

貯法：室温保存
有効期間：3年

承認番号	販売開始
22500AMX01027000	2001年7月

抗ウイルス化学療法剤
日本薬局方 アシクロビル顆粒
アシクロビル顆粒40%「CH」
Aciclovir Granules

処方箋医薬品注)

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

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アシクロビル塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	アシクロビル顆粒40%「CH」
有効成分	1g中 日局 アシクロビル 400mg
添加剤	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、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、含水二酸化ケイ素

3.2 製剤の性状

販売名	アシクロビル顆粒40%「CH」
色調・剤形	白色～微黄白色の顆粒剤

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意**〈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。

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意**〈效能共通〉**

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ニ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]

クレアチニクリアランス (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。

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]

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

骨髓小核試験において、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回投与した骨髓小核試験では、小核出現頻度に用量相関性の有意な増加が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

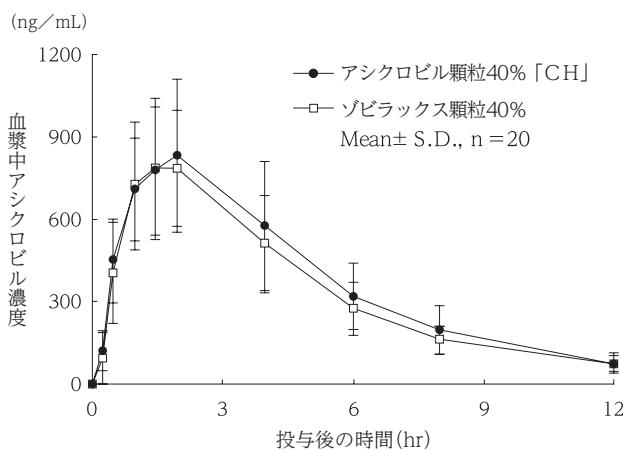
健康成人にアシクロビル200mg及び800mgを単回経口投与した場合、投与約1.3時間後にそれぞれ最高血漿中濃度0.63μg/mL及び0.94μg/mLに達し、血漿中濃度半減期は約2.5時間であった^{6)、7)}。

16.1.2 反復投与

健康成人にアシクロビル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0.77～0.85μg/mL、平均トラフ濃度は0.41～0.45μg/mLであった⁸⁾。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2.02～2.31μg/mL、平均トラフ濃度は1.18～1.36μg/mLであった⁷⁾。

16.1.3 生物学的同等性試験

アシクロビル顆粒40%「CH」とゾビラックス顆粒40%を、クロスオーバー法によりそれぞれ1g（アシクロビルとして400mg）健康成人男子に空腹時単回経口投与して血漿中アシクロビル濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁹⁾。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
アシクロビル顆粒 40% 「CH」	4485.70 ±1478.97	895.20 ±244.93	1.70 ±0.72	2.98 ±0.62
ゾビラックス顆粒 40%	4088.57 ±1098.87	871.56 ±231.37	1.58 ±0.47	3.20 ±1.01

(Mean ±S.D., n=20)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

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¹⁰⁾。

16.3.2 水疱中アシクロビル濃度

アシクロビル200mgの1日4時間毎反復経口投与時、水疱中アシクロビル濃度は血漿中濃度と同程度であった¹¹⁾（外国人データ）。

16.3.3 膀胱分泌物中アシクロビル濃度

性器ヘルペス患者へのアシクロビル200mgの1日5回10日間経口投与時、膀胱分泌物中への移行（投与終了0.5～1時間後：約0.43μg/g）が認められた¹²⁾（外国人データ）。

16.3.4 乳汁中アシクロビル濃度

ヒトにアシクロビル200mgを1日5回経口投与した時の乳汁中アシクロビル濃度は血漿中濃度の0.6～4.1倍であり、最高約1.31μg/mL（200mg投与3時間後）であった¹³⁾（外国人データ）。 [9.6 参照]

16.5 排泄

健康成人にアシクロビル200mg及び800mgを単回経口投与した場合、48時間以内にそれぞれ投与量の25.0%及び12.0%が未変化体として尿中に排泄された^{6)、7)}。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ルグアニンの未変化体に対する割合は、約7.5%であった⁶⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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¹¹⁾（外国人データ）。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。 [7.2、9.2.1 参照]

重症腎機能障害患者へのアシクロビル2.5mg/kg 1時間点滴静注時、6時間の血液透析により血漿中濃度は約60%減少した¹⁴⁾（外国人データ）。 [13.2 参照]

16.6.2 小児等

小児患者にアシクロビル200mgを単回経口投与した場合、6歳以上では体内薬物動態は成人とはほぼ同等であった¹⁵⁾。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¹⁶⁾（外国人データ）。小児骨髄移植患者において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の一部の患者では2.25μg/mL以上の血清中濃度を示した¹⁷⁾。

16.7 薬物相互作用

In vitroにおいて、アシクロビルは、OAT1、OAT2、MATE1及びMATE2-Kの基質であった¹⁸⁾⁻²¹⁾。 [10. 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈単純疱疹〉

