

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）

抗ウイルス化学療法剤 日本薬局方 アシクロビル錠・顆粒 ゾビラックス錠200 ゾビラックス錠400 ゾビラックス顆粒40% Zovirax Tablets Zovirax Granules 40%
--

剤形	ゾビラックス錠200、錠400：素錠 ゾビラックス顆粒40%：顆粒剤
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	ゾビラックス錠200 1錠中日局アシクロビル200mg含有 ゾビラックス錠400 1錠中日局アシクロビル400mg含有 ゾビラックス顆粒40% 1g中日局アシクロビル400mg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	ゾビラックス錠200 製造販売承認年月日：1998年 1月30日 薬価基準収載年月日：1988年 8月22日 発売年月日：1988年10月 3日 ゾビラックス錠400 製造販売承認年月日：1998年 1月30日 薬価基準収載年月日：1992年 4月17日 発売年月日：1992年 4月20日 ゾビラックス顆粒40% 製造販売承認年月日：1994年 7月 1日 薬価基準収載年月日：1994年 8月26日 発売年月日：1994年 9月 1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 メディカル・インフォメーション TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） 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（錠）及び2020年12月改訂（顆粒）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	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器	9
1. 開発の経緯	1	に関する情報	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	14. その他	9
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	10
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	10
(1) 和名	3	2. 用法及び用量	11
(2) 洋名	3	3. 臨床成績	14
(3) 名称の由来	3	(1) 臨床データパッケージ	14
2. 一般名	3	(2) 臨床効果	14
(1) 和名(命名法)	3	(3) 臨床薬理試験	16
(2) 洋名(命名法)	3	(4) 探索的試験	16
(3) ステム	3	(5) 検証的試験	17
3. 構造式又は示性式	3	(6) 治療的使用	18
4. 分子式及び分子量	3	VI. 薬効薬理に関する項目	19
5. 化学名(命名法)	3	1. 薬理的に関連ある化合物	19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	又は化合物群	19
7. CAS登録番号	4	2. 薬理作用	19
III. 有効成分に関する項目	5	(1) 作用部位・作用機序	19
1. 物理化学的性質	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	19
(1) 外観・性状	5	(3) 作用発現時間・持続時間	20
(2) 溶解性	5	VII. 薬物動態に関する項目	21
(3) 吸湿性	5	1. 血中濃度の推移・測定法	21
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	(1) 治療上有効な血中濃度	21
(5) 酸塩基解離定数	5	(2) 最高血中濃度到達時間	21
(6) 分配係数	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	21
(7) その他の主な示性値	5	(4) 中毒域	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(5) 食事・併用薬の影響	22
3. 有効成分の確認試験法	6	(6) 母集団(ポピュレーション)解析	22
4. 有効成分の定量法	6	により判明した薬物体内動態変動	22
IV. 製剤に関する項目	7	要因	22
1. 剤形	7	2. 薬物速度論的パラメータ	22
(1) 剤形の区別、外観及び性状	7	(1) 解析方法	22
(2) 製剤の物性	7	(2) 吸収速度定数	22
(3) 識別コード	7	(3) バイオアベイラビリティ	22
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、	7	(4) 消失速度定数	23
無菌の旨及び安定なpH域等	7	(5) クリアランス	23
2. 製剤の組成	7	(6) 分布容積	23
(1) 有効成分(活性成分)の含量	7	(7) 血漿蛋白結合率	23
(2) 添加物	7	3. 吸収	23
(3) その他	7	4. 分布	23
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8	(1) 血液-脳関門通過性	23
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	(2) 血液-胎盤関門通過性	23
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	(3) 乳汁への移行性	23
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	(4) 髄液への移行性	24
7. 溶出性	8	(5) その他の組織への移行性	24
8. 生物学的試験法	8	5. 代謝	24
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	(1) 代謝部位及び代謝経路	24
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)	24
11. 力価	9	の分子種	24
12. 混入する可能性のある夾雑物	9	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	24

(4) 代謝物の活性の有無及び比率	24	3. 貯法・保存条件	47
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	24	4. 薬剤取扱い上の注意点	47
6. 排泄	25	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	47
(1) 排泄部位及び経路	25	(2) 薬剤交付時の取扱いについて	47
(2) 排泄率	25	(患者等に留意すべき必須事項等)	47
(3) 排泄速度	25	(3) 調剤時の留意点について	48
7. トランスポーターに関する情報	25	5. 承認条件等	48
8. 透析等による除去率	25	6. 包装	48
Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	26	7. 容器の材質	48
1. 警告内容とその理由	26	8. 同一成分・同効薬	48
2. 禁忌内容とその理由	26	9. 国際誕生年月日	48
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	26	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	48
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	26	11. 薬価基準収載年月日	49
5. 重要な基本的注意とその理由	26	12. 効能又は効果追加、用法及び用量	49
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	26	変更追加等の年月日及びその内容	49
(1) 合併症・既往歴等のある患者	26	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日	49
(2) 腎機能障害患者	27	及びその内容	49
(3) 肝機能障害患者	27	14. 再審査期間	50
(4) 生殖能を有する者	28	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	50
(5) 妊婦	28	16. 各種コード	50
(6) 授乳婦	28	17. 保険給付上の注意	50
(7) 小児等	28	X I. 文献	51
(8) 高齢者	29	1. 引用文献	51
7. 相互作用	29	2. その他の参考文献	52
(1) 併用禁忌とその理由	29	X II. 参考資料	53
(2) 併用注意とその理由	30	1. 主な外国での発売状況	53
8. 副作用	31	2. 海外における臨床支援情報	55
(1) 重大な副作用と初期症状	31	(1) 妊婦に関する海外情報	55
(2) その他の副作用	32	(2) 小児等に関する記載	55
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	43	X III. 備考	56
10. 過量投与	43	その他の関連資料	56
11. 適用上の注意	44		
12. その他の注意	44		
(1) 臨床使用に基づく情報	44		
(2) 非臨床試験に基づく情報	44		
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	45		
1. 薬理試験	45		
(1) 薬効薬理試験	45		
(2) 副次的薬理試験	45		
(3) 安全性薬理試験	45		
(4) その他の薬理試験	45		
2. 毒性試験	45		
(1) 単回投与毒性試験	45		
(2) 反復投与毒性試験	45		
(3) 生殖発生毒性試験	45		
(4) その他の特殊毒性	46		
X. 管理的事項に関する項目	47		
1. 規制区分	47		
2. 有効期間又は使用期限	47		

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（ACV）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出された。

本邦においては、1985年に点滴静注用ゾビラックスが承認され、免疫低下時のヘルペスウイルス感染症に対し使用されている。200mg錠の開発は、海外で有効性が認められていた単純疱疹及び免疫機能低下時の単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制に対して、1983年より開始された。臨床試験の結果、単純疱疹及び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）の発症抑制に対して臨床効果及び安全性が確認されたため、1988年6月に承認された。また、帯状疱疹の効能又は効果の追加及び400mg錠の剤型追加の開発が開始され、1992年1月承認された。さらに、服用し易く用量調節に適した剤形として40%顆粒が開発され、剤形追加が行われた。同時に、小児に投与しやすい顆粒剤の追加に伴い、水痘に対するACV経口剤の臨床効果についての検討が行われ、1994年7月に承認された。

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「性器ヘルペスの再発抑制」に対する小児の効能又は効果、用法及び用量が承認された。また、既存の適応（単純疱疹、造血幹細胞移植における単純ヘルペス感染症（単純疱疹）の発症抑制、帯状疱疹）に対する小児の用法及び用量が承認された。

(2) 承認から再審査に至るまでの経緯

1) 単純疱疹及び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

承認後6年間（1988年6月28日～1994年6月27日）に使用成績調査8,918症例を収集した。有効性評価対象症例8,816例（判定不能：12例）中、単純疱疹を対象とした症例の改善率は94.78%（8,175/8,625例）であり、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）の発症抑制については、本剤投与期間中4例（2.23%：4/179例）に単純ヘルペスウイルス感染症の発症が認められた。また、安全性評価対象症例8,918例中、副作用発現率は0.78%（70/8,918例）であり、承認時までの調査における副作用発現率4.56%（40/877例）に比し、有意に低かった（ $p < 0.001$ ； χ^2 検定）。

以上の結果、1996年3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) 帯状疱疹

承認後4年間（1992年1月21日～1996年1月20日）に使用成績調査3,463症例を収集した。有効性評価対象症例3,445例（判定不能：14例）における改善率は94.81%（3,253/3,431例）であった。安全性評価対象症例3,463例中、副作用発現率は4.04%（140/3,463例）であり、承認時までの調査における副作用発現率22.39%（88/393例）に比し、有意に低かった（ $p < 0.001$ ； χ^2 検定）。

以上の結果、1998年3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。

3) 水痘〔ゾビラックス顆粒40%のみ〕

承認後4年間（1994年7月1日～1998年6月30日）に使用成績調査5,289症例を収集した。有効性評価対象症例4,743例（判定不能：29例）における改善率は98.81%（4,658/4,714例）であった。安全性評価対象症例4,987例中、副作用発現率は0.82%（41/4,987例）であり、承認時までの調査における副作用発現率9.09%（13/143例）に比し、有意に低かった（ $p < 0.001$ ； χ^2 検定）。

以上の結果、2000年3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. 単純疱疹の治療、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、帯状疱疹の治療及び水痘の治療に有用性が認められている。 (「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照)
3. 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 9,795 例中 110 例 (1.12%) に臨床検査値の変動を含む副作用が認められ、主なものは腹痛 (0.22%) 等であった。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 3,856 例中 228 例 (5.91%) に臨床検査値の変動を含む副作用が認められ、主なものは高トリグリセライド血症 (1.22%)、ALT (GPT) 上昇 (0.93%)、BUN 上昇 (0.86%) 等であった (再審査終了時)。

水痘を対象とした顆粒剤の臨床試験及び使用成績調査において、総症例 5,130 例中 54 例 (1.05%) に臨床検査値の変動を含む副作用が認められ、主なものは下痢 (0.37%) 等であった (再審査終了時)。 (「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照)

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

ゾビラックス錠 200
ゾビラックス錠 400
ゾビラックス顆粒 40%

(2) 洋名

Zovirax Tablets
Zovirax Granules 40%

(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、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。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アシクロビル（JAN）

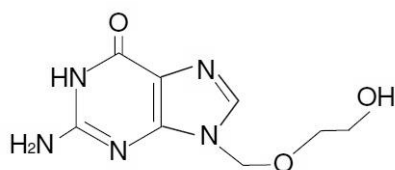
(2) 洋名（命名法）

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）

Ⅱ. 名称に関する項目

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=9.35、pKa₂=2.52

(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
25°C、相対湿度 75%	24 ヶ月	無色透明ガラス瓶（密栓）	変化なし*1
40°C	6 ヶ月		
50°C	3 ヶ月		
40°C、相対湿度 75%	6 ヶ月		
室内散光	3 ヶ月		
蛍光灯 1000 ルクス	2 ヶ月		
25°C、相対湿度 60%	60 ヶ月	ポリエチレン袋＋ 3重ラミネートアルミ袋＋ ファイバードラム	変化なし*2

