

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領（1998年9月）に準拠して作成

抗ヘルペスウイルス外用剤

ゾビラックス[®]軟膏5% Zovirax[®] Ointment5%

剤形	軟膏剤
規格・含量	1g中 アシクロビル50mgを含有
一般名	和名：アシクロビル 洋名：Aciclovir
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	承認年月日：1999年4月20日 薬価基準収載年月日：1993年11月26日 発売年月日：1994年2月4日
開発・製造・輸入・発売・ 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
担当者の連絡先・電話番号・ FAX番号	

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により、薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお、適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	8. 刺激性	6
1. 開発の経緯		1
2. 製品の特徴及び有用性		1
II. 名称に関する項目	V. 治療に関する項目	
1. 販売名	1. 効能又は効果	7
(1) 和名	2. 用法及び用量	7
(2) 洋名	3. 臨床成績	7
(3) 名称の由来	(1) 臨床効果	7
2. 一般名	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	7
(1) 和名(命名法)	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	7
(2) 洋名(命名法)	(4) 検証的試験	7
3. 構造式又は示性式	(5) 治療的使用	8
4. 分子式及び分子量		
5. 化学名(命名法)	VI. 薬効薬理に関する項目	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群	9
7. CAS登録番号	2. 薬理作用	9
	(1) 作用部位・作用機序	9
	(2) 薬効を裏付ける試験成績	9
III. 有効成分に関する項目	VII. 薬物動態に関する項目	
1. 物理化学的性質	1. 血中濃度の推移・測定法	10
(1) 外観・性状	(1) 治療上有効な血中濃度	10
(2) 溶解性	(2) 最高血中濃度到達時間	10
(3) 吸湿性	(3) 通常用量での血中濃度	10
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	10
(5) 酸塩基解離定数	2. 薬物速度論的パラメータ	10
(6) 分配係数	(1) 吸収速度定数	10
(7) その他の主な示性値	(2) バイオアベイラビリティ	10
2. 有効成分の各種条件下における安定性	(3) 消失速度定数	10
3. 有効成分の確認試験法	(4) クリアランス	10
4. 有効成分の定量法	(5) 分布容積	10
	(6) 血漿蛋白結合率	10
IV. 製剤に関する項目〈外用剤〉	3. 吸収	10
1. 剤形	4. 分布	11
(1) 投与経路	(1) 血液-脳関門通過性	11
(2) 剤形の区別、規格及び性状	(2) 胎児への移行性	11
(3) 製剤の物性	(3) 乳汁中への移行性	11
(4) 無菌の有無	(4) 髄液への移行性	11
2. 製剤の組成	(5) その他の組織への移行性	11
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5. 代謝	11
(2) 添加物	(1) 代謝部位及び代謝経路	11
3. 製剤の各種条件下における安定性	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等) の分子種	11
4. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	11
5. 製剤中の有効成分の確認試験法	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	11
6. 製剤中の有効成分の定量法		
7. 容器の材質		

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ … 11	(3) 生殖発生毒性試験 …… 18
6. 排泄 …… 11	(4) その他の特殊毒性 …… 19
(1) 排泄部位 …… 11	
(2) 排泄率 …… 11	
(3) 排泄速度 …… 11	
7. 透析等による除去率 …… 12	
(1) 腹膜透析 …… 12	
(2) 血液透析 …… 12	
(3) 直接血液灌流 …… 12	

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 …… 13
2. 禁忌内容とその理由 …… 13
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由 …… 13
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 …… 13
5. 慎重投与とその理由 …… 13
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 …… 13
7. 相互作用 …… 13
8. 副作用 …… 13
(1) 副作用の概要 …… 13
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 …… 14
(3) 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 …… 15
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 …… 16
9. 高齢者への投与 …… 16
10. 妊婦、産婦、授乳婦への投与 …… 16
11. 小児等への投与 …… 16
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 16
13. 過量投与 …… 16
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） …… 17
15. その他の注意 …… 17

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理 …… 18
2. 毒性 …… 18
(1) 単回投与毒性試験 …… 18
(2) 反復投与毒性試験 …… 18

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限 …… 20
2. 貯法・保存条件 …… 20
3. 薬剤取扱い上の注意点 …… 20
4. 承認条件 …… 20
5. 包装 …… 20
6. 同一成分・同効薬 …… 20
7. 国際誕生年月日 …… 20
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号 …… 20
9. 薬価基準収載年月日 …… 20
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容 …… 20
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 20
12. 再審査期間 …… 20
13. 長期投与の可否 …… 20
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード …… 20
15. 保険給付上の注意 …… 20