17.1.1 国内臨床試験

成人を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験²²⁾においてアシクロビルの有用性が認められた。

〈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〉

17.1.2 国内臨床試験

(1) 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²³⁾では、単純ヘルペスウイルス感染症の発症率は、アシクロビル投与群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。
(2) 小児における投与量は、1回200mg、1日3～5回であった¹⁷⁾。

〈帯状疱疹〉

17.1.3 国内臨床試験

成人を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験²⁴⁾においてアシクロビルの有用性が認められ、アシクロビル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。

〈水痘〉

17.1.4 国内臨床試験

第II相及び既存療法を対照とした第III相試験²⁵⁾等において、1ヵ月～12歳7ヵ月の水痘患者に対する有効率は、90.8% (69/76例) であり、既存療法に対する本剤の有用性が認められた。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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²⁶⁾⁻³¹⁾。

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^{30)、31)}。

18.2 抗ウイルス作用

18.2.1 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0.01～1.25 μg/mL及び0.01～3.20 μg/mLであった^{32)、33)}。また、モルモットの膣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³⁴⁾。

18.2.2 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0.17～7.76 μg/mLであった^{26)、35)、36)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的の名称：アシクロビル (Aciclovir)

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

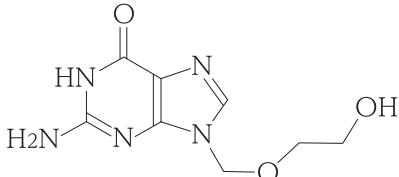
分子式：C₈H₁₁N₅O₃

分子量：225.20

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。

構造式：



22. 包装

100g [瓶、バラ]

23. 主要文献

- 1)Stahlmann R, et al. : Infection. 1987; 15: 261-262
- 2)Laskin OL, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1982; 21: 804-807
- 3)De Bony F, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46: 458-463
- 4)Bullingham RES, et al. : Clin Pharmacokinet. 1998; 34: 429-455
- 5)Maeda Y, et al. : Biol Pharm Bull. 1996; 19: 1591-1595
- 6)笹 征史ほか：臨床薬理. 1987; 18: 523-536
- 7)笹 征史ほか：臨床医薬. 1990; 6: 427-439
- 8)第十八改正日本薬局方解説書. 2021: C63-68
- 9)社内資料：生物学的同等性試験
- 10)Perry CM, et al. : Drugs. 1996; 52: 754-772
- 11)de Miranda P, et al. : J Antimicrob Chemother. 1983; 12 (suppl. B) : 29-37
- 12)Van Dyke RB, et al. : Am J Med. 1982; 73 (1A) : 172-175
- 13)Lau RJ, et al. : Obstet Gynecol. 1987; 69: 468-471
- 14)Laskin OL, et al. : Am J Med. 1982; 73 (1A) : 197-201
- 15)南谷幹夫ほか：小児科臨床. 1987; 40: 3153-3162
- 16)Sullender WM, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1987; 31: 1722-1726
- 17)矢部みはるほか：臨床とウイルス. 1987; 15: 397-401
- 18)Cheng Y, et al. : Drug Metab Dispos. 2012; 40: 617-624
- 19)Takeda M, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2002; 300: 918-924
- 20)Nies AT, et al. : Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012; 8: 1565-1577
- 21)Tanihara Y, et al. : Biochem Pharmacol. 2007; 74: 359-371
- 22)新村眞人ほか：臨床とウイルス. 1988; 16: 73-84
- 23)正岡 徹ほか：臨床とウイルス. 1987; 15: 255-264
- 24)新村眞人ほか：臨床とウイルス. 1990; 18: 464-473
- 25)西村昂三ほか：小児科臨床. 1993; 46: 409-424
- 26)Biron KK, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1980; 18: 443-447
- 27)Biron KK, et al. : Herpesvirus NY, NY : Alan R Liss, Inc. 1984: 677-685
- 28)Furman PA, et al. : J Virol. 1979; 32: 72-77
- 29)Furman PA, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1981; 20: 518-524
- 30)St Clair MH, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1980; 18: 741-745
- 31)Miller WH, et al. : J Biol Chem. 1980; 255: 7204-7207
- 32)Al-Hasani AM, et al. : J Antimicrob Chemother. 1986; 18 (Suppl. B) : 113-119
- 33)McLaren C, et al. : Am J Med. 1982; 73 (1A) : 376-379
- 34)Kern ER, et al. : Am J Med. 1982; 73 (1A) : 100-108
- 35)武藤茂生ほか：小児科臨床. 1983; 36: 2785-2790
- 36)Machida H : Antimicrob Agents Chemother. 1986; 29: 524-526

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本ジェネリック株式会社 お客様相談室
〒100-6739 東京都千代田区丸の内一丁目9番1号
TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

長生堂製薬株式会社
徳島市国府町府中 92 番地

26.2 販売元

日本ジェネリック株式会社
東京都千代田区丸の内一丁目 9 番 1 号