

抗ウイルス化学療法剤
クロベート[®]錠200・クロベート[®]錠400
 (一般名：アシクロビル)
「小児適応症の追加」および
「使用上の注意」改訂のお知らせ

製造販売元
株式会社 ポーラファルマ
 東京都品川区西五反田 8-9-5

謹啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。
 平素は格別なるご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。
 この度、弊社上記商品につきまして「小児適応症」が追加承認されました。併せて「使用上の注意」を改訂致しましたので、ご案内申し上げます。つきましては、今後は下記内容に充分ご留意頂きますよう、よろしくお願い申し上げます。
 今後とも、御愛顧、御指導を賜りますよう、何卒、よろしくお願い申し上げます。

謹白

記

1. 改訂内容 (新旧比較)

項目	改訂後	改訂前	備考
効能・効果	<p>【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</p> <p>【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</p> <p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 (1) 小児の性器ヘルペスの再発抑制においては、体重40kg以上に限り投与すること。 (2) 成人における性器ヘルペスの再発抑制に対する適応はない。</p>	<p>単純疱疹 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 帯状疱疹</p>	<p>小児に対する効能追加による変更および記載整備</p>
用法・用量	<p>【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。</p> <p>【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。</p>	<p>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。 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： 通常、成人には1回アシクロビルとして200mg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。</p>	<p>小児に対する効能追加による変更および記載整備</p>

項目	改訂後	改訂前	備考
用法・用量	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>〈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ため、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） 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。〔1. 慎重投与〕、〔2. 重要な基本的注意〕、〔5. 高齢者への投与〕及び〔8. 過量投与〕の項参照。〔「附表」省略〕</p>	<p>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ため、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）〔1. 慎重投与〕、〔2. 重要な基本的注意〕、〔5. 高齢者への投与〕及び〔8. 過量投与〕の項参照。〔「附表」省略〕</p>	小児に対する効能追加による変更および記載整備
使用上の注意	<p>1. 慎重投与 省略 2. 重要な基本的注意 (1) 省略 (2) 単純疱疹の治療においては本剤を 5 日間使用し、また、帯状疱疹の治療においては 7 日間使用し、改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、他の治療に切り替えること。ただし、初発型性器ヘルペスは重症化する場合があるため、本剤を 10 日間まで使用可能とする。 (3) 省略 (4) 本剤による性器ヘルペスの再発抑制療法は、性器ヘルペスの発症を繰り返す患者（免疫正常患者においては、おおむね年 6 回以上の頻度で再発するもの）に対して行うこと。また、本剤を 1 年間投与後、投与継続の必要性について検討することが推奨される。 (5) 本剤は、主として腎臓から排出されるため、（以下本文省略） (6) 本文省略 3. 相互作用 省略 4. 副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 (1) 重大な副作用 ①～④ 省略 ⑤ 中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群） ⑥～⑨ 省略 (2) その他の副作用 省略 5. ～10. 省略</p>	<p>1. 慎重投与 省略 2. 重要な基本的注意 (1) 省略 (2) 単純疱疹の治療においては本剤を 5 日間使用し、また、帯状疱疹の治療においては 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。 (3) 省略 (4) 本剤は、主として腎臓から排出されるため、（以下本文省略） (5) 本文省略 3. 相互作用 省略 4. 副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 (1) 重大な副作用 ①～④ 省略 ⑤ 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群） ⑥～⑨ 省略 (2) その他の副作用 省略 5. ～10. 省略</p>	

— 部：追記、改訂箇所

2. 改訂理由

小児適応症の追加

アシクロビル製剤について小児適応症（性器ヘルペスの再発抑制を含む）が追加承認されました。

【効能・効果】【用法・要領】について、それぞれ〔成人〕〔小児〕の項を設け、〔成人〕と〔小児〕について明確に分けました。

また、小児適応症追加に伴い、【使用上の注意】について『性器ヘルペス』に関する記述を設けると共に、記載されていた小児についての記載を整理いたしました。

日本薬局方収載に伴う記載内容の整備

日本薬局方収載に伴い、【組成・性状】【有効成分に関する理化学的知見】の記載内容を日本薬局方の記載内容に統一しました。

記載内容の整備



【副作用】において、用語の統一等の記載整備を行いました。

3. 改訂後の【使用上の注意全文】

【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】

販売名	クロバート錠200	クロバート錠400
成分・含量 (1錠中)	日本薬局方 アシクロビル 200mg	日本薬局方 アシクロビル 400mg
添加物	クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ポビドン	ステアリン酸マグネシウム、セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ポビドン
色調・剤形	白色・割線入りの素錠	
外形(mm)		
重量(mg)	260	500
識別コード (包装コード)	KY14 KY・CLO-2	KY15 KY・CLO-4

※※【効能・効果】

【成人】

単純疱疹

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制

帯状疱疹

【小児】

単純疱疹

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制

帯状疱疹

性器ヘルペスの再発抑制

※※ (効能・効果に関連する使用上の注意)

- (1)小児の性器ヘルペスの再発抑制においては、体重40kg以上に限り投与すること。
- (2)成人における性器ヘルペスの再発抑制に対する適応はない。

※※【用法・用量】

【成人】

単純疱疹：

通常、成人には1回アシクロビルとして200mgを1日5回経口投与する。

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制：

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

帯状疱疹：

通常、成人には1回アシクロビルとして800mgを1日5回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

【小児】

単純疱疹：

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

造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制：

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

帯状疱疹：

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

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)¹⁾。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。[「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「5. 高齢者への投与」及び「8. 過量投与」の項参照]

