg の静脈内投与により検討した。中枢神経系、呼吸・循環器系、末梢自律神経系、平滑筋、消化器系等に対する作用、尿量・電解質排泄、抗炎症及びアジュバント関節炎に対する作用、蛋白凝固及び溶血性、抗菌性、抗腫瘍性活性、及び免疫能に及ぼす影響について検討した結果、一部に作用を認めたが、いずれも高用量又は高濃度におけるものであった。

(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

(LD₅₀, mg/kg)

| 投与経路 | 動物 | CD-1 系マウス | | Wistar 系ラット | |
|------|----|-----------|---------|-------------|---------|
| | | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| 経口 | | >10,000 | >10,000 | >20,000 | >20,000 |
| 皮下 | | 1,375 | 1,118 | 620 | 660 |
| 静脈内 | | 1,268 | 1,118 | 910 | 750 |
| 腹腔内 | | 724 | 約 724 | 860 | 1,125 |

(2) 反復投与毒性試験

1) イヌ及びサル 1 ヶ月間静脈内投与試験

イヌに 20、40、50、100、200mg/kg/day⁶⁰⁾、サルに 20、50、100mg/kg/day をそれぞれ 1 日 2 回 1 ヶ月間静脈内投与した実験において、イヌでは 40mg/kg 以上、サルでは 50mg/kg 以上で、アシクロビルの結晶析出による用量相関性の腎障害（BUN 上昇、尿量増加、腎重量増加、尿細管の病理組織学的変化）が認められた。

2) ラット 1 ヶ月間腹腔内投与試験

ラットに 20、80、320mg/kg/day を 1 日 1 回 1 ヶ月間腹腔内投与した実験において、80mg/kg 以上で 1) と同様な腎障害、320mg/kg で精巣の縮小・重量減少、精子低形成が認められた。

これらの試験では、休薬により腎及び他の障害は回復した。

最大無作用量はイヌ、サル、及びラットではいずれも 20mg/kg/day と推定された。

3) ラット 6 ヶ月間腹腔内投与

ラットに 5、20、80mg/kg/day を 1 日 1 回 6 ヶ月間腹腔内投与した実験において、20mg/kg 以上で、アシクロビルの結晶析出による用量相関性の腎障害 (BUN 上昇、尿量増加、腎重量増加、尿細管の病理組織学的変化)、及び精巣の縮小が認められ、80mg/kg で精巣重量の減少、及び精子低形成が認められた。5mg/kg では異常は認められなかった。

本試験では、休薬により腎障害は回復しなかった。

最大無作用量は 5mg/kg/day と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験

- 1) ラットの妊娠前・妊娠初期に 12.5、25、50mg/kg/day を 1 日 2 回皮下投与した実験では、50mg/kg 群の着床後胚及び胎児死亡が軽度増加した以外には異常所見はみられず、器官形成期及び周産期・授乳期に投与した実験においても、特記すべき異常所見はみられなかった。ウサギの器官形成期に 12.5、25、50mg/kg/day を 1 日 2 回静脈内投与した実験では、特記すべき異常所見はみられなかった。
- 2) 非標準的手法でラットの器官形成期 (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⁴⁹⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性

Ames 試験、マウス優性致死試験等では陰性であった⁶¹⁾ 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。

2) がん原性⁶²⁾

マウス及びラットに 50、150、450mg/kg/day を 110～126 週間経口投与した試験では、がん原性は認められなかった。

3) 溶血性

In vitro で 0.5～2.0%アシクロビル溶液 0.1mL に全血 5mL 添加では無作用であるが、0.5～2.0%アシクロビル溶液 5mL に全血、又は 50%赤血球懸濁液 0.1mL 添加で溶血が認められている。

4) 抗原性

ウサギ、モルモット及びラットにおいて、アシクロビル及びその主代謝物 (CMMG) は抗原性を示さなかった。

5) 局所刺激性

ウサギ (雄) において、アシクロビル 0.25%、2.5%注射剤を筋肉内投与した場合、刺激性は生理食塩液より強く、0.75%酢酸より弱かった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ゾピラックス点滴静注用 250 処方箋医薬品^{注)}

注) 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

有効期間：3 年（安定性試験結果に基づく）（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）

- ・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 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1) 合併症・既往歴等のある患者及び (8) 高齢者」の項参照