XI. 文献

1. 引用文献 …… 21
2. その他の参考資料 …… 21

XII. 参考資料

主な外国での発売状況 …… 22

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、米国およ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年にまず点滴静注剤および眼軟膏剤が承認され、ついで1988年に経口剤の200mg錠が、さらに1992年に400mg錠が承認された。ACV点滴静注剤は、免疫機能低下時の重篤な単純ヘルペスウイルス(HSV) および水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) 感染症、ヘルペス脳炎等に必須の薬剤となっており、ACV経口剤の承認により免疫機能低下を伴わない患者にも適応が広がり、外来治療にも使用可能となった。しかし、これらの上市後も病巣部に直接適応可能な局所外用剤の必要性が高く、医療現場での要求度が高かったことから、軟膏剤の開発が開始され、臨床試験の結果、単純疱疹に対して優れた臨床効果および安全性が確認されたため、1993年10月に承認された。

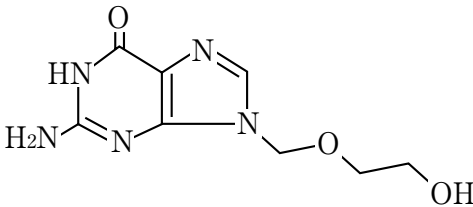
(2) 承認から再審査に至るまでの経緯

承認後6年間 (1993年10月1日～1999年9月30日) に使用成績調査4,456例を収集した。有効性評価対象症例3,614例 (判定不能：8例) において、改善率は95.2% (3,433/3,606例) であった。また、安全性評価対象症例3,816例中、副作用発現率は0.63% (24/3,816例) であった。以上の結果、2003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. 製品の特徴及び有用性

アシクロビルは、ヘルペスウイルス特異的チミジンキナーゼによるリン酸化により活性化されて、初めてウイルスのDNAポリメラーゼ阻害作用を発揮するため、正常細胞には殆んど作用しない選択性の高い抗ヘルペスウイルス剤である。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和 名	ゾビラックス® 軟膏 5%
(2) 洋 名	Zovirax® Ointment 5%
(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は带状疱疹の“Zoster” および抗ウイルス剤“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. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	C ₈ H ₁₁ N ₅ O ₃ 、225.20
5. 化学名 (命名法)	(和名) : 9-[(2-ヒドロキシエトキシ)メチル]グアニン (洋名) : 9-[(2-hydroxyethoxy) methyl]guanine (IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、 記号番号	記号番号 : BW-248U 略 号 : ACV
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（95）に極めて溶けにくい。希塩酸また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℃（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／pH1.1緩衝液	<0.001
1-オクタノール／pH7.0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

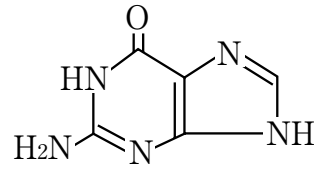
保 存 条 件	保存期間	保 存 形 態	結 果
5℃	60ヵ月	褐色ガラス瓶(密栓)	変化なし
25℃		無色透明プラスチック容器(密栓)	
37℃		褐色ガラス瓶(密栓)	
50℃		褐色ガラス瓶(密栓)	
25℃、相対湿度80%		ガラス瓶(開栓)	
50℃、相対湿度80%		ガラス瓶(開栓)	
室内散光		無色透明ガラス瓶(密栓)	

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。



グアニン

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〈外用剤〉

1. 剤形

(1)投与経路

経皮

(2)剤形の区別、規格及び性状

- 1) 剤形
軟膏剤
- 2) 規格
1g中にアシクロビル50mgを含有する。
- 3) 性状
白色の軟膏剤で、においはないか、またはわずかに特異なおいがある。

(3)製剤の物性

該当資料なし。

(4)無菌の有無

本剤は無菌製剤ではない。

2. 製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量

有効成分の含量：1g中にアシクロビル50mgを含有する。

(2)添加物

マクロゴール300、マクロゴール1500

3. 製剤の各種条件下における安定性

〈安定性試験〉

保存条件	保存形態	保存期間	結 果
50℃	ラミネート チューブ	1 箇月	分離を認める
37℃		1、2、3、6、8箇月	3 箇月目以降分離を認める
5℃		1、2、3、6箇月	変化なし
室温 (18～27℃)		0、3、6、9、12、18、 24、30、36箇月	変化なし
30℃		1、2、3、6、12、18、 24箇月	変化なし

