

## ◎ゾピラックス点滴静注用 [注]

【重要度】★★★ 【一般製剤名】アシクロビル (ACV) (U) Acyclovir 【分類】抗ウイルス薬

【単位】◎250mg/V

【常用量】1回5mg/kgを8hr毎に点滴静注。脳炎・髄膜炎では10mg/kgまで増量できる (1) 性器ヘルペスには1回5mg/kgを8時間おきで5日間、口唇ヘルペスには1回5~10mg/kgを8時間おきで7~10日間、帯状疱疹・単純ヘルペス脳炎には1回10mg/kgを8時間おきでそれぞれ7、10日間 (U)

■肥満患者には理想体重もしくは補正体重 (理想体重より超過分の40%を足す) で計算 (5)

【用法】■1日3回点滴静注 (最低1時間以上かかせる) を7日間

■溶解度が低いので100mL以上の輸液で溶解する (ただし、英国では50mL、米国では35mLで溶解することとなっている)

【透析患者への投与方法】週3回HD後に3.5mg/kg (5)

【その他の報告】2.5mg/kgを24hr毎 (1,U) 2.5~5mg/kgを24hr毎 [HD日はHD後] (17)

腎不全患者では腎外CLが50%低下する Lam YW, et al: Clin Pharmacokinet 32: 30-57, 1997 腎外CLが55%低下する (Evans WE, ed: Applied Pharmacokinetics 3rd ed p8-1-8-49) ため、尿中未変化体排泄率から計算される投与量よりも減量する必要があると思われる (5)

透析患者に常用量を投与すると精神神経症状が起りやすい (腎と透析 42:419-423, 1997)

単純ヘルペス脳炎には24hr毎に250mg投与し、さらに透析後250mgを追加。帯状疱疹脳炎にも250mg投与 (J Infection 23: 169-74, 1991) し、さらに透析後250mgを追加。脳炎の投与量では中毒発生閾値を越えるが脳炎治療のためにはやむを得ないかもしれない。しかし症例によって5mg/kgの投与では血中濃度が高くなりすぎるため、2.5mg/kgの連日投与または5mg/kgの隔日投与を推奨する報告もある (透析会誌 31: 1025-30, 1998)

【PD】PD患者の半減期はHD患者の非HD時半減期よりも短い、HDのように透析除去が大きく望めないため隔日投与など慎重に投与 (5)

2.5~5mg/kgを24hr毎に静注 (17)

透析患者に準じて3.5mg/kgを週3回とするが、投与間隔をさらに空ける必要があるかも知れない。また、治療中はHDに切り替えることも考慮 (5)

【CRRT】2.5~7.5mg/kgを24hr毎 [経口は選択しない] (17)

【保存期CKD患者への投与方法】Ccr>50mL/min: 100%量を8hr毎, Ccr 25~50mL/min: 100%量を12hr毎, Ccr 10~25mL/min: 100%量を24hr毎, Ccr 10mL/min未満: 50%量を24hr毎 (1)

【その他の報告】Ccr>50mL/min: 5mg/kgを8~12hr毎, Ccr 10~50mL/min: 5mg/kgを12~24hr毎, Ccr<10mL/min: 2.5mg/kgを24hr毎 (3)

Ccr 50mL/min以上: 5mg/kgを8hrおき, Ccr 10~50mL/min: 5mg/kgを12~24hrおき, Ccr 10mL/min以下: 5mg/kgを24hrおき (12)

GFR>50mL/min: 5~10mg/kgを8hr毎, GFR 10~50mL/min: 5~10mg/kgを12~24hr毎, GFR 10mL/min未満: 2.5~5mg/kgを24hr毎 (17)

【特徴】ウイルス感染細胞に選択的に作用。単純ヘルペスウイルスI型及びII型、水痘・帯状疱疹に抗ウイルス活性を示す。ウイルス感染細胞中でのみ活性型となるため正常細胞への影響が少なく選択性が高い。注射薬は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・帯状疱疹に適用される (特に脳炎)。