*1 試験項目：性状、確認試験、溶状、分解生成物、水分、定量

*2 試験項目：性状、水分、類縁物質、定量

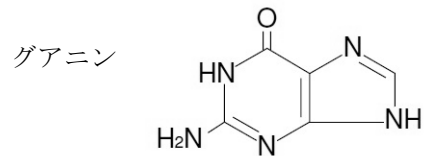
Ⅲ. 有効成分に関する項目

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℃	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

赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

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

〔ゾビラックス錠 200、錠 400〕

区別：白色の割線入り素錠

外観及び性状：においなし

販売名	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	質量
ゾビラックス錠 200	 8.6mm		 4.5mm	261mg
ゾビラックス錠 400	 11mm		 5.2mm	522mg

〔ゾビラックス顆粒 40%〕

区別：白色～微黄白色の顆粒剤

(2) 製剤の物性

〔ゾビラックス錠 200、錠 400〕 該当資料なし

〔ゾビラックス顆粒 40%〕 該当資料なし

(3) 識別コード

〔ゾビラックス錠 200〕 GX CL3

〔ゾビラックス錠 400〕 GX CM1

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

〔ゾビラックス錠 200〕 1 錠中日局アシクロビル 200mg 含有

〔ゾビラックス錠 400〕 1 錠中日局アシクロビル 400mg 含有

〔ゾビラックス顆粒 40%〕 1g 中に日局アシクロビル 400mg 含有

(2) 添加物

〔ゾビラックス錠 200、錠 400〕

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

〔ゾビラックス顆粒 40%〕

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

(3) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

〔ゾビラックス錠 200、錠 400〕

保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結果
室温	60 ヶ月	PTP 包装	性状 含量 類縁物質	変化なし
室温	36 ヶ月			
5°C	6 ヶ月			
40°C	6 ヶ月			
50°C	6 ヶ月			
30°C、相対湿度 75%	6 ヶ月			
40°C、相対湿度 90%	6 ヶ月			
蛍光灯 1400 ルクス	6 ヶ月			

〔ゾビラックス顆粒 40%〕

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40°C、暗所	6 ヶ月	分包品 ^{*1}	変化なし
40°C、相対湿度 75%、暗所、開栓	6 ヶ月	無色ガラス瓶	
室温、1000 ルクス照射	30 日	分包品 ^{*1}	
室温 (14~30°C)、相対湿度 (16~83%)、暗所	36 ヶ月	分包品 ^{*1}	
40°C、相対湿度 75%、暗所	6 ヶ月	分包品 ^{*1}	
40°C、相対湿度 75%、暗所	3 ヶ月	瓶詰め包装 ^{*2}	

本試験は、安定性試験実施方法のガイドライン通知前に開始された試験であり、従来試験方法により実施した。

*1 材質—セロハン、ポリエチレン

*2 材質—ポリエチレン

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) プリン塩基による呈色反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 日局「薄層クロマトグラフィー」

10. 製剤中の有効成分の定量法

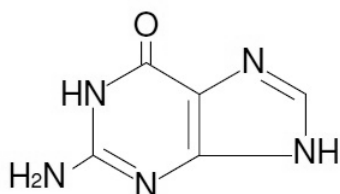
日局「紫外可視吸光度測定法」

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**

ゾビラックス錠 200 及びゾビラックス錠 400 は乳幼児誤飲防止包装*を採用している。

PTP シート：プッシュスルータイプ

プッシュスルータイプ (PTP シート) の取り出し方

- ・通常より強い力を加え押し出す。

*乳幼児誤飲防止包装とは、乳幼児には開けにくく、高齢者の使用性が確認された誤飲防止包装である。

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

(1) 効能又は効果

[ゾピラックス錠 200、錠 400]

[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
- 性器ヘルペスの再発抑制

[ゾピラックス顆粒 40%]

[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

(2) 効能又は効果に関連する注意

[ゾピラックス錠 200、錠 400]

〈効能共通〉

- 5.1 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。

〈性器ヘルペスの再発抑制〉

- 5.2 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）に対して投与すること。
- 5.3 体重 40kg 以上に限り投与すること。

（解説）

- 5.1 免疫機能の低下した患者では重篤化又は遷延化する可能性があり点滴静注用アシクロビルを考慮すべきと考えられるため設定した。
- 5.2、5.3 バラシクロビル製剤の添付文書の「5. 効能又は効果に関連する注意」において記載されている事項である。バラシクロビル製剤では成人に対してのみ性器ヘルペスの再発抑制療法における用法及び用量が承認されており、一方で、本剤では性器ヘルペスの再発抑制に関する使用について体重 40kg 以上に限ることとした。

性器ヘルペスという疾患の治療方法については体重 40kg 以上の中学生程度とそれ以上の年齢層で大きな違いはないと考えられることから、本剤においてもバラシクロビル製剤と同様の注意喚起を行うことにした。

5.3 「性器ヘルペスの再発抑制」に関し、本剤の適応となる小児は中学生程度の年齢を想定していることから、中学生程度の小児の平均体重より、体重 40kg 以上に本剤の使用を限ることとした。

〔ゾピラックス顆粒 40%〕

〈効能共通〉

5.1 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。

〈水痘〉

5.2 16 歳以上の水痘に対する本剤の使用経験はない。

〈性器ヘルペスの再発抑制〉

5.3 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）に対して投与すること。

5.4 体重 40kg 以上に限り投与すること。

（解説）

5.1、5.3、5.4 〔ゾピラックス錠 200、錠 400〕の効能又は効果に関連する注意（解説）参照。

5.2 「3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項〔ゾピラックス顆粒 40%〕 4) 水痘（顆粒のみ）参照

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

〔ゾピラックス錠 200、錠 400〕

〔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。

〈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。

[ゾピラックス顆粒 40%]

[成人]

〈単純疱疹〉

通常、成人には1回アシクロビルとして200mgを1日5回経口投与する。

〈造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制〉

通常、成人には1回アシクロビルとして200mgを1日5回造血幹細胞移植施行7日前より施行後35日まで経口投与する。

〈帯状疱疹〉

通常、成人には1回アシクロビルとして800mgを1日5回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

[小児]

〈単純疱疹〉

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は200mgとする。

〈造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制〉

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回造血幹細胞移植施行7日前より施行後35日まで経口投与する。ただし、1回最高用量は200mgとする。

〈帯状疱疹〉

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は800mgとする。

〈水痘〉

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は800mgとする。

〈性器ヘルペスの再発抑制〉

通常、小児には体重1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は200mgとする。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 用法及び用量に関連する注意

[ゾピラックス錠 200、錠 400]

〈効能共通〉

- 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 腎障害を有する成人患者におけるクレアチンクリアランスに応じた本剤の投与間隔の目安は下表のとおりである（外国人データ）。なお、腎障害を有する小児患者における本剤の投与間隔及び投与量調節の目安は確立していない。[8.、9.2.1、9.8、13.1、16.6.1 参照]

クレアチンクリアランス (mL/min/1.73m ²)	単純疱疹	帯状疱疹
>25	1回200mgを1日5回	1回800mgを1日5回
10~25	1回200mgを1日5回	1回800mgを1日3回
<10	1回200mgを1日2回	1回800mgを1日2回

〈単純疱疹〉

- 7.3 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。

〈帯状疱疹〉

- 7.4 原則として皮疹出現後 5 日以内に投与を開始すること。
- 7.5 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。

〈性器ヘルペスの再発抑制〉

- 7.6 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。

(解説)

- 7.1 本剤はウイルスの増殖を阻害する薬剤であるため、ウイルスが盛んに増殖している早い時期に投与を開始する方が効果が期待できる¹⁾。
- 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。
- 7.3 単純疱疹の治療では 5 日間で大半の症例が有効性を示した。この期間に改善が認められない場合は、本剤の投与を続けても症状が重篤化又は遷延化するおそれがあるので、他の治療に切り替える方が良いと考えられるため設定した。
- 7.4 特に帯状疱疹については、第 3 相比較試験を第 5 病日以内の患者に限定して実施し、対照群に比し有意に優れた効果を示したため設定した。
- 7.5 帯状疱疹の治療では 7 日間投与で大半の症例が有効性を示した。この期間に改善が認められない場合は、本剤の投与を続けても症状が重篤化又は遷延化するおそれがあるので、他の治療に切り替える方が良いと考えられるため設定した。
- 7.6 バラシクロビル製剤の添付文書の「7. 用法及び用量に関連する注意」において記載されている事項である。バラシクロビル製剤では成人に対してのみ性器ヘルペスの再発抑制療法における用法及び用量が承認されており、一方で、本剤では性器ヘルペスの再発抑制に関する使用について体重 40kg 以上に限ることとした。
- 性器ヘルペスという疾患の治療方法については体重 40kg 以上の中学生程度とそれ以上の年齢層で大きな違いはないと考えられることから、本剤においてもバラシクロビル製剤と同様の注意喚起を行うことにした。

〔ゾピラックス顆粒 40%〕

〈効能共通〉

- 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 腎障害を有する成人患者におけるクレアチンクリアランスに応じた本剤の投与間隔の目安は下表のとおりである (外国人データ)。なお、腎障害を有する小児患者における本剤の投与間隔及び投与量調節の目安は確立していない。[8.、9.2.1、9.8、13.1、16.6.1 参照]

クレアチンクリアランス (mL/min/1.73m ²)	単純疱疹	帯状疱疹
>25	1 回 200mg を 1 日 5 回	1 回 800mg を 1 日 5 回
10~25	1 回 200mg を 1 日 5 回	1 回 800mg を 1 日 3 回
<10	1 回 200mg を 1 日 2 回	1 回 800mg を 1 日 2 回

〈単純疱疹〉

- 7.3 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。

〈帯状疱疹〉

- 7.4 原則として皮疹出現後 5 日以内に投与を開始すること。

7.5 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。

〈水痘〉

7.6 原則として皮疹出現後3日以内に投与を開始すること。

7.7 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。

〈性器ヘルペスの再発抑制〉

7.8 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。

(解説)

7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.8〔ゾビラックス錠200、錠400〕の用法及び用量に関連する注意(解説)参照。

7.6 本剤はウイルスの増殖を阻害する薬剤であるため、ウイルスが盛んに増殖している早い時期に投与を開始する方が効果が期待できる¹⁾。

7.7 水痘の治療(ゾビラックス顆粒40%のみ)では5日間投与で大半の症例が有効性を示した。この期間に改善が認められない場合は、本剤の投与を続けても症状が重篤化又は遷延化するおそれがあるので、他の治療に切り替える方が良いと考えられるため設定した。

(3) 服用時間とその理由

成人に対しては1日5回、小児に対しては1日4回で特に服用時間に関する規定はないが、なるべく等間隔(就寝時を除く)で服用するのが望ましい。

〈参考〉

国内臨床試験(水痘に対する臨床試験^{*}を除く)では、就寝時を除く4時間毎で実施した。また英国の添付文書では、1日5回投与の場合、就寝時を除く4時間毎と規定されている。臨床現場では、コンプライアンスの維持のため、朝食後、昼食後、おやつの後(午後4時頃)、夕食後、就寝前の5回、水痘の治療^{*}においては朝食後、昼食後、おやつの後(午後4時頃)、夕食後の4回が多い。

※ ゾビラックス顆粒40%のみ(小児)

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

〔ゾビラックス錠200、錠400〕

国内延べ136施設で実施された二重盲検試験及び一般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、成人及び小児を対象とした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例)を示した。また、成人を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験³⁾によって本剤の有用性が認められた。

3) 新村真人ほか：臨床とウイルス、1988；16：73-84.