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

注) 外国人における成績である。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)腎障害のある患者〔(用法・用量に関連する使用上の注意)及び「2. 重要な基本的注意」の項参照〕
- (2)肝障害のある患者〔肝障害が増悪するおそれがある。〕
- (3)高齢者〔(用法・用量に関連する使用上の注意)、「2. 重要な基本的注意」及び「5. 高齢者への投与」の項参照〕
- (4)小児〔「7. 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、また、帯状疱疹の治療においては本剤を7日間使用し、改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、他の治療に切り替えること。ただし、初発型性器ヘルペスは重症化する場合があるため、本剤を10日間まで使用可能とする。

- (3)本剤は、主として免疫機能の低下を伴わない患者に適応される。悪性腫瘍、自己免疫疾患などの免疫機能の低下した患者には、アシクロビル注射剤の点滴静脈内投与等を考慮すること。

※※(4)本剤による性器ヘルペスの再発抑制療法は、性器ヘルペスの発症を繰り返す患者(免疫正常患者においては、おおむね年6回以上の頻度で再発する者)に対して行うこと。また、本剤を1年間投与後、投与継続の必要性について検討することが推奨される。

- (5)本剤は、主として腎臓から排泄されるため、腎障害のある患者又は腎機能が低下している患者、高齢者においては、本剤の投与間隔を調節すること(〔用法・用量に関連する使用上の注意〕及び「8. 過量投与」の項参照)。また、これら患者においては、精神神経系の副作用が発現する危険性が高いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること(「4. 副作用」の項参照)。なお、一般にこれら精神神経系の副作用は本剤の投与中止により回復する。

- (6)腎障害のある患者又は腎機能が低下している患者、高齢者等の脱水症状をおこしやすいと考えられる患者では、本剤の投与中は適切な水分補給を行うこと(「5. 高齢者への投与」の項参照)。

3. 相互作用

併用注意[併用に注意すること]

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド	本剤の排泄が抑制され、本剤の平均血漿中半減期が18%延長し、平均血漿中濃度曲線下面積が40%増加するとの報告がある。 ¹⁾	プロベネシドは尿細管分泌を阻害するため、本剤の腎排泄が抑制されると考えられている。

シメチジン	アシクロビルの排泄が抑制され、アシクロビルの平均血漿中濃度曲線下面積が27%増加するとの報告がある。(バラシクロビル塩酸塩でのデータ) ¹³⁾	シメチジンは尿細管分泌を阻害するため、アシクロビルの腎排泄が抑制されるとの報告がある。
ミコフェノール酸モフェチル	本剤およ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。 ¹⁴⁾	本剤とミコフェノール酸モフェチル代謝物が尿細管分泌で競合すると考えられる。
テオフィリン	本剤との併用によりテオフィリンの中毒症状があらわれることがある。	機序は不明であるが、本剤がテオフィリンの代謝を阻害するためテオフィリンの血中濃度が上昇すると考えられている。

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

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

次のような症状がまれにあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- ①アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、血管浮腫等)
- 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
- ③急性腎不全
- ④精神神経症状：意識障害(昏睡)、せん妄、妄想、幻覚、錯乱、痙攣、てんかん発作、麻痺等がみられることがある。

※※⑤中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)

- ⑥呼吸抑制、無呼吸
- ⑦間質性肺炎
- ⑧肝炎、肝機能障害、黄疸
- ⑨急性膀胱炎

(2) その他の副作用(頻度不明)

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、減量または投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

器官等	症状等
過敏症 ¹⁵⁾	発熱、発疹、水疱、紅斑、蕁麻疹、痒痒、固定薬疹、光線過敏症
血液	貧血、顆粒球減少、白血球增多、好酸球增多、リンパ球增多、血小板增多、出血、紫斑、血小板減少、好塩基球增多、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)
腎臓	BUN上昇、血清クレアチニン値上昇、血尿、尿円柱、蛋白尿、膿尿、乏尿、結晶尿
消化器	下痢、軟便、嘔気、嘔吐、腹痛、胃痛、心窩部痛、胃不快感、消化不良、食欲不振、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、攣縮、しびれ感、眼振等
循環器	動悸、頻脈、不整脈、胸痛、血圧上昇、血圧低下
筋骨格	関節痛、筋肉痛
泌尿器	排尿困難、尿閉
全身症状	頭痛、悪寒、発熱、全身倦怠感、失神、蒼白、ほてり、浮腫、脱力感、筋力低下
その他	血清トリグリセライド値上昇、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)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)及び「2. 重要な基本的注意」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/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と報告されている。]¹⁾
- (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。]

7. 小児等への投与

低出生体重児およ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

- (1)徴候、症状：アシクロビルを数日間経口過量投与された際には、胃腸管症状(嘔気、嘔吐等)及び精神神経系症状(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、精神神経系症状(錯乱、幻覚、興奮、てんかん発作、昏睡等)が認められている。
- (2)処置：患者の状態を注意深く観察すること。血液透析により、アシクロビルを血中より効率的に除去することができるので、過量投与により症状が発現した場合は、処置の一つとして血液透析を考慮すること。

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、さらには穿孔を起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、180mg/kg以上)で染色体異常の誘発性を疑わせる所見が得られている。
[Ames試験、マウス優性致死試験等では陰性であったが、マウスに180、360、720mg/kgを腹腔内1回投与した骨髄小核試験では、小核出現頻度に用量相関性の有意な増加が認められた。]

【薬物動態】省略

※※【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アシクロビル(Aciclovir)

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

分子式：C₈H₁₁N₅O₃

分子量：225.20

性状：本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。本品は水に溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。本品は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：

