― 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。

必ずお読み下さい。―

平成２２年６月１８日

抗ウイルス化学療法剤

アシクロビル注２５０mg「科薬」

（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	単純ヘルペスウイルス及び水痘・帯状疱疹ウイルスに起因する下記感染症 免疫機能の低下した患者（悪性腫瘍・自己免疫疾患など）に発症した単純疱疹・水痘・帯状疱疹 脳炎・髄膜炎 新生児単純ヘルペスウイルス感染症	単純ヘルペスウイルス及び水痘・帯状疱疹ウイルスに起因する下記感染症 免疫機能の低下した患者（悪性腫瘍・自己免疫疾患など）に発症した単純疱疹・水痘・帯状疱疹 脳炎・髄膜炎	新生児に対する効能追加による変更
用法・用量	単純ヘルペスウイルス及び水痘・帯状疱疹ウイルスに起因する下記感染症： 免疫機能の低下した患者（悪性腫瘍・自己免疫疾患など）に発症した単純疱疹・水痘・帯状疱疹 脳炎・髄膜炎 **[成人]** 通常、成人にはアシクロビルとして 1 回体重 1kg 当たり 5mg を 1 日 3 回、8 時間毎に 1 時間以上かけて、7 日間点滴静注する。 なお、脳炎・髄膜炎においては、必要に応じて投与期間の延長もしくは増量ができる。ただし、上限は 1 回体重 1kg 当たり 10mg までとする。 **[小児]** 通常、小児にはアシクロビルとして 1 回体重 1kg 当たり 5mg を 1 日 3 回、8 時間毎に 1 時間以上かけて、7 日間点滴静注する。 なお、必要に応じて増量できるが、上限は 1 回体重 1kg 当たり 20mg までとする。 さらに、脳炎・髄膜炎においては、投与期間の延長もできる。 新生児単純ヘルペスウイルス感染症： 通常、新生児にはアシクロビルとして 1 回体重 1kg 当たり 10mg を 1 日 3 回、8 時間毎に 1 時間以上かけて、10 日間点滴静注する。 なお、必要に応じて投与期間の延長もしくは増量ができる。ただし、上限は 1 回体重 1kg 当たり 20mg までとする。	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 までとする。	小児用量の変更 および 新生児に対する効能追加による変更

＿＿部：追記、改訂箇所

（前ページ続き）

項目	改　訂　後	改　訂　前	備考
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)〜(3) 省略 **(4) 小児　削除** **2. 重要な基本的注意**　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** 次のような症状が現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の適切な処置をおこなうこと。 『附表』(改訂後の【使用上の注意】全文を参照) **5. 高齢者への投与**　省略 **6. 妊婦、産婦、授乳不への投与**　省略 （「**小児への投与**」の項　**削除**） **7. 過量投与**　　省略 **8. 適用上の注意**　省略 **9. その他の注意**　省略	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1)〜(3) 省略 (4) 小児 [「7. 小児への投与」の項参照] **2. 重要な基本的注意**　省略 **3. 相互作用**　省略 **4. 副作用** **(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** 次のような症状が現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の適切な処置をおこなうこと。 『附表』(詳細省略) **5. 高齢者への投与**　省略 **6. 妊婦、産婦、授乳不への投与**　省略 **7. 小児への投与**　省略 **8. 過量投与**　　省略 **9. 適用上の注意**　省略 **10. その他の注意**　省略	

＿＿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	アシクロビル注250mg「科薬」
成分・含量 （１バイアル中）	日本薬局方 アシクロビル 250mg
添加物	水酸化ナトリウム　適量
性状	白色～微黄白色の粉末又は塊
pH注）	10.7～11.7
浸透圧比注）	0.6～0.7

注）日局　注射用水10mLに１バイアル溶解

※※【効能・効果】

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

※※【用法・用量】

単純ヘルペスウイルス及び水痘・帯状疱疹ウイルスに起因する下記感染症：
　免疫機能の低下した患者（悪性腫瘍・自己免疫疾患など）に発症した単純疱疹・水痘・帯状疱疹
　脳炎・髄膜炎
[成人]
　通常、成人にはアシクロビルとして１回体重１kg当たり５mgを１日３回、８時間毎に１時間以上かけて、７日間点滴静注する。
　なお、脳炎・髄膜炎においては、必要に応じて投与期間の延長もしくは増量ができる。ただし、上限は１回体重１kg当たり10mgまでとする。
[小児]
　通常、小児にはアシクロビルとして１回体重１kg当たり５mgを１日３回、８時間毎に１時間以上かけて、７日間点滴静注する。
　なお、必要に応じて増量できるが、上限は１回体重１kg当たり20mgまでとする。
　さらに、脳炎・髄膜炎においては、投与期間の延長もできる。
新生児単純ヘルペスウイルス感染症：
　通常、新生児にはアシクロビルとして１回体重１kg当たり10mgを１日３回、８時間毎に１時間以上かけて、10日間点滴静注する。
　なお、必要に応じて投与期間の延長もしくは増量ができる。ただし、上限は１回体重１kg当たり20mgまでとする。

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

〈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か又は減量するなど注意すること。なお、本剤の投与間隔及び減量の標準的な目安は下表のとおりである（参考）注）［「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」及び「過量投与」の項参照］。

クレアチニンクリアランス（mL/min/1.73m²）	標準1回投与量に対応する百分率（%）	投与間隔（時間）
＞50	100	8
25～50	100	12
10～25	100	24
0～10	50	24

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「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〉、「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照］

２．重要な基本的注意
(1) 点滴静注によってのみ投与すること。
(2) 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。
(3) 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、本剤の投与間隔又は投与量を調節すること（〈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）。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（「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。
(4) 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）。

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注）。	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の報告がある。
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）注）	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。
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ことが考えられる。

注）特に腎機能低下の可能性がある患者（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 **急性膵炎**

(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。

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

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、投与間隔又は投与量を調節し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉及び「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/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[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. 過量投与

徴候、症状：本剤の過量投与の場合は、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。

8. 適用上の注意

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

(2) **調製方法**：溶液の調製後は速やかに使用し、使用残りの溶液は廃棄すること。なお、補液で希釈する際、補液によっては白濁あるいは結晶が析出する場合があるのでそのような場合には使用しないこと。希釈溶液を含め、調製溶液の冷却は結晶の析出をまねきやすいので冷却しないこと。

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

9. その他の注意

(1) 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。]

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

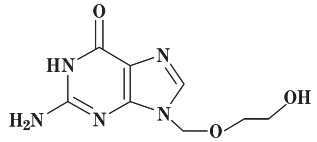
※※【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アシクロビル（Aciclovir）

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

分子式：$C_8H_{11}N_5O_3$

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：