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

成人及び小児を対象とした同種骨髄移植患者におけるプラセボ対照二重盲検比較試験⁴⁾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例)、プラセボ投与群24.1%(7/29例)と有意に抑制された(p=0.006；Fisher's exact test)。

4) 正岡 徹ほか：臨床とウイルス、1987；15：255-264.

3) 带状疱疹

一般臨床試験において、成人を対象とした带状疱疹に対し、有効率 93.4% (142/152 例) を示した。また、成人を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験⁵⁾ によって本剤の有用性が認められ、本剤群での主な副作用は嘔吐 4.6% (4/87 例) 及び嘔気 2.3% (2/87 例) であった。

5) 新村真人ほか：臨床とウイルス，1990；18：464-473。

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 例)、6～15 歳：84.4% (27/32 例) 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⁶⁾。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 例)⁷⁾。

6) 南谷幹夫ほか：小児科臨床，1987；40：3153-3162。

7) 矢部みはるほか：臨床とウイルス，1987；15：397-401。

本剤の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）の発症抑制に対して承認された用法及び用量は「通常、小児には体重 1kg 当たり 1 回アシクロビル（錠、顆粒）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。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

〔ゾピラックス顆粒 40%〕

国内延べ 173 施設で実施された二重盲検試験及び一般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（錠・顆粒合算）において、成人及び小児を対象とした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 89.6% (613/684 例) を示した。また、成人を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（錠のみ）³⁾ 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。

3) 新村真人ほか：臨床とウイルス，1988；16：73-84。

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

成人及び小児を対象とした同種骨髄移植患者におけるプラセボ対照二重盲検比較試験（錠のみ）⁴⁾ 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 例)、プラセボ投与群 24.1% (7/29 例) と有意に抑制された ($p=0.006$; Fisher's exact test)。小児における投与量は、1 回 200mg、1 日 3～5 回であった。

4) 正岡 徹ほか：臨床とウイルス，1987；15：255-264。

本剤の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）の発症抑制に対して承認された用法及び用量は「通常、小児には体重 1kg 当たり 1 回アシクロビル（錠、顆粒）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。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

3) 带状疱疹

一般臨床試験（錠・顆粒合算）において、成人及び小児を対象とした带状疱疹に対し、有効率 93.2% (192/206 例) を示した。また、成人を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（錠のみ）⁵⁾ によって本剤の有用性が認められ、本剤群での主な副作用は嘔吐 4.6% (4/87 例) 及び嘔気 2.3% (2/87 例) であった。

5) 新村真人ほか：臨床とウイルス，1990；18：464-473。

4) 水痘（顆粒のみ）

第Ⅱ相及び既存療法を対照とした第Ⅲ相試験⁸⁾等において、1 ヶ月～15 歳の水痘患者に対する有効率は、91.1%（112/123 例）であった。また既存療法との比較試験⁸⁾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。

8) 西村昂三ほか：小児科臨床. 1993；46：409-424.

(3) 臨床薬理試験

健康成人男子 16 例を対象にアシクロビル 200mg 及び 400mg の単回投与試験を、健康成人男子 8 例を対象にアシクロビル 200mg を 1 日 5 回、3 日間の反復投与試験を行った。その結果、臨床及び各種検査所見に本剤に関連した著明な異常は認められなかった⁹⁾。

健康成人男子 12 例を対象にアシクロビル 800mg 及び 1,200mg の単回投与試験を、健康成人男子 8 例を対象にアシクロビル 800mg を 1 日 5 回、3 日間の反復投与試験を行った。その結果、反復投与時に軽度で一過性の血清トリグリセライド値の上昇及び ALT (GPT) 上昇が各 1 例に認められた以外は、本剤に起因すると思われる有意な臨床検査値異常、自他覚症状及び心電図異常は認められなかった¹⁰⁾。

9) 笹 征史ほか：臨床薬理. 1987；18：523-536.

10) 笹 征史ほか：臨床医薬. 1990；6：427-439.

本剤の単純疱疹に対して承認された用法及び用量は「通常、成人には 1 回アシクロビル（錠、顆粒）として 200mg 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。」である。
本剤の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）の発症抑制に対して承認された用法及び用量は「通常、成人には 1 回アシクロビル（錠、顆粒）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。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。
本剤の帯状疱疹に対して承認された用法及び用量は「通常、成人には 1 回アシクロビル（錠、顆粒）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。」である。

(4) 探索的試験

1) カポジ水痘様発疹症、急性型性器ヘルペス等の単純疱疹患者 78 例を対象にアシクロビル 1 回 100mg、200mg 又は 400mg 1 日 5 回、5 日間投与の 3 群比較試験を行った。その結果、有効率は 3 群間で有意差が認められなかった (χ^2 検定) が、カポジ水痘様発疹症等の皮疹が広範囲に分布する例における著効率は 200mg/回及び 400mg/回投与群では 100mg/回群より高く、投与開始 4 日目の全般改善度の推移において、100mg/回投与群及び 200mg/回投与群間に有意な傾向 ($p < 0.1$; t-test) が認められた。安全性については、投与中止例はなく、3 群間における副作用及び臨床検査値異常の発現頻度に有意差は認められなかった (χ^2 検定)。

以上より、単純疱疹の治療時の投与量は、1 回 200mg、1 日 5 回が適切であると判断された¹¹⁾。

11) 新村真人ほか：臨床医薬. 1987；3：337-350.

本剤の単純疱疹に対して承認された用法及び用量は「通常、成人には 1 回アシクロビル（錠、顆粒）として 200mg 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。」である。

- 2) 帯状疱疹患者 100 例を対象にアシクロビル 1 回 200mg 又は 800mg 1 日 5 回、7 日間投与の 2 群比較試験を行った結果、800mg/回投与群は、200mg/回投与群に比し有意に高い有効率を示した ($p < 0.05$; χ^2 検定)。安全性については、両群に有意差はなかった (χ^2 検定)。

以上より、帯状疱疹治療時の投与量は、1 回 800mg、1 日 5 回が適切であると判断された¹²⁾。

12) 新村真人ほか：臨床医薬．1990；6：441-454.

本剤の帯状疱疹に対して承認された用法及び用量は「通常、成人には 1 回アシクロビル（錠、顆粒）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。」である。

3) [ゾピラックス顆粒 40%]

海外において、水痘患児 105 例を対象に無作為プラセボ対照二重盲検比較試験が行われた。アシクロビル投与量は、5～7 歳 20mg/kg、7～12 歳 15mg/kg、12～16 歳 10mg/kg、1 日 4 回であった。その結果、アシクロビル群はプラセボ群に比べて解熱、皮膚病巣の治癒までの期間等が有意に短縮され (Wilcoxon rank sum test)、いずれの群においても副作用の発現は認められなかった¹³⁾。臨床効果において用量相関性が示唆されたため、続いて実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験は、1 回 20mg/kg、1 日 4 回投与にて行われた。その結果、アシクロビル群 (367 例) はプラセボ群 (357 例) に比し有意に水痘皮疹数が少ないことが確認された ($p < 0.001$; log-rank test)。安全性については、副作用発現がアシクロビル群で 29 例、プラセボ群で 21 例に認められた¹⁴⁾。

以上の海外での試験結果に基づき、国内では標準投与量を 1 回 20mg/kg、1 日 4～5 回投与にて水痘患児 28 例を対象に第 2 相臨床試験を行い、アシクロビルの水痘に対する高い有用性が認められた。しかし、1 日 5 回投与が可能であったのは有効性評価対象 25 例中 1 例のみであった。このことから第 3 相臨床試験を、水痘患児 110 例を対象に、標準投与量 1 回 20mg/kg、1 日 4 回投与にて実施した結果、アシクロビル群はプラセボ群に比べて有意に高い有効率及び有用率が得られた ($p < 0.001$; U-test、Fisher's exact test)。安全性については、アシクロビル投与群において 3 例に副作用及び 3 例に臨床検査値異常変動がみられたが、臨床上問題となる副作用は認められなかった⁸⁾。以上の結果より、水痘治療時の投与量は、1 回 20mg/kg、1 日 4 回が適切であると判断された。

13) Balfour Jr HH, et al. : J Pediatrics. 1990 ; 116 : 633-639.

14) Dunkle LM, et al. : N Engl J Med. 1991 ; 325 : 1539-1544.

8) 西村昂三ほか：小児科臨床．1993；46：409-424.

本剤の水痘に対して承認された用法及び用量は「通常、小児には体重 1kg 当たり 1 回アシクロビル（顆粒）として 20mg を 1 日 4 回経口投与する。ただし、1 回最高用量は 800mg とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

a) カポジ水痘様発疹症等の、広範囲に皮疹が分布する単純疱疹患者 69 例を対象に、プラセボを対照とした二重盲検試験を行った。アシクロビル 1 回 200mg 又はプラセボを 1 日 5 回、5 日間経口投与した結果、アシクロビル投与群が、プラセボ投与群に比し有意に高い有効率 ($p < 0.01$; χ^2 -test) 及び有用率 ($p < 0.01$; χ^2 -test) を示し、安全性については、副作用がプラセボ投与群に 1 例（腹痛）認められた。投与期間中腹痛は持続したが特に処置することなく継続投与可能であった。薬剤との因果関係が疑われた臨床検査値異常は、アシクロビル投与群に 1 例認められた³⁾。

3) 新村真人ほか：臨床とウイルス．1988；16：73-84.

V. 治療に関する項目

- b) 同種骨髄移植患者におけるヘルペスウイルス感染症の予防効果及び安全性を検討するため、同種骨髄移植を受けた患者 63 例を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を行った。アシクロビル 1 回 200mg 又はプラセボを 1 日 5 回、骨髄移植施行 7 日前より施行後 35 日まで経口投与した結果、薬剤投与期間中の単純ヘルペスウイルス感染症発症率は、アシクロビル投与群 0%、プラセボ投与群 24.1% であり、アシクロビル投与群において単純ヘルペスウイルス感染症に対する有意な予防効果が認められた ($p=0.006$; Fisher's exact test)。安全性に関しては、両群各 1 例に副作用が認められた⁴⁾。

4) 正岡 徹ほか：臨床とウイルス．1987；15：255-264.