【主な副作用・毒性】ショック, SJS, 過敏症, 発疹, 脳症・精神神経系症状 [意識障害, 不随運動, 振戦, 興奮, 不安, 言語障害, 痙攣], 腎障害, 骨髄抑制, 肝障害, 消化器症状, 関節痛, 筋肉痛, 嘔吐, 血圧低下, 白血球減少・増加, 貧血など。

【安全性に関する情報】意識障害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説明すること。特に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 (1) 腎不全患者に適切な減量を怠ると精神神経症状が現れやすい。血中濃度の上昇と中毒症状の発現、または血中濃度の下降と中毒症状の改善はバラレルではなく、症状がやや遅れる。急速な静注でAKIが発症することがある (4) 特に高用量投与時にはAKIに注意 [脱水やNSAIDs併用もリスクと思われる] (5) クレアチニンの尿細管分泌には影響しない (Gunness P, et al: J Transl Med 2010 PMID: 21192814) 腎性腎障害の症例 (Becker BN, et al: Am J Kidney Dis 1993 PMID: 8213806) 静注によるAKI (Bassioukas K, et al: J Eur Acad Dermatol Venereol 2006 PMID: 16987286)

【代謝】主要代謝物はCMMG [9-carboxymethoxymethylguanine] (Clin Pharmacokinet 8: 187-201, 1983) 腎機能正常者では14.1%が肝代謝を受けCMMGに変換されるが、代謝物の活性なし (U) CMMG濃度上昇がアシクロビル中毒に関連する可能性 (Hellden A, et al: Nephrol Dial Transplant 18:1135, 2003) 腎不全患者では腎外クリアランスが55%低下する (Lam YW, et al: Clin Pharmacokinet 32: 30-57, 1997) CMMGの抗HSV-1活性は未変化体の1/700 (1)

【排泄】尿中未変化体排泄率 75% (13) 90% (14) 40~70% (10,12) 62~91% (U) 70% (Laskin OL, et al: Antimicrob Agents Chemother 21: 393-8, 1982) 糸球体濾過と尿細管分泌される (U) 糞中には2%未満 (U) 50~90% (17) BCRPの基質である (Gunness P, et al: Can J Physiol Pharmacol 89: 675-80, 2011 PMID: 21859328)

【CL】200mL/min (10)  $3.37Ccr + 0.41mL/min/kg$  で表される (13) OAT1, OAT2, MATE1, MATE2-Kの基質 (1) 330mL/min [iv] (1) 総CLの75~80%を腎CLがしめ、総CLはCcrの約3倍であるため尿細管分泌が高い (Clin Pharmacokinet 8: 187-201, 1983) 腎CL: 220mL/min (1) 腎CL: 242mL/min, 非腎CL: 65mL/min (Gibson TP: Am J Kidney Dis 8: 7-17, 1986) 【非腎CL/総CL】23% (Laskin OL, et al: Antimicrob Agents Chemother 21: 393-8, 1982) 10% (10) 20~25% (Clin Pharmacokinet 8: 187-201, 1983) 26.9% (Gibson TP: Am J Kidney Dis 8: 7-17, 1986) 【透析患者のCL】29mL/min/1.73m<sup>2</sup> で、正常腎機能者の1/10しかない (Clin Pharmacokinet 8: 187-201, 1983)

【t1/2】2.4hr (13) 3hr (10,14) 2.5hr (U) 2.1~3.8hr (10,12)

【透析患者のt1/2】19.5hr [非透析時], 5.7hr [透析時], PD 14~18hr (U) 20hr (10,12) ESRD患者においてALDH2の遺伝的多型により半減期が変化 [\*1/\*1: 平

均 18.1hr], [\*1\*2:平均 21.9hr], [\*2\*2:平均 26.7hr] (Hara K, et al: Drug Metab Pharmacokinet 23: 306-12, 2008) PD 14.5±3hr (Stathoulopoulou F, et al: Nephron 74: 337-41, 1996)

【蛋白結合率】 15% (10,13) 9~33% (1,U) 15~30% (12) 9~22% (de Miranda P, et al: Clin Pharmacol Ther 30: 662-72,1981)