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

調製方法

- (1) 1 バイアル（アシクロビル 250mg を含有）を日局注射用水又は日局生理食塩液 10mL に溶解し、投与量に相当する量を 1 バイアル当たり 100mL 以上の補液で希釈する（用時調製）。なお、補液で希釈する際、補液によっては白濁あるいは結晶が析出する場合があるのでそのような場合には使用しないこと。
- (2) 希釈溶液を含め、調製溶液の冷却は結晶の析出をまねきやすいので冷却しないこと。
- (3) 溶液の調製後は速やかに使用し、使用残りの溶液は廃棄すること。

調製時

本剤はアルカリ性を呈し、pH 等の変化により配合変化が起こりやすいので、他剤との混注は可能な限り避けること。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ゾビラックス点滴静注用 250 : 250mg [1 バイアル] ×5

7. 容器の材質

無色透明のガラスバイアル及びゴム栓

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ゾビラックス錠200

ゾビラックス錠400

ゾビラックス眼軟膏3%

ゾビラックス軟膏5%

ゾビラックス顆粒40%

ゾビラックスクリーム5%

同 効 薬：バラシクロビル塩酸塩、ビダラビン、ファムシクロビル

9. 国際誕生年月日

1981年6月10日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2006年2月3日

承認番号：21800AMX10232000

11. 薬価基準収載年月日

2006年6月9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

2006年2月3日：「点滴静注用ゾビラックス」を「ゾビラックス点滴静注用 250」に販売名変更

2010年6月18日：「新生児単純ヘルペスウイルス感染症」に対する効能・効果、用法・用量追加
既存の適応に対する小児の1回当たりの投与量の上限を引き上げ

既存の適応

単純ヘルペスウイルス及び水痘・帯状疱疹ウイルスに起因する下記感染症

免疫機能の低下した患者（悪性腫瘍・自己免疫疾患など）に発症した単純疱疹・水痘・帯状疱疹
脳炎・髄膜炎

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

[再審査結果通知年月日：平成 4 年（1992 年）6 月 3 日]

14. 再審査期間

6 年間

[調査期間：1985 年 4 月 16 日～1991 年 4 月 15 日（終了）]

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

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 |
|-----------------|-------------|-----------------------|-----------|
| ゾビラックス点滴静注用 250 | 111448502 | 6250401F1155 | 620003746 |