- c) 帯状疱疹患者 173 例を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を行った。アシクロビル 1 回 800mg 又はプラセボを 1 日 5 回、7 日間経口投与した結果、アシクロビル投与群が、プラセボ投与群に比し有意に高い有効率 ($p<0.01$; U-test、 χ^2 -test) 及び有用率 ($p<0.01$; U-test、 χ^2 -test) を示した。安全性については、副作用がアシクロビル群で 4 例、プラセボ群で 6 例に認められた⁵⁾。

5) 新村真人ほか：臨床とウイルス．1990；18：464-473.

d) [ゾビラックス顆粒 40%]

水痘患児 110 例を対象に、鎮痒剤（フェノール・亜鉛華リニメント [カチリ]、抗ヒスタミン剤）等の対症療法の既存療法群を対照とした単純無作為化比較試験を行った。アシクロビル投与群では、標準投与量を 20mg/kg としたうえで平均体重に基づき年齢帯別に設定した 1 回投与量（アシクロビルとして平均 20.73mg/kg、1 歳未満 100mg、1～2 歳 200mg、3～6 歳 400mg、7～12 歳 600mg、13 歳以上 800mg）を 1 日 4 回、5 日間経口投与した。その結果、アシクロビル投与群が、既存療法群に比し有意に高い改善率 ($p<0.001$; U-test、Fisher's exact test) 及び有用率 ($p<0.001$; U-test、Fisher's exact test) を示し、安全性に関しては、アシクロビル投与群において 3 例に副作用及び 3 例に臨床検査値異常変動がみられたが、臨床上問題となる副作用は認められなかった⁸⁾。

8) 西村昂三ほか：小児科臨床．1993；46：409-424.

3) 安全性試験

該当資料なし

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」の項 (2) 承認から再審査に至るまでの経緯参照

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

バラシクロビル塩酸塩、イドクスウリジン、ビダラビン、ファムシクロビル

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{15)~20)}

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*^{5), 15), 21)~29)}

アシクロビルはヘルペス群ウイルスに対する *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) ²¹⁾	臨床分離株	Vero	プラーク減少法
	0.07~0.30 (0.16) ²²⁾		HEF	マイクロタイター法
	0.02~0.09 (0.05) ²³⁾		Vero	プラーク減少法
	0.01~0.07 (0.02) ²⁴⁾			定量的ニュートラル・レッド摂取法
	0.08~1.25 (0.44) ²⁴⁾			プラーク減少法
	0.01~0.08 (0.03) ²⁵⁾			定量的ニュートラル・レッド摂取法
	0.02~0.70 (0.17) ²⁶⁾			
HSV-2	0.17~0.70 (0.42) ²¹⁾	臨床分離株	Vero	プラーク減少法
	0.01~0.02 (0.02) ²⁴⁾			定量的ニュートラル・レッド摂取法
	0.24~0.63 (0.41) ²⁴⁾			プラーク減少法
	0.04~0.70 (0.23) ²⁷⁾			定量的ニュートラル・レッド摂取法
	0.10~0.68 (0.36) ²⁵⁾			
	0.01~3.20 (0.46) ²⁶⁾			
VZV	0.28~0.56 (0.45) ¹⁵⁾	Batson, Benj, CaQu, Diaz, Ellen	WI-38	プラーク減少法
	0.34~1.13 (0.84) ²⁵⁾	臨床分離株	HEF	マイクロタイター法
	3.44~7.76 (7.09) ²²⁾			
	0.45~1.62 (0.95) ²⁸⁾			
	0.17~1.78 (0.50) ²⁹⁾	Batson, CaQu, K9,		プラーク減少法
	0.61~1.58 (1.15) ⁵⁾	臨床分離株		

VI. 薬効薬理に関する項目

b) *in vivo*³⁰⁾

モルモットの膣内に HSV-2 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/日) した実験で、病巣スコアは対照群に比し有意に低下した ($p < 0.001$; Mann-Whitney U-test)。

なお、VZV 感染症については、適切な動物実験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

注) 生物学的同等性

健康成人 24 例を対象に錠剤 (200mg 錠) と顆粒剤の生物学的同等性試験を行ったところ、両製剤は生物学的に同等と認められた。

(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^{9), 10)}

約 1.3 時間 (200mg、800mg 単回投与時)

(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^{9), 10)}

a) 単回投与

健康成人にアシクロビル 200mg 及び 800mg を空腹時に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は 0.63 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 0.94 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に達し、血漿中濃度半減期は約 2.5 時間であった。

ACV 経口単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	T _{1/2} (hr)
200	8	0.63 ± 0.07	1.31 ± 0.46	2.64 ± 0.59	2.51 ± 0.30
800	8	0.94 ± 0.23	1.31 ± 0.75	4.79 ± 1.15	2.43 ± 0.55

結果は平均値 \pm 標準偏差

b) 反復投与

健康成人 8 例にアシクロビル 200mg を 4 時間毎に 1 日 5 回、3 日間反復経口投与した場合、平均ピーク濃度は 0.77~0.85 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、平均トラフ濃度は 0.41~0.45 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また、800mg を同様の投与方法で反復経口投与した場合、平均ピーク濃度は 2.02~2.31 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、平均トラフ濃度は 1.18~1.36 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

2) 小児における薬物動態^{6), 7)}

a) 単回投与

小児 HSV 感染症患者 17 例 (4~15 歳) にアシクロビル 200mg を単回経口投与した場合、年齢の低下と共に最高血漿中濃度、AUC、尿中 ACV 回収率が高くなる傾向が認められたが、6 歳以上では成人とほぼ同等であり、半減期も成人とほぼ同等 (2~3 時間) であった。

小児に ACV 200mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

年齢 (歳)	n	平均投与量 (mg/kg)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	t _{1/2} (hr)	Clr (mL/min)	24 時間尿中回収率 (%)	
								ACV	CMMG
~ 5	4	12.2	0.81 ± 0.11	2.7 ± 1.7	5.62 ± 2.27	3.3 ± 1.9	181 ± 63	26.06 ± 2.66	1.56 ± 0.67
6~10	7	8.5	0.72 ± 0.27	2.3 ± 0.9	3.28 ± 0.87	1.8 ± 0.3	210 ± 87	22.16 ± 2.80	1.22 ± 0.09
11~15	6	4.3	0.61 ± 0.36	1.8 ± 1.1	3.23 ± 1.98	2.4 ± 1.2	131 ± 70	14.78 ± 11.67	0.96 ± 0.63

結果は平均値 \pm 標準偏差

Clr: 腎クリアランス

VII. 薬物動態に関する項目

b) 反復投与

小児 HSV 感染症患者 15 例（1～14 歳）にアシクロビル 100mg 又は 200mg を 1 日 5 回、5 日間経口投与した場合、ピーク濃度、トラフ濃度は下表のとおりであった。

	100mg	200mg
ピーク濃度 (µg/mL)	0.43	0.61
トラフ濃度 (µg/mL)	0.22	0.22

また、小児骨髄移植患者 11 例（2～15 歳）にアシクロビル 200mg を 1 日 3～5 回経口投与した場合、他の患者と同等の吸収が認められたが、クレアチニンクリアランス値が 40～60mL/min/1.48m² の一部の患者では 2.25µg/mL 以上の血清中濃度を示した。

（外国人における成績）³¹⁾

小児 HSV 感染症患者 5 例（2 歳以下、2 月齢未満 3 例を含む）にアシクロビル 300mg/m² を 1 日 4 回 5～7 日間経口投与したところ、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。

本剤の単純疱疹に対して承認された用法及び用量は「通常、小児には体重 1 kg 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。」である。

(4) 中毒域³²⁾

〈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、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^{9), 10)}

アシクロビル 200mg 又は 800mg を単回投与した時の吸収速度定数は、各々 7.8±6.1、4.1±3.5hr⁻¹（平均値±標準偏差）であった。

(3) バイオアベイラビリティ^{2), 33)}

10～20%（用量増加により低下）

(4) 消失速度定数^{9), 10)}

アシクロビル 200mg 又は 800mg を単回投与した時の消失速度定数は、各々 0.280 ± 0.031 、 $0.302 \pm 0.084 \text{hr}^{-1}$ (平均値 \pm 標準偏差)であった。

(5) クリアランス^{9), 10)}

アシクロビル 200mg 又は 800mg を単回投与した時の腎クリアランスは、各々 301 ± 23 、 $312 \pm 33 \text{mL/min}$ (平均値 \pm 標準偏差)であった。

(6) 分布容積^{9), 10)}

アシクロビル 200mg 又は 800mg を単回投与した時の分布容積は、各々 324 ± 90 、 $698 \pm 261 \text{L}$ (平均値 \pm 標準偏差)であった。

(7) 血漿蛋白結合率³⁴⁾

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

吸収部位：消化管

吸収率²⁾：約 20%

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

(外国人における成績)³⁵⁾

成人にアシクロビル 10mg/kg 1 日 3 回静注投与し、最終投与から 2 時間後に測定を行ったところ、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。

ゾピラックス点滴静注用の承認されている成人の用法及び用量は「通常、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。

(2) 血液-胎盤関門通過性

(外国人における成績)³⁶⁾

妊娠 28 週目の妊婦例にアシクロビル 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。

ゾピラックス点滴静注用の承認されている成人の用法及び用量は「通常、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。

(3) 乳汁への移行性

(外国人における成績)³⁷⁾

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 $1.31 \mu\text{g/mL}$ (200mg 投与 3 時間後)であった。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 髄液への移行性

(外国人における成績)³⁵⁾

成人にアシクロビル 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。

ゾピラックス点滴静注用の承認されている成人の用法及び用量は「通常、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。

(5) その他の組織への移行性

(外国人における成績)^{2), 38)}

帯状疱疹患者においてアシクロビル 200mg 4 時間毎反復経口投与時の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。

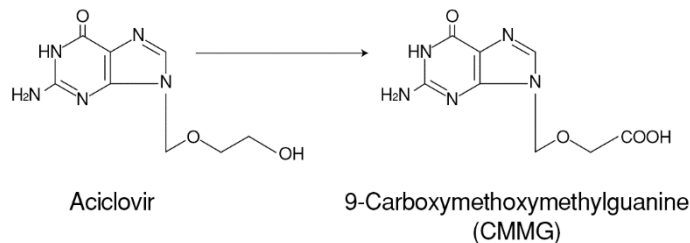
性器ヘルペス患者にアシクロビル 200mg、1 日 5 回 10 日間反復経口投与時、膣分泌物中への移行（投与終了 0.5～1 時間後：約 0.43 μ g/g）が認められた。

本剤の帯状疱疹に対して承認された用法及び用量は「通常、成人には 1 回アシクロビル（錠、顆粒）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。」である。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{9), 10)}

アシクロビル 200mg 及び 800mg を健康成人各 8 例に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。健康成人にアシクロビル 400mg を単回経口投与した場合、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約 7.5% 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

初回通過効果による影響は、少ないと考えられる。

(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 ACV 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

(1) 排泄部位及び経路⁹⁾

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

1) 200mg⁹⁾

健康成人 8 例にアシクロビル 200mg を単回経口投与した場合、48 時間以内に投与量の 25.0%が未変化体として尿中に排泄され、総排泄量の 72~73%が投与後 6 時間までに排泄された。

2) 800mg¹⁰⁾

健康成人 8 例にアシクロビル 800mg を単回経口投与した場合、48 時間以内に 12.0%が未変化体として尿中に排泄され、投与後 6 時間までに総排泄量の 66~67%が尿中に排泄された。