本品はラミネートチューブ包装であるので、光および湿度に対する安定性は検討しなかった。

4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし。

5. 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

6. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

7. 容器の材質

キャップ：ポリプロピレン

チューブ：ポリエチレン、アルミニウム

8. 刺激性

ウサギの皮膚一次刺激性試験、眼粘膜刺激性試験¹⁾および光毒性試験の結果、いずれも刺激性は認められなかった。

モルモットの連続塗布試験（23～24日間）¹⁾の結果、刺激性および他の異常所見はみられず、皮膚感作性試験および皮膚光感作性試験の結果、いずれも感作性はみられなかった。

健康成人12例でのパッチテストの結果、紅斑（+）以上の症例は認められなかった²⁾。ゾビラックス軟膏5%、同基剤の皮膚刺激指数（SI）は各々12.5であり、マクロゴール軟膏のSIは12.5であった。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

単純疱疹

2. 用法及び用量

通常、適量を1日数回塗布する。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

国内延べ55施設において総計270例（有効性評価対象例259例）について実施された一般臨床、第二相試験および第三相試験の概要は次のとおりである^{3)~8)}。

疾患名	有効率(%)	有効以上
単純疱疹		85.7% (222/259)

小児37例における有効率は97.3%であった。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人男子6例を対象にアシクロビル軟膏（5%）を背部（縦5cm×横5cm）に0.1gずつそれぞれ塗布（10時間後拭き取り）する単回塗布試験、健康成人男子6例を対象にアシクロビル軟膏を背部（縦5cm×横5cm）に0.1gずつ3時間ごとに1日5回5日間塗布する連続塗布試験を行った。その結果、何らかの皮膚症状の見られた症例はなかった。臨床検査値の異常変動、その他の副作用が認められた症例もなかった⁹⁾。

9) 新村真人ほか、臨床医薬 1990; 6: 15.

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

単純疱疹患者50例を対象にアシクロビル軟膏（5%）を1日5回7日間塗布または貼付した結果、有効率83.0%（39/47例）であり、安全性については副作用および臨床検査値の異常変動の発現した症例はなかった³⁾。

3) 新村真人ほか、臨床医薬 1992; 8: 281.

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

単純疱疹患者88例を対象にアシクロビル軟膏の1%製剤と5%製剤を1日3~5回、原則として7日間塗布する、封筒法による比較試験を行った。その結果、有効率は1%群が55.3%（21/38例）、5%群が88.4%（38/43例）で5%群が有意に優る成績であった（ $p < 0.01$ 、U-testおよびFisher's exact test）。安全性においては両群に有意差は認められなかった（Fisher's exact test）ことから、至適濃度としては5%が適切であると判断された⁴⁾。

4) 新村真人ほか、臨床医薬 1992; 8: 289.

2) 比較試験

単純疱疹患者163例を対象にプラセボ（基剤）を対照とする比較試験を実施した。アシクロビル軟膏またはプラセボ軟膏を1日3~5回、7または14日間塗布した。有効率はアシクロビル群78.5%（62/79例）、プラセボ群54.5%（42/77例）であり、アシクロビル群が有意に高かった（ $p < 0.01$ 、U-testおよびFisher's exact test）。安全性においては両群に有意差は認められなかった（Fisher's exact test）⁸⁾。

8) 新村真人ほか、臨床皮膚科 1992; 46: 489.

3) 安全性試験

該当資料なし。

(5) 治療的使用

4) 患者・病態別試験

該当資料なし。

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

「I. 概要に関する項目 1. 開発の経緯 (2)承認から再審査に至るまでの経緯」の項参照。

2) 承認条件として実施予定の内容

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、ピダラビン、ファムシクロビル

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{10)~13)}

アシクロビルは、単純ヘルペス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。

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) in vitro^{14)~20)}

アシクロビルは、単純ヘルペスウイルス1型および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 μ g/mLおよび0.01~3.20 μ g/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) [μ g/mL]	ウイルス株	宿主細胞	測定法
HSV-1	0.05~0.32 (0.13)	臨床分離株	Vero	プラーク減少法
	0.07~0.30 (0.16)		HEF	マイクロタイター法
	0.02~0.09 (0.05)		Vero	プラーク減少法
	0.01~0.07 (0.02)			定量的ニュートラル・レッド摂取法
	0.08~1.25 (0.44)			プラーク減少法
	0.01~0.08 (0.03)			定量的ニュートラル・レッド摂取法
	0.02~0.70 (0.17)			定量的ニュートラル・レッド摂取法
0.07~0.12 (0.09)				
HSV-2	0.17~0.70 (0.42)	臨床分離株	Vero	プラーク減少法
	0.01~0.02 (0.02)			定量的ニュートラル・レッド摂取法
	0.24~0.63 (0.41)			プラーク減少法
	0.04~0.70 (0.23)			定量的ニュートラル・レッド摂取法
	0.10~0.68 (0.36)			プラーク減少法
	0.01~3.20 (0.46)			定量的ニュートラル・レッド摂取法
0.04~0.56 (0.17)		プラーク減少法		