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 幸保文治ほか：医薬ジャーナル. 1985 ; 21 : 1540.
- 2) de Miranda P, et al. : J Antimicrob Chemother. 1983 ; 12 (Suppl. B) : 29-37.
- 3) 正岡 徹ほか：臨床とウイルス. 1983 ; 11 : 263-271.
- 4) 正岡 徹ほか：癌と化学療法. 1983 ; 10 (PART I) : 944-952.
- 5) 正岡 徹ほか：臨床とウイルス. 1983 ; 11 : 272-278.
- 6) 大谷杉士ほか：臨床とウイルス. 1983 ; 11 : 282-295.
- 7) 辻野儀一ほか：小児科. 1984 ; 25 : 393-397.
- 8) 西村昂三ほか：小児科診療. 1983 ; 46 : 1151-1156.
- 9) 増田英子ほか：小児科診療. 1983 ; 46 : 253-257.
- 10) Yeager AS : Am J Med. 1982 ; 73 (1A) : 205-209.
- 11) 笹 征史ほか：臨床薬理. 1983 ; 14 : 471-479.
- 12) Whitley R, et al. : N Engl J Med. 1991 ; 324 : 444-449.
- 13) Kimberlin DW, et al. : Pediatrics. 2001 ; 108 : 230-238.
- 14) Biron KK, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1980 ; 18 : 443-447.
- 15) Biron KK, et al. : Herpesvirus NY, NY : Alan R Liss, Inc. 1984 : 677-685.
- 16) Furman PA, et al. : J Virol. 1979 ; 32 : 72-77.
- 17) Furman PA, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1981 ; 20 : 518-524.
- 18) St. Clair MH, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1980 ; 18 : 741-745.
- 19) Miller WH, et al. : J Biol Chem. 1980 ; 255 : 7204-7207.
- 20) Crumpacker CS, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1979 ; 15 : 642-645.
- 21) McLaren C, et al. : Am J Med. 1982 ; 73 (1A) : 376-379.
- 22) 西田輝夫ほか：日本眼科紀要. 1983 ; 34 : 1173-1178.
- 23) 武藤茂生ほか：小児科臨床. 1983 ; 36 : 2785-2790.
- 24) 白木公康ほか：臨床とウイルス. 1983 ; 11 : 279-281.
- 25) Machida H : Antimicrob Agents Chemother. 1986 ; 29 : 524-526.
- 26) 新村真人ほか：臨床とウイルス. 1990 ; 18 : 464-473.
- 27) Hasegawa T, et al. : J Med Virol. 2001 ; 63 : 57-63.
- 28) Al-Hasani AM, et al. : J Antimicrob Chemother. 1986 ; 18 (Suppl. B) : 113-119.
- 29) 菅生元康ほか：臨床医薬. 2002 ; 18 : 1177-1192.
- 30) Leahy BJ, et al. : J Virol Methods. 1994 ; 48 : 93-108.
- 31) Blum MR, et al. : Am J Med. 1982 ; 73 (1A) : 186-192.
- 32) Hintz M, et al. : Am J Med. 1982 ; 73 (1A) : 210-214.
- 33) Laskin OL, et al. : Am J Med. 1982 ; 73 (1A) : 197-201.
- 34) Sawyer MH, et al. : Am J Med. 1988 ; 84 (6) : 1067-1071.
- 35) Perry CM, et al. : Drugs. 1996 ; 52 : 754-772.
- 36) Greffe BS, et al. : J Pediatr. 1986 ; 108 : 1020-1021.
- 37) Bork K, et al. : J. Am Acad Dermatol. 1995 ; 32 : 1053-1055.
- 38) Lau RJ, et al. : Obstet Gynecol. 1987 ; 69 : 468-471.
- 39) Spector SA, et al. : Am J Med. 1982 ; 73 (1A) : 275-280.
- 40) Takeda M, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2002 ; 300 : 918-924.
- 41) Cheng Y, et al. : Drug Metab Dispos. 2012 ; 40 : 617-624.
- 42) Nies AT, et al. : Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012 ; 8 : 1565-1577.
- 43) Tanihara Y, et al. : Biochem Pharmacol. 2007 ; 74 : 359-371.
- 44) Boelaert J, et al. : J Antimicrob Chemother. 1987 ; 20 : 69-76.
- 45) Brigden D, et al. : Am J Med. 1982 ; 73 : 182-185.

- 46) Peterslund NA : Scand J Infect Dis. 1985 ; 47 : 80-84.
- 47) Brigden D, et al. : Scand J Infect Dis. 1985 ; 47 : 33-39.
- 48) Potter JL, et al. : Pediatr Infect Dis. 1986 ; 5 : 710-712.
- 49) Stahlmann R, et al. : Infection. 1987 ; 15 : 261-262.
- 50) Laskin OL, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1982 ; 21 : 804-807.
- 51) Khamdang S, et al. : J Pharmacol Sci. 2004 ; 94 : 197-202.
- 52) Meyer zu Schwabedissen HE, et al. : Am J Physiol Renal Physiol. 2010 ; 298 : F997-F1005.
- 53) De Bony F, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2002 ; 46 : 458-463.
- 54) Ito S, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2012 ; 340 : 393-403.
- 55) Bullingham RES, et al. : Clin Pharmacokinet. 1998 ; 34 : 429-455.
- 56) Maeda Y, et al. : Biol Pharm Bull. 1996 ; 19 : 1591-1595.
- 57) Davis RL, et al. : Program and Abstracts of the 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1991 ; 226.
- 58) Steele RW, et al. : Infect Immun. 1980 ; 28 : 957-962.
- 59) Parker LM, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1982 ; 21 : 146-150.
- 60) Tucker Jr.WE, et al. : Fundam Appl Toxicol. 1983 ; 3 : 573-578.
- 61) Clive D, et al. : Fundam Appl Toxicol. 1983 ; 3 : 587-602.
- 62) Tucker Jr.WE, et al. : Fundam Appl Toxicol. 1983 ; 3 : 579-586.