ACV 経口単回投与後の尿中 ACV 回収率 (%)

投与量	時間 (hr)				計 (0~48)
	0~6	6~12	12~24	24~48	
200mg	18.2 ±4.1	3.9 ±1.5	1.7 ±0.5	1.3 ±0.7	25.0 ±5.0
800mg	8.0 ±2.1	2.2 ±0.7	1.1 ±0.2	0.7 ±0.3	12.0 ±3.2

測定法：HPLC

結果は平均値±標準誤差

(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^{39)~42)}。

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

(外国人における成績)⁴³⁾

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)⁴⁴⁾

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。

(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

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照

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」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な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⁴⁴⁾。

(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）

単純疱疹及び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）の発症抑制を対象とした使用成績調査対象例 8,918 例中、妊娠患者への投与は 5 例に行われた。

全例で追跡調査を実施し、当初より中絶する予定であった 1 例を除き、いずれも出生児に対する影響はみられていない。また、帯状疱疹を対象とした使用成績調査対象例 3,463 例中、妊娠患者への投与は 2 例に行われた。いずれも出生児に対する影響はみられていない。

調査対象外施設から自発報告として 1 例に、先天性心疾患（Ebstein 奇形、心房中隔欠損症、肺動脈閉鎖）及び新生児肝腫大の発現、さらに死亡した報告がみられたが因果関係は不明であった。（「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）

「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

9.7 小児等

低出生体重児及び新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

〈参考〉

単純疱疹及び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）の発症抑制を対象とした使用成績調査において、単純疱疹を効能又は効果としている症例 8,739 例中、15 歳以下の症例は 1,006 例、11.51% であり、これらのうち、0.59%（6/1,006 例）に副作用がみられた。16 歳以上群における副作用発現率 0.82%（64/7,733 例）と有意差は認められなかったが（ $p=0.5726$; Fisher's exact test）、15 歳以下群で白血球・網内系障害の副作用発現率（0.19% : 2/1,006 例）が 16 歳以上群（0.01% : 1/7,733 例）と比較して高かった。

一方、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）の発症抑制を効能又は効果としている症例 179 例において 15 歳以下の小児に使用している症例は 123 例、68.71%であった。

また、帯状疱疹を対象とした使用成績調査 3,463 例中、2 歳以上 15 歳以下の症例は 104 例、3.00%であった。これらのうち、副作用発現率は 3.85%（4/104 例）で、16 歳以上群（4.04% : 136/3,359 例）に比べ有意ではないが低かった（ $p=1.0000$; Fisher's exact test）。

また、水痘を対象とした顆粒剤の使用成績調査 5,289 例中、15 歳以下の症例は 5,269 例で、このうち安全性評価対象症例数は 4,969 例であった。小児（15 歳以下）の副作用発現率は 0.80%（40/4,969 例）で、16 歳以上群（5.56% : 1/18 例）に比し低かった。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。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、脱水症状を起こ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。

また、服用時に服用困難を感じる場合には、必要に応じて多めの水で服用するよう患者に指導すること。

単純疱疹及び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）の発症抑制を対象とした使用成績調査で、単純疱疹を効能又は効果としている症例 8,739 例において 65 歳以上の高齢者に使用している症例は 1,143 例、13.07%であり、副作用発現率は 1.22%（14/1,143 例）で、64 歳以下群（0.73%：56/7,596 例）と有意差は認められなかった（ $p=0.1059$ ；Fisher's exact test）。しかし、65 歳以上群で消化管障害、泌尿器系障害の副作用発現率（消化管障害 0.52%：6/1,143 例、泌尿器系障害 0.17%：2/1,143 例）が 64 歳以下群（消化管障害 0.38%：29/7,596 例、泌尿器系障害 0.01%：1/7,596 例）と比較して高かった。

一方、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）の発症抑制を効能又は効果としている症例 179 例では、50 歳の慢性骨髄性白血病患者に投与した症例が最も高齢であった。

また、帯状疱疹を対象とした使用成績調査では、3,463 例において 65 歳以上 94 歳までの高齢者に使用している症例は 986 例、28.47%であり、副作用発現率は 4.56%（45/986 例）で、64 歳以下群（3.83%：95/2,477 例）と比べ有意ではないが高かった（ $p=0.3393$ ；Fisher's exact test）。

また、65 歳以上群で泌尿器系障害の副作用発現率は 1.72%（17/986 例）であり、64 歳以下群（0.64%：16/2,477 例）と比較して高かった。

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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、OAT1³⁹⁾又はOAT2⁴⁰⁾、MATE1及びMATE2-K⁴¹⁾・⁴²⁾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、OAT1³⁹⁾・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（パ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、OAT1³⁹⁾又はOAT2⁴⁰⁾、MATE1及びMATE2-K⁴¹⁾・⁴²⁾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。

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、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

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、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）

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（頻度不明）

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、無呼吸（いずれも頻度不明）

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）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

〔ゾピラックス錠 200、錠 400〕

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、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、ALT等の上昇）		
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

発現頻度には使用成績調査の結果を含む。

〔ゾピラックス顆粒 40%〕

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、水疱、紅斑、蕁麻疹、掻痒	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、ALT等の上昇）		
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、舌炎	胃炎、口渇、便秘、鼓腸放屁
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
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

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

1) 単純疱疹及び骨髄移植時における HSV 感染症の発症抑制

〈副作用発現頻度〉

	承認時迄の 調 査 ^{注1)}	使用成績の 調査の累計 ^{注2)}	合 計
調査症例数	877	8,918	9,795
副作用発現症例数	40	70	110
副作用発現件数	59	82	141
副作用発現症例率 (%)	4.56	0.78	1.12
副作用の種類			
皮膚・皮膚付属器障害	2 (0.23)	11 (0.12)	13 (0.13)
紅斑性発疹	1 (0.11)	3 (0.03)	4 (0.04)
蕁麻疹	0	3 (0.03)	3 (0.03)
水疱性皮疹	1 (0.11)	0	1 (0.01)
瘙痒 (症)	0	1 (0.01)	1 (0.01)
発 疹	1 (0.11)	4 (0.04)	5 (0.05)
中枢・末梢神経系障害	0	4 (0.04)	4 (0.04)
振 戦	0	1 (0.01)	1 (0.01)
めまい	0	4 (0.04)	4 (0.04)
自律神経系障害	0	2 (0.02)	2 (0.02)
心悸亢進	0	2 (0.02)	2 (0.02)
精神障害	0	2 (0.02)	2 (0.02)
傾 眠	0	2 (0.02)	2 (0.02)
消化管障害	10 (1.14)	35 (0.39)	45 (0.46)
嘔 気	2 (0.23)	5 (0.06)	7 (0.07)
嘔 吐	1 (0.11)	1 (0.01)	2 (0.02)
下 痢	3 (0.34)	11 (0.12)	14 (0.14)
口内炎	0	1 (0.01)	1 (0.01)
消化不良	0	1 (0.01)	1 (0.01)
食欲不振	0	2 (0.02)	2 (0.02)
腹 痛	4 (0.46)	18 (0.20)	22 (0.22)
肝臓・胆管系障害	8 (0.91)	3 (0.03)	11 (0.11)
AST (GOT) 上昇	5 (0.57)	2 (0.02)	7 (0.07)
ALT (GPT) 上昇	6 (0.68)	3 (0.03)	9 (0.09)
ビリルビン血症	1 (0.11)	0	1 (0.01)
γ-GTP 上昇	0	1 (0.01)	1 (0.01)
代謝・栄養障害	16 (1.82)	2 (0.02)	18 (0.18)
アルカリフォスファターゼ上昇	2 (0.23)	1 (0.01)	3 (0.03)
LDH 上昇	4 (0.46)	0	4 (0.04)
高カリウム血症	1 (0.11)	0	1 (0.01)
高コレステロール血症	3 (0.34)	1 (0.01)	4 (0.04)
高トリグリセライド血症	9 (1.03)	0	9 (0.09)

	承認時迄の 調査 ^{注1)}	使用成績の 調査の累計 ^{注2)}	合 計
白血球・網内系障害	10 (1.14)	3 (0.03)	13 (0.13)
好酸球増多 (症)	3 (0.34)	0	3 (0.03)
白血球減少 (症)	4 (0.46)	1 (0.01)	5 (0.05)
白血球増多 (症)	3 (0.34)	2 (0.02)	5 (0.05)
リンパ球減少	1 (0.11)	0	1 (0.01)
泌尿器系障害	3 (0.34)	3 (0.03)	6 (0.06)
血 尿	1 (0.11)	0	1 (0.01)
膿 尿	0	1 (0.01)	1 (0.01)
BUN 上昇	2 (0.23)	2 (0.02)	4 (0.04)
一般的全身障害	1 (0.11)	9 (0.10)	10 (0.10)
悪 寒	0	1 (0.01)	1 (0.01)
頭 痛	0	6 (0.07)	6 (0.06)
倦怠 (感)	1 (0.11)	2 (0.02)	3 (0.03)