【Vd】 45L/man [iv] (1) 48 (37~57) L/m<sup>2</sup> (U) 0.7L/kg (6,10,12,14) 0.69L/kg (13) 最も移行しやすい腎には血漿濃度の 10 倍、最も移行しにくい中枢へは血漿濃度の 25~70%しか移行しない (Clin Pharmacokinet 8: 187-201,1983) 未変化体と代謝物 CMMG の脳内移行比率に腎機能障害の影響は認めない (Smith JP, et al: Antimicrob Agents Chemother 54:1146-51, 2010 PMID: 20038622) 髄液中濃度は血中濃度の 1/2 (1) 【透析患者の Vd】 透析: 41L/1.73m<sup>2</sup> (U)

【MW】 225.21

【透析性】 6 時間 HD で血漿濃度 60%低下 (U, Clin Pharmacokinet 8: 187-201,1983, Lam YW, et al: Clin Pharmacokinet 32: 30-57,1997) 【透析 CL】 81.8mL/min (8) 81.8~100mL/min (Lam YW, et al: Clin Pharmacokinet 32: 30-57,1997) 【PD】 全身クリアランスにほとんど寄与しない (U) PD での除去率 12% (1) 4.4~5.6mL/min (4) 4.4mL/min (Nephron 74: 337-41,1996) 尿素クリアランスより (6.25mL/min 程度) やや低値であるが、血清濃度と同程度に移行する (5)

【TDM のポイント】 HD 患者ではピーク濃度は 10 μg/mL 以下、HD 前のトラフ濃度を 4 μg/mL 以下を目標にする (5) 有効治療域 0.01~3.2 μg/mL (14) 本来、安全な薬物であるため腎機能正常者では TDM を実施する必要はないが、腎不全患者では精神神経系の副作用が現れやすい。有効治療濃度は単純ヘルペスで 0.31~0.9 μg/mL (1.4~4 μM) 以上、帯状ヘルペスで 0.79~1.55 μg/mL 以上 (3.5~6.9 μM ; 他に 4~8 μM の報告もある) であるが、中毒発生閾値は 2.7 μg/mL (12 μM) と極めて接近している。主代謝物の CMMG 濃度が精神神経系の中毒症発現に関連している可能性があるが、未変化体の曝露量を反映した結果かも知れない (東川竜也, 他: 医療薬学 33: 585-90, 2007) ACV および代謝物の脳脊髄液と血清の AUC 比は、腎障害の影響を受けず、消失遅延そのものが濃度上昇に影響している (Smith JP, et al: Antimicrob Agents Chemother 54:1146-51,2010) 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 (1) 新生児腎不全の HSV 感染症で CRRT 施行時に血中濃度を測定して投与量決定 (Funaki T, et al: Pediatrics 136:e270-4, 2015 PMID: 26101355) 新生児腎不全の HSV 感染症で CRRT 施行時に、組織中目標濃度を設定して置換液に添加して持続投与 (Cies JJ, et al: Pharmacotherapy 35:229-33, 2015 PMID: 25556960)

【OW 係数】 0.06 [1-オクタノール水系, pH7] (1) 【pKa】 9.35, 2.52 (1)

【相互作用】 プロベネシド [OAT1, MATE1 阻害], シメチジン [OAT1, MATE1, MATE2 阻害] の併用により本剤の排せが抑制される (1) ミコフェノール酸モフェチルとの併用で本剤およびミコフェノール酸モフェチル代謝物ともに排せが抑制される [尿細管分泌で競合] (1) 本剤との併用によりテオフィリンの代謝を阻害しテオフィリンの中毒症状が現れることがある (1)

【肥満例への投与方法】 100kg 超に 1g×3/日点滴して AKI (Hernandez JO, et al: Am J Health Syst Pharm 2009 PMID: 19574603)

実体重で計算した ACV 投与量による AKI (Seedat A, et al: BMJ Case Rep 2012 PMID: 22791803)

理想体重では過小投与になる可能性があり、補正体重 (理想体重より超過分の 40%を足す) で投与量を設定 (Turner RB, et al: Antimicrob Agents Chemother 2016 PMID: 26824940)

【主な臨床報告】

【備考】 単純疱疹・水痘では 5 日間、帯状疱疹では 7 日間使用して効果がみられなければ他の治療に切り替える。

【更新日】 20220120

---

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。