

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)

※アシクロビル錠
ゾビラックス錠200
ゾビラックス錠400
Zovirax® Tablets



	200	400
承認番号	21000AMZ00145	21000AMZ00146
薬価収載	1988年8月	1992年4月
販売開始	1988年10月	1992年4月
再審査結果	1998年3月	
効能追加	2010年6月	

貯法: 室温保存

使用期限: 包装に表示

【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

販売名	ゾビラックス錠200	ゾビラックス錠400
成分・含量	1錠中に日局アシクロビル200mgを含有する。	1錠中に日局アシクロビル400mgを含有する。
添加物	結晶セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム	

2. 性状

白色の割線つきの素錠で、においはない。

販売名	識別コード	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	質量
ゾビラックス錠200	GX CL3	8.6mm		4.5mm	261mg
ゾビラックス錠400	GX CM1	11mm		5.2mm	522mg

【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

带状疱疹

【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

带状疱疹

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

- 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。
- 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。

带状疱疹:

通常、成人には1回アシクロビルとして800mgを1日5回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

【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。

带状疱疹:

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。

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)^{註)}。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	带状疱疹の治療
>25	1回200mgを1日5回	1回800mgを1日5回
10~25	" 1日5回	" 1日3回
<10	" 1日2回	" 1日2回

注) 外国人における成績である。

【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。

【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)

- 腎障害のある患者[精神神経症状等があらわれやすい。(「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)]
- 肝障害のある患者[肝障害が増悪するおそれがある。]
- 高齢者[精神神経症状等があらわれやすい。(「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)]
- 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、帯状疱疹の治療においては原則として皮疹出現後5日以内に投与を開始すること。
- (2) 単純疱疹の治療においては本剤を5日間使用し、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) 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。
- (4) 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。
- (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。
- (6) 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。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)。
- (8) 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〔用法・用量に関連する使用上の注意〕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 ¹⁾ 。注)	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〔薬物動態〕の項参照)。
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) ²⁾ 。注)	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〔薬物動態〕の項参照)。
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 ³⁾ 。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。

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 ⁴⁾ 。	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)。

(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(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、脳症等(頻度不明^{注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^{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、瘙癢	固定薬疹、光線過敏症
血液	貧血、顆粒球減少、白血球増多、好酸球増多	リンパ球増多、血小板増多	出血、紫斑、血小板減少、好塩基球増多、リンパ球減少
肝臓	肝腫大、肝機能検査値異常(AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇)		

	0.1%～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
腎臓・泌尿器	BUN上昇	血清クレアチニン値上昇、血尿、尿円柱、蛋白尿、膿尿、排尿困難	乏尿、結晶尿、尿閉
消化器	下痢、軟便、嘔気、嘔吐、腹痛、胃痛、心窩部痛、胃不快感	消化不良、食欲不振	胃炎、舌炎、口渇、便秘、鼓腸放屁
精神神経系	傾眠、眠気	振戦、めまい、感情鈍麻	意識障害、見当識障害、情動失禁、うつ状態、そう状態、集中力障害、徘徊、離人症、興奮、健忘、多弁、不眠、不安、言語障害、独語、異常感覚、運動失調、歩行異常、不随意運動、れん縮、しびれ感、眼振等
循環器		動悸	頻脈、不整脈、胸痛、血圧上昇、血圧低下
筋骨格			関節痛、筋肉痛
全身症状	頭痛	悪寒、発熱、全身倦怠感	失神、蒼白、ほてり、浮腫、脱力感、筋力低下
その他	血清トリグリセライド値上昇、AG比低下、血清コレステロール値上昇、尿糖	血清アルブミン低下、血清カリウム値上昇	肺炎、咽頭炎、呼吸困難、喘鳴、胸水、疼痛、難聴、結膜炎、視力異常、味覚障害、脱毛、発汗、低ナトリウム血症、血清蛋白低下

注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

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

〔動物実験（ラット）の妊娠10日目に、母動物に腎障害のあらわれる大量（200mg/kg/day以上）を皮下投与した実験では、胎児に頭部及び尾の異常が認められたと報告されている⁵⁾。〕

- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

〔ヒト母乳中への移行が報告されている（「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（使用経験がない）。

8. 過量投与

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

処置：患者の状態を注意深く観察すること。血液透析により、アシクロピルを血中より効率的に除去することができるので、過量投与により症状が発現した場合は、処置の一つとして血液透析を考慮すること（「薬物動態」の項参照）。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

骨髄小核試験において、高用量（マウス腹腔内投与、180 mg/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^{6),7)}

健康成人にアシクロピル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^{6),7)～11)}

健康成人にアシクロピル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。

In vitroにおいて、アシクロピルは、OAT1又はOAT2、MATE1及びMATE2-Kの基質であった。

3. 分布（外国人における成績）

- (1) 水疱中アシクロピル濃度及び臍分泌液中への移行^{12),13)}
アシクロピル200mgの1日4時間毎連続経口投与時、水疱中アシクロピル濃度は血漿中濃度と同程度であった。アシクロピル200mgの1日5回10日間経口投与時、臍分泌液中への移行（投与終了0.5～1時間後：約0.43 μ g/g）が認められた。
- (2) 乳汁移行¹⁴⁾
アシクロピル200mgの1日5回経口投与後、乳汁中アシクロピ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、アシクロピ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¹²⁾。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ピル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¹⁵⁾。