注1) ゾビラックス錠 200 及びゾビラックス顆粒 40%の投与症例におけるデータの総計

注2) ゾビラックス錠 200 及び錠 400 投与症例におけるデータ

2) 帯状疱疹

〈副作用発現頻度〉

	承認時迄の 調査 ^{注1)}	使用成績の 調査の累計 ^{注2)}	合 計
調査症例数	393	3,463	3,856
副作用発現症例数	88	140	228
副作用発現件数	130	171	301
副作用発現症例率 (%)	22.39	4.04	5.91
副作用の種類			
皮膚・皮膚付属器障害	0	2 (0.06)	2 (0.05)
発 疹	0	2 (0.06)	2 (0.05)
中枢・末梢神経系障害	0	2 (0.06)	2 (0.05)
昏 迷	0	1 (0.03)	1 (0.03)
振 戦	0	1 (0.03)	1 (0.03)
めまい	0	1 (0.03)	1 (0.03)
精神障害	0	1 (0.03)	1 (0.03)
感情鈍麻	0	1 (0.03)	1 (0.03)
消化管障害	11 (2.80)	22 (0.64)	33 (0.86)
嘔 気	6 (1.53)	7 (0.20)	13 (0.34)
嘔 吐	6 (1.53)	1 (0.03)	7 (0.18)
下 痢	0	5 (0.14)	5 (0.13)
消化不良	0	1 (0.03)	1 (0.03)
食欲不振	0	3 (0.09)	3 (0.08)
舌 炎	1 (0.25)	0	1 (0.03)
腹 痛	2 (0.51)	5 (0.14)	7 (0.18)
排便回数増加	0	1 (0.03)	1 (0.03)
肝臓・胆管系障害	23 (5.85)	23 (0.66)	46 (1.19)
肝機能異常	0	1 (0.03)	1 (0.03)
AST (GOT) 上昇	12 (3.05)	5 (0.14)	17 (0.44)
ALT (GPT) 上昇	19 (4.83)	17 (0.49)	36 (0.93)
ビリルビン血症	0	3 (0.09)	3 (0.08)
γ-GTP 上昇	0	4 (0.12)	4 (0.10)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	承認時迄の 調 査 ^{注1)}	使用成績の 調査の累計 ^{注2)}	合 計
代謝・栄養障害	25 (6.36)	43 (1.24)	68 (1.76)
アルカリフォスファターゼ上昇	0	1 (0.03)	1 (0.03)
AG 比異常	1 (0.25)	0	1 (0.03)
LDH 上昇	7 (1.78)	0	7 (0.18)
高カリウム血症	2 (0.51)	1 (0.03)	3 (0.08)
高コレステロール血症	0	2 (0.06)	2 (0.05)
糖 尿	1 (0.25)	3 (0.09)	4 (0.10)
低アルブミン血症	3 (0.76)	0	3 (0.08)
高トリグリセライド血症	11 (2.80)	36 (1.04)	47 (1.22)
赤血球障害	10 (2.54)	13 (0.38)	23 (0.60)
貧 血	12 (3.05)	13 (0.38)	25 (0.65)
白血球・網内系障害	15 (3.82)	14 (0.40)	29 (0.75)
好酸球増多 (症)	4 (1.02)	0	4 (0.10)
白血球減少 (症)	6 (1.53)	12 (0.35)	18 (0.47)
白血球増多 (症)	3 (0.76)	2 (0.06)	5 (0.13)
リンパ球増多 (症)	1 (0.25)	0	1 (0.03)
好塩基球増多 (症)	1 (0.25)	0	1 (0.03)
血小板・出血凝血障害	3 (0.76)	0	3 (0.08)
血小板血症	3 (0.76)	0	3 (0.08)
泌尿器系障害	12 (3.05)	33 (0.95)	45 (1.17)
NPN 上昇	0	1 (0.03)	1 (0.03)
血 尿	0	1 (0.03)	1 (0.03)
腎機能異常	0	1 (0.03)	1 (0.03)
蛋白尿	3 (0.76)	0	3 (0.08)
尿円柱	0	3 (0.09)	3 (0.08)
膿 尿	1 (0.25)	2 (0.06)	3 (0.08)
排尿困難	0	1 (0.03)	1 (0.03)
BUN 上昇	8 (2.04)	25 (0.72)	33 (0.86)
一般的全身障害	2 (0.51)	7 (0.20)	9 (0.23)
悪 寒	1 (0.25)	1 (0.03)	2 (0.05)
顔面浮腫	0	1 (0.03)	1 (0.03)
頭 痛	1 (0.25)	4 (0.12)	5 (0.13)
発 熱	1 (0.25)	1 (0.03)	2 (0.05)
倦怠 (感)	0	1 (0.03)	1 (0.03)

注1) ゾビラックス錠 200、錠 400 及びゾビラックス顆粒 40%の投与症例におけるデータの総計

注2) ゾビラックス錠 200 及び錠 400 投与症例におけるデータ

3) 水痘^{注)}

〈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	143	4,987	5,130
副作用発現症例数	13	41	54
副作用発現件数	17	60	77
副作用発現症例率 (%)	9.09	0.82	1.05
副作用の種類			
皮膚・皮膚付属器障害	0	6 (0.12)	6 (0.12)
紅斑性発疹	0	1 (0.02)	1 (0.02)
蕁麻疹	0	2 (0.04)	2 (0.04)
癢痒 (症)	0	1 (0.02)	1 (0.02)
発 疹	0	3 (0.06)	3 (0.06)
中枢・末梢神経系障害	0	1 (0.02)	1 (0.02)
熱性痙攣	0	1 (0.02)	1 (0.02)
精神障害	1 (0.70)	1 (0.02)	2 (0.04)
傾 眠	1 (0.70)	0	1 (0.02)
神経過敏 (症)	0	1 (0.02)	1 (0.02)
消化管障害	3 (2.10)	20 (0.40)	23 (0.45)
嘔 気	0	2 (0.04)	2 (0.04)
嘔 吐	0	4 (0.08)	4 (0.08)
下 痢	3 (2.10)	16 (0.32)	19 (0.37)
腹 痛	1 (0.70)	1 (0.02)	2 (0.04)
肝臓・胆管系障害	3 (2.10)	6 (0.12)	9 (0.18)
肝 腫	1 (0.70)	0	1 (0.02)
血清 AST (GOT) 上昇	0	6 (0.12)	6 (0.12)
血清 ALT (GPT) 上昇	2 (1.40)	4 (0.08)	6 (0.12)
代謝・栄養障害	2 (1.40)	6 (0.12)	8 (0.16)
LDH 上昇	1 (0.70)	3 (0.06)	4 (0.08)
総コレステロール上昇	1 (0.70)	0	1 (0.02)
トリグリセライド上昇	0	3 (0.06)	3 (0.06)
呼吸器系障害	0	3 (0.06)	3 (0.06)
咽頭炎	0	1 (0.02)	1 (0.02)
喀痰増加	0	1 (0.02)	1 (0.02)
気管支炎	0	1 (0.02)	1 (0.02)
上気道感染	0	1 (0.02)	1 (0.02)
赤血球障害	0	1 (0.02)	1 (0.02)
ヘマトクリット値減少	0	1 (0.02)	1 (0.02)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.02)	1 (0.02)
白血球・網内系障害	6 (4.20)	3 (0.06)	9 (0.18)
顆粒球減少 (症)	1 (0.70)	0	1 (0.02)
好酸球増多 (症)	5 (3.50)	0	5 (0.10)
白血球増多 (症)	0	3 (0.06)	3 (0.06)
血小板・出血凝血障害	0	1 (0.02)	1 (0.02)
血小板減少 (症)	0	1 (0.02)	1 (0.02)
一般的全身障害	1 (0.70)	2 (0.04)	3 (0.06)
顔面浮腫	0	1 (0.02)	1 (0.02)
頭 痛	1 (0.70)	0	1 (0.02)
発 熱	0	1 (0.02)	1 (0.02)

注) ゼビラックス顆粒 40%投与症例におけるデータ

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆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

1) 単純疱疹を対象とした調査

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 (%)	
性別	男 性	3,672	19	21	0.51	
	女 性	5,067	51	61	1.00	
年 齢 別	15 歳以下	1,006	6	6	0.59	
	16～44 歳	4,088	29	35	0.70	
	45～64 歳	2,502	21	26	0.83	
	65 歳以上	1,143	14	15	1.22	
使 用 理 由 別	単純疱疹	8,714	69	81	0.79	
	合併症 無	6,970	47	55	0.67	
	合併症 有	1,744	22	26	1.26	
	発症抑制*	179	0	0	0.00	
	合併症 無	0	0	0	0.00	
	合併症 有	179	0	0	0.00	
	その他	25	1	1	4.00	
	合併症 無	23	1	1	4.35	
合併症 有	2	0	0	0.00		
用 量 別	≤0.5g/日	396	6	7	1.51	
	0.5g/日<～≤1g/日	8,311	63	74	0.75	
	1g/日<	32	1	1	3.12	
用 量 別 ・ 年 齢 別	≤0.5g/日	15 歳以下	386	1	1	0.25
		16～44 歳	2	1	1	50.00
		45～64 歳	3	2	3	66.66
		65 歳以上	5	2	2	40.00
	0.5g/日< ～≤1g/日	15 歳以下	620	5	5	0.80
		16～44 歳	4,073	27	33	0.66
		45～64 歳	2,483	19	23	0.76
		65 歳以上	1,135	12	13	1.05
	1g/日<	15 歳以下	0	0	0	0.00
		16～44 歳	13	1	1	7.69
		45～64 歳	16	0	0	0.00
		65 歳以上	3	0	0	0.00
総 投 与 量 別	≤3g	8,739	48	53	0.54	
	≤5g	7,666	15	18	0.19	
	5g<	1,328	7	11	0.52	
総 投 与 量 別 ・ 年 齢 別	≤3g	15 歳以下	1,006	5	5	0.49
		16～44 歳	4,088	20	23	0.48
		45～64 歳	2,502	15	17	0.59
		65 歳以上	1,143	8	8	0.69
	≤5g	15 歳以下	440	1	1	0.22
		16～44 歳	3,807	7	7	0.18
		45～64 歳	2,354	4	6	0.16
		65 歳以上	1,065	3	4	0.28
	5g<	15 歳以下	73	0	0	0.00
		16～44 歳	647	2	5	0.30
		45～64 歳	410	2	3	0.48
		65 歳以上	198	3	3	1.51

* 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

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 期間 別	3 日以下	8,739	48	53	0.54
	5 日以下	8,175	15	18	0.18
	6 日以上	1,561	7	11	0.44
併用 薬剤 別	無	2,956	18	22	0.60
	有	5,782	52	60	0.89
	抗ウイルス剤	955	12	15	1.25
	ステロイド剤	955	9	12	0.94
	消炎・鎮痛剤	2,162	16	19	0.74
	抗生剤	1,856	20	25	1.07
	その他	1,570	20	25	1.27
不明	1	0	0	0.00	
合併 症別	無	6,993	48	56	0.68
	有	1,746	22	26	1.26
	皮膚疾患	783	4	4	0.51
	肝疾患	55	0	0	0.00
	腎疾患	38	1	1	2.63
	血液疾患	51	1	1	1.96
	その他	949	17	21	1.79
特異 体質 別	無	7,831	60	72	0.76
	有	907	10	10	1.10
	不明	1	0	0	0.00
併用 療法 別	無	8,680	70	82	0.80
	有	56	0	0	0.00
	不明	3	0	0	0.00

- 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）の発症抑制を対象とした調査
179 例全例に副作用の発現は認められなかった。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3) 帯状疱疹を対象とした調査

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 (%)	
性別	男 性	1,590	74	96	4.65	
	女 性	1,873	66	75	3.52	
年齢別	15歳以下	104	4	5	3.84	
	16～44歳	974	33	43	3.38	
	45～64歳	1,399	58	67	4.14	
	65歳以上	986	45	56	4.56	
使用理由別	帯状疱疹	3,450	140	171	4.05	
	その他	13	0	0	0.00	
用量別	≤2g/日	199	4	6	2.01	
	2g/日<～<4g/日	957	43	51	4.49	
	4g/日	2,304	93	114	4.03	
	4g/日<	3	0	0	0.00	
用量別・年齢別	≤2g/日	15歳以下	44	1	1	2.27
		16～44歳	50	1	1	2.00
		45～64歳	54	0	0	0.00
		65歳以上	51	2	4	3.92
	2g/日<～<4g/日	15歳以下	27	1	1	3.70
		16～44歳	263	11	15	4.18
		45～64歳	378	18	19	4.76
		65歳以上	289	13	16	4.49
	4g/日	15歳以下	33	2	3	6.06
		16～44歳	660	21	27	3.18
		45～64歳	966	40	48	4.14
		65歳以上	645	30	36	4.65
	4g/日<	15歳以下	0	0	0	0.00
		16～44歳	1	0	0	0.00
		45～64歳	1	0	0	0.00
		65歳以上	1	0	0	0.00
総投与量別	≤12g	3,463	25	30	0.72	
	≤20g	3,228	25	26	0.77	
	≤28g	2,157	79	103	3.66	
	28g<	318	11	12	3.45	
総投与量別・年齢別	≤12g	15歳以下	104	1	1	0.96
		16～44歳	974	7	8	0.71
		45～64歳	1,399	8	8	0.57
		65歳以上	986	9	13	0.91
	≤20g	15歳以下	66	1	1	1.51
		16～44歳	900	7	7	0.77
		45～64歳	1,333	9	10	0.67
		65歳以上	929	8	8	0.86
	≤28g	15歳以下	31	2	3	6.45
		16～44歳	569	17	26	2.98
		45～64歳	925	39	47	4.21
		65歳以上	632	21	27	3.32
	28g<	15歳以下	1	0	0	0.00
		16～44歳	66	2	2	3.03
		45～64歳	144	2	2	1.38
		65歳以上	107	7	8	6.54