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 | 承認年月 |
|----------|---------|----------|
| 英国 | Zovirax | 1982年4月 |
| フランス | Zovirax | 1982年10月 |
| ニュージーランド | Zovirax | 1982年11月 |
| オランダ | Zovirax | 1983年1月 |
| ブラジル | Zovirax | 1983年2月 |
| カナダ | Zovirax | 1983年9月 |
| ギリシャ | Zovirax | 1983年11月 |
| オーストラリア | Zovirax | 1984年9月 |
| 中国 | Zovirax | 1988年5月 |

| 効能又は効果 | 英国 |
|---|---|
| 単純ヘルペスウイルスに起因する下記感染症の治療 免疫機能の低下していない患者に発症した ・新生児単純疱疹 ・重症初期性器ヘルペス | 新生児単純疱疹 新生児～3ヵ月：20mg/kg 1日3回、14日間あるいは21日間 重症初期性器ヘルペス 3ヵ月～12才：250mg/m ² （≒10mg/kg ^{注1)} 12才以上：5mg/kg 1日3回、5日間 |
| 単純ヘルペスウイルスに起因する下記感染症の治療 および予防 免疫機能の低下した患者に発症した単純疱疹 | 3ヵ月～12才：250mg/m ² （≒10mg/kg ^{注1)} 12才以上：5mg/kg 1日3回、5日間 *予防投与の期間はリスク期間に応じて決定する。 |
| 水痘・带状疱疹ウイルスに起因する下記感染症の治療 水痘・带状疱疹 | 3ヵ月～12才：250mg/m ² （≒10mg/kg ^{注1)} *免疫機能の低下した患者は500mg/m ² （≒20mg/kg ^{注1)} 12才以上：5mg/kg *免疫機能の低下した患者は10mg/kg 1日3回、5日間 |
| ヘルペスウイルスに起因する下記感染症の治療 ヘルペス脳炎 | 3ヵ月～12才：500mg/m ² （≒20mg/kg ^{注1)} 12才以上：10mg/kg 1日3回、10日間 |

(2020年10月)

日本での効能又は効果に対応する英国の用法及び用量を記載した。

注1) 体重約20kg時に250mg/m²は10mg/kgに、500mg/m²は20mg/kgに相当する。

但し、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果

○単純ヘルペスウイルス及び水痘・带状疱疹ウイルスに起因する下記感染症

免疫機能の低下した患者（悪性腫瘍・自己免疫疾患など）に発症した単純疱疹・水痘・带状疱疹
脳炎・髄膜炎

○新生児単純ヘルペスウイルス感染症

用法及び用量

〈単純ヘルペスウイルス及び水痘・帯状疱疹ウイルスに起因する下記感染症：免疫機能の低下した患者（悪性腫瘍・自己免疫疾患など）に発症した単純疱疹・水痘・帯状疱疹、脳炎・髄膜炎〉

[成人]

通常、成人にはアシクロビルとして1回体重1kg当たり5mgを1日3回、8時間毎に1時間以上かけて、7日間点滴静注する。

なお、脳炎・髄膜炎においては、必要に応じて投与期間の延長もしくは増量ができる。ただし、上限は1回体重1kg当たり10mgまでとする。

[小児]

通常、小児にはアシクロビルとして1回体重1kg当たり5mgを1日3回、8時間毎に1時間以上かけて、7日間点滴静注する。

なお、必要に応じて増量できるが、上限は1回体重1kg当たり20mgまでとする。

さらに、脳炎・髄膜炎においては、投与期間の延長もできる。

〈新生児単純ヘルペスウイルス感染症〉

通常、新生児にはアシクロビルとして1回体重1kg当たり10mgを1日3回、8時間毎に1時間以上かけて、10日間点滴静注する。

なお、必要に応じて投与期間の延長もしくは増量ができる。ただし、上限は1回体重1kg当たり20mgまでとする。

2. 海外における臨床支援情報**(1) 妊婦に関する海外情報**

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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⁴⁹⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。アシクロビルは、ヒト母乳中への移行が報告されている。[16.3.4 参照]

| | 分類 |
|---|--------------|
| オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) | B3 (2020年9月) |

参考：分類の概要

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.

X II. 参考資料

- (2) 小児等に関する記載
該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

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