5. 小児等における薬物動態

アシクロピル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¹⁶⁾。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、クレアチニクリ

アランス値が40～60mL/min/1.48m²の一部の患児では2.25μg/mL以上の血清中濃度を示した¹⁷⁾。

【臨床成績】

国内延べ136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、カポジ水痘様発疹症をはじめ種々の単純疱疹に対し、有効率89.2% (552/619)を示した。またプラセボ対照二重盲検比較試験¹⁸⁾によって本剤の有用性が認められた。
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¹⁹⁾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。
3. 帯状疱疹
一般臨床試験において、有効率93.4% (142/152)を示した。またプラセボ対照二重盲検比較試験²⁰⁾によって本剤の有用性が認められた。
4. 小児
小児の単純疱疹の治療に対する有効率は0～5歳：87.8% (43/49)、6～15歳：84.4% (27/32)であった。投与量は6歳以上の大多数で1回200mg、6歳未満の約半数では1回100mgであった。また小児骨髄移植試験では、1回200mg、1日3～5回投与において、単純ヘルペスウイルス感染症の発症は認められなかった(0/12)。

【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^{21), 22)}。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²³⁾。

- (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^{24)～26)}。

2. 作用機序^{24), 27)～31)}

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】

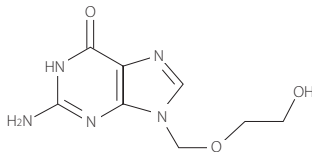
一般名：アシクロビル(AcidoVir)

化学名：2-Amino-9-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-1,9-dihydro-6H-purin-6-one

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(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。

【包装】

ゾピラックス錠200：100錠(10錠×10)PTP
ゾピラックス錠400：100錠(10錠×10)PTP

【主要文献】

- 1) Laskin OL, et al. : Antimicrob Agents Chemother, **21**, 804-807 (1982)
- 2) De Bony F, et al. : Antimicrob Agents Chemother, **46**, 458-463 (2002)
- 3) Bullingham RES, et al. : Clin Pharmacokinet, **34**, 429-455 (1998)
- 4) Maeda Y, et al. : Biol Pharm Bull, **19**, 1591-1595 (1996)
- 5) Stahlmann R, et al. : Infection, **15**, 261-262 (1987)
- 6) 笹 征史ほか：臨床薬理, **18**, 523-536 (1987)
- 7) 笹 征史ほか：臨床医薬, **6**, 427-439 (1990)
- 8) Cheng Y, et al. : Drug Metab Dispos, **40**, 617-624 (2012)
- 9) Takeda M, et al. : J Pharmacol Exp Ther, **300**, 918-924 (2002)
- 10) Nies AT, et al. : Expert Opin Drug Metab Toxicol, **8**, 1565-1577 (2012)
- 11) Tanihara Y, et al. : Biochem Pharmacol, **74**, 359-371 (2007)
- 12) de Miranda P, et al. : J Antimicrob Chemother, **12** (Suppl. B), 29-37 (1983)
- 13) Van Dyke RB, et al. : Am J Med, **73** (1A), 172-175 (1982)
- 14) Lau RJ, et al. : Obstet Gynecol, **69**, 468-471 (1987)
- 15) Laskin OL, et al. : Am J Med, **73** (1A), 197-201 (1982)
- 16) 南谷幹夫ほか：小児科臨床, **40**, 3153-3162 (1987)
- 17) 矢部みはるほか：臨床とウイルス, **15**, 397-401 (1987)
- 18) 新村真人ほか：臨床とウイルス, **16**, 73-84 (1988)
- 19) 正岡 徹ほか：臨床とウイルス, **15**, 255-264 (1987)
- 20) 新村真人ほか：臨床とウイルス, **18**, 464-473 (1990)
- 21) Al-Hasani AM, et al. : J Antimicrob Chemother, **18** (Suppl. B), 113-119 (1986)
- 22) McLaren C, et al. : Am J Med, **73** (1A), 376-379 (1982)
- 23) Kern ER, et al. : Am J Med, **73** (1A), 100-108 (1982)
- 24) Biron KK, et al. : Antimicrob Agents Chemother, **18**, 443-447 (1980)
- 25) 武藤茂生ほか：小児科臨床, **36**, 2785-2790 (1983)
- 26) Machida H : Antimicrob Agents Chemother, **29**, 524-526 (1986)
- 27) Biron KK, et al. : Herpesvirus NY, NY : Alan R Liss, Inc. 677-685 (1984)
- 28) Furman PA, et al. : J Virol, **32**, 72-77 (1979)
- 29) Furman PA, et al. : Antimicrob Agents Chemother, **20**, 518-524 (1981)
- 30) St Clair MH, et al. : Antimicrob Agents Chemother, **18**, 741-745 (1980)
- 31) Miller WH, 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

東京都港区赤坂1-8-1

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)

※※グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

<http://jp.gsk.com>