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 期間 別	～3日	3,463	22	25	0.63
	～5日	3,360	22	25	0.65
	～7日	2,493	65	84	2.60
	～14日	816	31	37	3.79
	15日～	4	0	0	0.00
併用 薬剤 別	無	226	2	2	0.88
	有	3,237	138	169	4.26
	抗ウイルス剤	721	20	24	2.77
	ステロイド剤	193	15	19	7.77
	消炎・鎮痛剤	2,655	116	143	4.36
	抗生物質・化学療法剤	623	41	42	6.58
	抗癌剤 その他	15 2,179	1 100	1 126	6.66 4.58
合併 症別	無	2,624	89	114	3.39
	有	839	51	57	6.07
	肝疾患	44	4	5	9.09
	腎疾患	27	3	4	11.11
	血液疾患	25	5	7	20.00
	その他	776	44	49	5.67
特異 体質 別	無	3,329	129	158	3.87
	有	133	11	13	8.27
	アレルギー体質	67	4	4	5.97
	特異体質	0	0	0	0.00
	薬物過敏症	56	6	7	10.71
	その他	12	1	2	8.33
	不明	1	0	0	0.00
併用 療法 別	無	3,343	136	166	4.06
	有	120	4	5	3.33
	透析	2	0	0	0.00
	神経ブロック	31	1	2	3.22
	その他	88	3	3	3.40

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

4) 水痘を対象とした調査^{注)}

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 (%)
性別	男 性	2,427	23	35	0.95
	女 性	2,560	18	25	0.70
年 齢 別	～29 日未満	4	0	0	0.00
	29 日～7 ヶ月未満	211	1	1	0.47
	7 ヶ月～1 歳未満	358	5	8	1.40
	1～3 歳	2,698	24	32	0.89
	4～6 歳	1,427	6	9	0.42
	7～9 歳	212	4	7	1.89
	10～15 歳	59	0	0	0.00
	16～44 歳	17	1	3	5.88
	45 歳以上	1	0	0	0.00
入院・外来別	外来	4,965	38	54	0.77
	入院	8	0	0	0.00
	入院・外来	14	3	6	21.43
使用理由別	水痘	4,847	38	55	0.78
	その他	140	3	5	2.14
投与前重症度別	軽症	2,291	21	27	0.92
	中等症	2,519	16	27	0.64
	重症	171	4	6	2.34
	不明	6	0	0	0.00
罹病期間別	0 日	7	0	0	0.00
	1 日	1,726	13	17	0.75
	2 日	2,179	21	33	0.96
	3 日	744	4	5	0.54
	4 日～	328	3	5	0.91
	不明	3	0	0	0.00
合併症別	無	4,143	31	47	0.75
	有	844	10	13	1.18
体異常の別	無	4,498	34	53	0.76
	有	489	7	7	1.43
併薬剤用別	無	667	4	5	0.60
	有	4,320	37	55	0.86
併療法用別	無	4,985	41	60	0.82
	有	2	0	0	0.00
(平均1回投与量)別	≤12.5mg/kg	286	1	2	0.35
	12.5<～≤17.5mg/kg	558	6	12	1.08
	17.5<～≤22.5mg/kg	3,606	28	39	0.78
	22.5<～≤27.5mg/kg	367	6	7	1.63
	27.5mg/kg<～	149	0	0	0.00
	不明	21	0	0	0.00
(平均1日投与量)別	≤50mg/kg	499	1	2	0.20
	50<～≤70mg/kg	1,665	21	31	1.26
	70<～≤90mg/kg	2,697	19	27	0.70
	90<～≤110mg/kg	82	0	0	0.00
	110mg/kg<～	23	0	0	0.00
	不明	21	0	0	0.00

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 (%)
1日最多投与回数別	～2回	28	1	2	3.57
	3回	813	7	7	0.86
	4回	4,126	32	48	0.78
	5回	18	1	3	5.56
	不明	2	0	0	0.00
総投与量別	≤2g	4,986	6	8	0.12
	≤4g	4,652	23	30	0.49
	≤6g	2,693	7	12	0.26
	≤8g	997	3	5	0.30
	≤12g	283	1	2	0.35
	≤16g	67	0	0	0.00
	16g<	19	1	3	5.26
不明	1	0	0	0.00	
使用期間別	～3日	4,986	17	22	0.34
	～5日	4,353	19	28	0.44
	～7日	1,252	5	10	0.40
	8日～	162	0	0	0.00
	不明	1	0	0	0.00

注) ゾピラックス顆粒 40%投与症例におけるデータ

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

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。[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

〔ゾビラックス錠 200、錠 400〕

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

12. その他の注意⁵⁷⁾

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(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

Ⅷ. 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、及び免疫能におよ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) マウス 1 ヶ月間経口投与試験⁶⁰⁾

マウスに 50、150、450mg/kg/日を 1 ヶ月間経口投与した試験において、異常は認められなかった。最大無作用量は、450mg/kg/日と推定された。

2) イヌ 12 ヶ月間経口投与試験⁶¹⁾

イヌに 15、45、150mg/kg/日の経口投与試験を開始したところ、45mg/kg/日以上群で体重減少、爪の脱落が認められた。投与量を 15、30、60mg/kg/日に変更後はこれらの症状は回復し、1 年間の投与期間にわたりその他の異常も認められなかった。最大無作用量は、30mg/kg/日と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験

1) マウスの交配前から、交配及び妊娠期間中、さらに分娩後の期間にわたり、50、150、450mg/kg/日を経口投与した試験では、親動物の生殖能、胎児及び新生児の発育分化、及び F₂ の発育分化に影響は認められなかった⁶²⁾。

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/日以上）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⁵⁷⁾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⁶¹⁾

マウス及びラットに 50、150、450mg/kg/日を 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た。

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：ゾビラックス錠 200、錠 400、ゾビラックス顆粒 40% 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

〔ゾビラックス錠 200、錠 400〕

有効期間：5年（安定性試験結果に基づく）（包装に使用期限を表示）

〔ゾビラックス顆粒 40%〕

有効期間：3年（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）

〔ゾビラックス錠 200、錠 400、顆粒 40%〕

- ・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

〔ゾビラックス錠 200、錠 400〕

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ある。

「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

ゾビラックス錠 200 及びゾビラックス錠 400 は乳幼児誤飲防止包装*を採用している。

PTP シート：プッシュスルータイプ

プッシュスルータイプ（PTP シート）の取り出し方

- ・通常より強い力を加え押し出す。

*乳幼児誤飲防止包装とは、乳幼児には開けにくく、高齢者の使用性が確認された誤飲防止包装である。

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

X. 管理的事項に関する項目

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

〔ゾビラックス錠 200、錠 400〕 100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

〔ゾビラックス顆粒 40%〕 100g [瓶]

7. 容器の材質

〔ゾビラックス錠 200、錠 400〕

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

〔ゾビラックス顆粒 40%〕

瓶：ポリエチレン、蓋：ポリエチレン・ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ゾビラックス点滴静注用 250

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

〔ゾビラックス錠 200〕

昭和 63 年 (1988 年) 6 月 28 日 [(63AM 輸) 第 0117 号]

平成 4 年 (1992 年) 1 月 21 日：製造販売一部変更承認年月日 (効能又は効果追加) (帯状疱疹)

平成 10 年 (1998 年) 1 月 30 日 [21000AMZ00145000] (製造承認取得)

平成 22 年 (2010 年) 6 月 18 日：製造販売一部変更承認年月日 (効能又は効果、用法及び用量追加) (性器ヘルペスの再発抑制の効能又は効果 (小児に対する用法及び用量)、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、帯状疱疹に対する小児の用法及び用量)

〔ゾビラックス錠 400〕

平成 4 年（1992 年）1 月 21 日〔(04AM 輸) 第 0027 号〕

平成 10 年（1998 年）1 月 30 日〔21000AMZ00146000〕（製造承認取得）

平成 22 年（2010 年）6 月 18 日：製造販売一部変更承認年月日（効能又は効果、用法及び用量追加）（性器ヘルペスの再発抑制の効能又は効果（小児に対する用法及び用量）、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、帯状疱疹に対する小児の用法及び用量）

〔ゾビラックス顆粒 40%〕

平成 6 年（1994 年）7 月 1 日〔(06AM) 第 1135 号〕、〔20600AMZ01135〕（製造承認取得）

平成 22 年（2010 年）6 月 18 日：製造販売一部変更承認年月日（効能又は効果、用法及び用量追加）（性器ヘルペスの再発抑制の効能又は効果（小児に対する用法及び用量）、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、帯状疱疹に対する小児の用法及び用量）

11. 薬価基準収載年月日

〔ゾビラックス錠 200〕昭和 63 年（1988 年）8 月 22 日

〔ゾビラックス錠 400〕平成 4 年（1992 年）4 月 17 日

〔ゾビラックス顆粒 40%〕平成 6 年（1994 年）8 月 26 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

〔ゾビラックス錠 200〕

平成 4 年（1992 年）1 月 21 日：帯状疱疹の効能又は効果追加

〔ゾビラックス錠 200、錠 400〕

平成 22 年（2010 年）6 月 18 日：性器ヘルペスの再発抑制の効能又は効果（小児に対する用法及び用量）を追加

平成 22 年（2010 年）6 月 18 日：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、帯状疱疹に対する小児の用法及び用量を追加

〔ゾビラックス顆粒 40%〕

平成 22 年（2010 年）6 月 18 日：性器ヘルペスの再発抑制の効能又は効果（小児に対する用法及び用量）を追加

平成 22 年（2010 年）6 月 18 日：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、帯状疱疹に対する小児の用法及び用量を追加

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

〔ゾビラックス錠 200、錠 400〕

単純疱疹及び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

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 8 年（1996 年）3 月 7 日〕

帯状疱疹

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 10 年（1998 年）3 月 12 日〕

X. 管理的事項に関する項目

〔ゾビラックス顆粒 40%〕

带状疱疹

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 10 年（1998 年）3 月 12 日〕

水痘

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 12 年（2000 年）3 月 8 日〕

14. 再審査期間

〔ゾビラックス錠 200、錠 400〕

単純疱疹及び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：6 年間

〔調査期間：1988 年 6 月 28 日～1994 年 6 月 27 日（終了）〕

带状疱疹：4 年間

〔調査期間：1992 年 1 月 21 日～1996 年 1 月 20 日（終了）〕

〔ゾビラックス顆粒 40%〕

带状疱疹：顆粒剤の剤形追加時よりの残余期間

〔調査期間：1994 年 7 月 1 日～1996 年 1 月 20 日（終了）〕

水痘：4 年間

〔調査期間：1994 年 7 月 1 日～1998 年 6 月 30 日（終了）〕

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省令第 107 号第 10 条（平成 18 年 3 月 6 日付）に基づき、投与期間の上限が設けられている医薬品には該当しないが、投薬量は予見できる必要期間に従うこと。

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	GS1 コード (販売包装単位)
ゾビラックス錠 200	111419502	6250002F1025	616290163	14987246022047
ゾビラックス錠 400	111421802	6250002F2021	616250001	14987246022054
ゾビラックス顆粒 40%	111418802	6250002D1024	610406386	14987246022092

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 本田まりこ：日本医師会雑誌. 1999 ; 121 : 1797-1800.
- 2) de Miranda P, et al. : J Antimicrob Chemother. 1983 ; 12 (suppl. B) : 29-37.
- 3) 新村真人ほか：臨床とウイルス. 1988 ; 16 : 73-84.
- 4) 正岡 徹ほか：臨床とウイルス. 1987 ; 15 : 255-264.
- 5) 新村真人ほか：臨床とウイルス. 1990 ; 18 : 464-473.
- 6) 南谷幹夫ほか：小児科臨床. 1987 ; 40 : 3153-3162.
- 7) 矢部みはるほか：臨床とウイルス. 1987 ; 15 : 397-401.
- 8) 西村昂三ほか：小児科臨床. 1993 ; 46 : 409-424.
- 9) 笹 征史ほか：臨床薬理. 1987 ; 18 : 523-536.
- 10) 笹 征史ほか：臨床医薬. 1990 ; 6 : 427-439.
- 11) 新村真人ほか：臨床医薬. 1987 ; 3 : 337-350.
- 12) 新村真人ほか：臨床医薬. 1990 ; 6 : 441-454.
- 13) Balfour Jr HH, et al. : J Pediatr. 1990 ; 116 : 633-639.
- 14) Dunkle LM, et al. : N Engl J Med. 1991 ; 325 : 1539-1544.
- 15) Biron KK, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1980 ; 18 : 443-447.
- 16) Biron KK, et al. : Herpesvirus NY, NY : Alan R Liss, Inc. 1984 : 677-685.
- 17) Furman PA, et al. : J Virol. 1979 ; 32 : 72-77.
- 18) Furman PA, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1981 ; 20 : 518-524.
- 19) St Clair MH, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1980 ; 18 : 741-745.
- 20) Miller WH, et al. : J Biol Chem. 1980 ; 255 : 7204-7207.
- 21) Hasegawa T, et al. : J Med Virol. 2001 ; 63 : 57-63.
- 22) 武藤茂生ほか：小児科臨床. 1983 ; 36 : 2785-2790.
- 23) 西田輝夫ほか：日本眼科紀要. 1983 ; 34 : 1173-1178.
- 24) Al-Hasani AM, et al. : J Antimicrob Chemother. 1986 ; 18 (Suppl. B) : 113-119.
- 25) Crumpacker CS, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1979 ; 15 : 642-645.
- 26) McLaren C, et al. : Am J Med. 1982 ; 73 (1A) : 376-379.
- 27) Leahy BJ, et al. : J Virol Methods. 1994 ; 48 : 93-108.
- 28) 白木公康ほか：臨床とウイルス. 1983 ; 11 : 279-281.
- 29) Machida H : Antimicrob Agents Chemother. 1986 ; 29 : 524-526.
- 30) Kern ER : Am J Med. 1982 ; 73 (1A) : 100-108.
- 31) Sullender WM, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1987 ; 31 : 1722-1726.
- 32) Sawyer MH, et al. : Am J Med. 1988 ; 84 (6) : 1067-1071.
- 33) Soul-Lawton J, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1995 ; 39 : 2759-2764.
- 34) Perry CM, et al. : Drugs. 1996 ; 52 : 754-772.
- 35) Blum MR, et al. : Am J Med. 1982 ; 73 : 186-192.
- 36) Greffe BS, et al. : J Pediatr. 1986 ; 108 : 1020-1021.
- 37) Lau RJ, et al. : Obstet Gynecol. 1987 ; 69 : 468-471.
- 38) Van Dyke RB, et al. : Am J Med. 1982 ; 73 (1A) : 172-175.
- 39) Takeda M, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2002 ; 300 : 918-924.
- 40) Cheng Y, et al. : Drug Metab Dispos. 2012 ; 40 : 617-624.
- 41) Nies AT, et al. : Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012 ; 8 : 1565-1577.
- 42) Tanihara Y, et al. : Biochem Pharmacol. 2007 ; 74 : 359-371.
- 43) Boelaert J, et al. : J Antimicrob Chemother. 1987 ; 20 : 69-76.
- 44) Laskin OL, et al. : Am J Med. 1982 ; 73 (1A) : 197-201.
- 45) Brigden D, et al. : Am J Med. 1982 ; 73 : 182-185.

- 46) Peterslund NA : Scand J Infect Dis Suppl. 1985 ; 47 : 80-84.
- 47) Brigden D, et al. : Scand J Infect Dis Suppl. 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) Clive D, et al. : Fundam Appl Toxicol. 1983 ; 3 : 587-602.
- 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) Tucker Jr WE, et al. : Fundam Appl Toxicol. 1983 ; 3 : 579-586.
- 62) Moore Jr HL, et al. : Fundam Appl Toxicol. 1983 ; 3 : 560-568.

2. その他の参考文献

なし

XII. 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	1983年1月
フランス	Zovirax	1984年6月
ドイツ	Zovirax	1984年11月
米国	ZOVIRAX	1985年1月
オーストラリア	Zovirax	1986年4月
カナダ	Zovirax	1986年7月
中国	Zovirax	1991年7月

海外での効能又は効果、用法及び用量

国名	英国
販売名	Zovirax
含量	錠剤 (200mg) 懸濁剤 (200mg/5mL、400mg/5mL)
承認年月	1983年1月
効能又は効果 用法及び用量	<p>*単純疱疹の治療－1回200mg、1日5回(4時間毎)5日間(重症の初発型では延長可能) 極度に免疫機能の低下した患者(骨髄移植後等)や消化管吸収が不良の患者においては1回400mgまで増量又は点滴静注剤投与を考慮する。</p> <p>*免疫機能が正常な患者における単純疱疹の発症抑制－1回200mg、1日4回(6時間毎)又は1回400mg、1日2回(12時間毎) 1回200mg、1日3回(8時間毎)あるいは1日2回(12時間毎)も可。6～12ヵ月毎に治療を中止し、経過観察する。</p> <p>*免疫機能の低下した患者における単純疱疹の発症抑制－1回200mg、1日4回(6時間毎) 極度に免疫機能の低下した患者(骨髄移植後等)や消化管吸収が不良の患者においては1回400mgまで増量又は点滴静注剤投与を考慮する。ハイリスク期間により予防投与期間を決定する。</p> <p>*水痘、帯状疱疹の治療－1回800mg、1日5回(4時間毎)7日間 極度に免疫機能の低下した患者(骨髄移植後等)や消化管吸収が不良の患者においては点滴静注剤投与を考慮する。</p> <p>小児における単純疱疹の治療及び免疫機能の低下した小児における単純疱疹の発症抑制：2歳以上では成人と同量、2歳未満では成人の半量を投与する。 小児における水痘の治療：6歳以上は1回800mg、2～5歳は1回400mg、2歳未満は1回200mgを1日4回、5日間。体重換算する場合は、1回20mg/kg(最高800mg)、1日4回。</p>

(錠剤：2021年6月、懸濁剤：2024年10月)

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

[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

* ゴピラックス顆粒 40%のみ

用法及び用量

[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。

* ゴピラックス顆粒 40%のみ

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。

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 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B3 (2024 年 10 月* TGA* Database)

※確認した年月

*TGA : Therapeutic Goods Administration

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(The Australian categorisation system for prescribing medicines 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.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9.7 小児等

低出生体重児及び新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
英国の SPC (錠剤:2021 年 6 月、 懸濁剤:2024 年 10 月)	4.2 Posology and method of administration No specific data are available on the <i>suppression of herpes simplex</i> infections or the treatment of <i>herpes zoster</i> infections in immunocompetent children.

XIII. 備考

その他の関連資料

ゾビラックス顆粒 40%用法及び用量早見表

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 ^{a)}			帯状疱疹 水痘		
*用法及び用量：20mg/kg×1日4回			*用法及び用量：20mg/kg×1日4回		
*1回最高用量：200mg			*1回最高用量：800mg		
体重 (kg)	1回量	顆粒量 (成分量)	体重 (kg)	1回量	顆粒量 (成分量)
1	0.05g	(20mg)	1	0.05g	(20mg)
2	0.10g	(40mg)	2	0.10g	(40mg)
3	0.15g	(60mg)	3	0.15g	(60mg)
4	0.20g	(80mg)	4	0.20g	(80mg)
5	0.25g	(100mg)	5	0.25g	(100mg)
6	0.30g	(120mg)	6	0.30g	(120mg)
7	0.35g	(140mg)	7	0.35g	(140mg)
8	0.40g	(160mg)	8	0.40g	(160mg)
9	0.45g	(180mg)	9	0.45g	(180mg)
10	0.50g (200mg)	減量の目安 (体重 11～20kg のみ)	10	0.50g	(200mg)
11		減量する 場合	11	0.275g	(110mg)
12			12	0.300g	(120mg)
13			13	0.325g	(130mg)
14			14	0.350g	(140mg)
15			15	0.375g	(150mg)
16			16	0.400g	(160mg)
17			17	0.425g	(170mg)
18			18	0.450g	(180mg)
19			19	0.475g	(190mg)
20以上			20	0.500g	(200mg)
			21	1.05g	(420mg)
			22	1.10g	(440mg)
			23	1.15g	(460mg)
			24	1.20g	(480mg)
			25	1.25g	(500mg)
			26	1.30g	(520mg)
			27	1.35g	(540mg)
			28	1.40g	(560mg)
			29	1.45g	(580mg)
			30	1.50g	(600mg)
			31	1.55g	(620mg)
			32	1.60g	(640mg)
			33	1.65g	(660mg)
			34	1.70g	(680mg)
			35	1.75g	(700mg)
			36	1.80g	(720mg)
			37	1.85g	(740mg)
			38	1.90g	(760mg)
			39	1.95g	(780mg)
			40以上	2.00g	(800mg)

a) 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。

性器ヘルペスの再発抑制 ^{b)}	
*用法及び用量：20mg/kg×1日4回	
*1回最高用量：200mg	
体重 (kg)	1回量 顆粒量 (成分量)
40以上	0.50g (200mg)

b) 体重40kg以上に限り投与すること。

※アシクロビルとして

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987246022047

(ゾビラックス錠200)



(01)14987246022092

(ゾビラックス顆粒40%)

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