2) in vivo

モルモットの背部に単純ヘルペスウイルス1型を接種し、48時間目より1日4回5日間塗布した実験では、プラセボ群に対し平均病巣スコア ($p < 0.05$) およびウイルス価 ($p < 0.05$, Student's t test) の有意な低下がみられた²¹⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(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

該当資料なし。

(3) 通常用量での血中濃度

健康成人の正常皮膚に本剤100mgを単回塗布または1日5回5日間連続塗布した場合の血漿中および尿中アシクロビル濃度は、いずれも検出限界以下(血漿中: $<0.007\mu\text{g/mL}$ 、尿中: $<0.11\mu\text{g/mL}$)であった⁹⁾。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし。

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし。

(3) 消失速度定数

該当資料なし。

(4) クリアランス

該当資料なし。

(5) 分布容積

該当資料なし。

(6) 血漿蛋白結合率^{22)、23)}

9～33%

3. 吸収

〈参考〉

免疫機能の低下したHSV患者11例に5%ACV軟膏を1日3～6回10日間塗布した場合の、投与2～10日の第2回投与後1時間目の血漿中ACV濃度および24時間尿中排泄率は以下のとおりであった(血漿中ACVは11例中9例で検出された)。

血漿中濃度	腎機能正常患者(8例)	$<0.023\mu\text{g/mL} \sim 0.27\mu\text{g/mL}$
	腎機能障害患者(1例)	最高 $0.77\mu\text{g/mL}$
尿中排泄率	腎機能正常患者および障害患者(11例)	0.02～9.4%

(外国人による成績)

4. 分 布

(1)血液-脳関門通過性

該当資料なし。

(2)胎児への移行性

該当資料なし。

(3)乳汁中への移行性

該当資料なし。

(4)髄液への移行性

該当資料なし。

(5)その他の組織への移行性

〈参考〉

その他の組織への移行性（ラット）

ラットの正常皮膚に5%³H-アシクロビル軟膏50mgを単回塗布した後8時間の尿中放射活性回収率は、0.42%で経皮吸収性は低かったが、角質層下の表皮および真皮中の推定アシクロビル濃度は57 μ g/cm³に達した²⁴⁾。

〈ラットに³H-ACV軟膏単回経皮投与8時間後における尿中排泄量、皮膚中蓄積量および皮膚表面残存量〉

	放射能 (μ gACVeq) (()内は対投与量%)	
	正 常 皮 膚	角質層除去皮膚
総尿中排泄量 (0-8hr)	10.47(0.42) \pm 8.06	1449.24(57.97) \pm 92.29
皮膚中蓄積量	35.13(1.41) \pm 8.30	88.85(3.55) \pm 17.69
皮膚表面残存量	2656.58(106.26) \pm 753.93	655.08(26.20) \pm 91.48

平均値 \pm SD

5. 代 謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし。

(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

該当資料なし。

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし。

(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

該当資料なし。

(2)排泄率

3. 吸収〈参考〉の項参照。

(3)排泄速度

該当資料なし。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし。

(2) 血液透析

該当資料なし。

(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

設定していない。

2. 禁忌内容とその理由

【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

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない。

5. 慎重投与とその理由

設定していない。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(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。
(2)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。

7. 相互作用

該当しない。

8. 副作用

(1)副作用の概要

承認時までの調査症例301例中12例（3.99％）に臨床検査値の変動を含む副作用が報告された。その主なものは刺激感4例（1.33％）、及び痒痒2例（0.66％）であった。（承認時）
使用成績調査3,816例中、24例（0.63％）に臨床検査値の変動を含む副作用が報告された。その主なものは、接触皮膚炎6例（0.16％）、紅斑性発疹4例（0.10％）、痒痒4例（0.10％）であった。（再審査終了時）
次のような症状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、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1％～1％未満	0.1％未満	頻度不明 ^{注)}
皮 膚	投与部位の刺激感、 接触皮膚炎、痒痒、 紅斑性発疹	投与部位の疼痛、 皮膚乾燥	灼熱感、皮膚 薄片剥離
過 敏 症			血管浮腫、蕁 麻疹

注) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

(2)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〈副作用発現頻度〉

	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	合計
調査施設数*	38	487	520
調査症例数	301	3816	4117
副作用発現症例数	12	24	36
副作用発現件数	12	30	42
副作用発現症例率 (%)	3.99	0.63	0.87
副作用の種類			
皮膚・皮膚付属器障害	2 (0.66)	11 (0.29)	13 (0.32)
紅斑性発疹	0	4 (0.10)	4 (0.10)
瘙痒 (症)	2 (0.66)	4 (0.10)	6 (0.15)
皮膚疾患	0	1 (0.03)	1 (0.02)
皮膚肥厚	0	2 (0.05)	2 (0.05)
皮膚乾燥	0	1 (0.03)	1 (0.02)
輝裂	0	1 (0.03)	1 (0.02)
肝臓・胆管系障害	1 (0.33)	2 (0.05)	3 (0.07)
血清ALT (GPT) 上昇	1 (0.33)	1 (0.03)	2 (0.05)
γ-GTP上昇	0	1 (0.03)	1 (0.02)
代謝・栄養障害	3 (1.00)	1 (0.03)	4 (0.10)
LDH上昇	2 (0.66)	0	2 (0.05)
高コレステロール血症	1 (0.33)	0	1 (0.02)
低コレステロール血症	0	1 (0.03)	1 (0.02)
赤血球障害	0	1 (0.03)	1 (0.02)
貧血	0	1 (0.03)	1 (0.02)
白血球・網内系障害	0	2 (0.05)	2 (0.05)
白血球減少 (症)	0	1 (0.03)	1 (0.02)
白血球増多 (症)	0	1 (0.03)	1 (0.02)
血小板・出血凝血障害	1 (0.33)	1 (0.03)	2 (0.05)
血小板血症	1 (0.33)	0	1 (0.02)
血小板減少 (症)	0	1 (0.03)	1 (0.02)
泌尿器系障害	1 (0.33)	0	1 (0.02)
蛋白尿	1 (0.33)	0	1 (0.02)
適用部位障害	4 (1.33)	10 (0.26)	14 (0.34)
接触 (性) 皮膚炎	0	6 (0.16)	6 (0.15)
投与部位刺激感	4 (1.33)	3 (0.08)	7 (0.17)
投与部位疼痛	0	1 (0.03)	1 (0.02)

※：診療科別に集計

(3) 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

		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	1412	6	10	0.42	
	女	2404	18	20	0.75	
年齢	1ヶ月～6歳	292	0	0	0.00	
	7～15歳	335	1	1	0.30	
	16～64歳	2490	21	27	0.84	
	65～74歳	487	2	2	0.41	
	75～101歳	212	0	0	0.00	
入院・外来	外来	3727	20	22	0.54	
	入院	75	4	8	5.33	
	入院・外来	14	0	0	0.00	
使用理由	単純疱疹	3773	24	30	0.64	
	その他	43	0	0	0.00	
単純疱疹の病型	カボジ水痘様発疹症	118	1	1	0.85	
	顔面・口唇ヘルペス	2811	17	23	0.60	
	性器ヘルペス	398	4	4	1.01	
	臀部ヘルペス	241	1	1	0.41	
	ヘルペス性ひょう疽	46	0	0	0.00	
	その他	181	1	1	0.55	
単純疱疹の既往歴	初感染	1211	3	4	0.25	
	再発型	2517	21	26	0.83	
	不明	45	0	0	0.00	
投与前重症度	軽症	1815	6	6	0.33	
	中等症	1890	13	18	0.69	
	重症	111	5	6	4.50	
罹病期間(日)	皮疹発現前に投与	2	0	0	0.00	
	1～3	2238	17	22	0.76	
	4～5	967	6	7	0.62	
	6～7	247	0	0	0.00	
	8～10	221	0	0	0.00	
	11～14	67	1	1	1.49	
	15～34	40	0	0	0.00	
	不明	34	0	0	0.00	
合併症	無	2717	14	15	0.52	
	有	1099	10	15	0.91	
	分類A	アトピー性皮膚炎	193	2	3	1.04
		アトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患	345	2	2	0.58
		その他	642	8	13	1.25
	分類B	腎疾患	21	0	0	0.00
肝疾患		32	2	6	6.25	
その他		1072	9	10	0.84	
体質の異常	無	3487	19	24	0.54	
	有	315	5	6	1.59	
	アレルギー体質	257	2	2	0.78	
	薬物過敏症	40	1	1	2.50	
	その他	7	0	0	0.00	
	アレルギー体質+薬物過敏症	8	2	3	25.00	
	アレルギー体質+その他	2	0	0	0.00	
薬物過敏症+その他	1	0	0	0.00		

		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(%)
併用薬剤	無	1996	10	11	0.50
	有	1820	14	19	0.77
	抗ウイルス剤	761	8	9	1.05
	ステロイド剤	256	4	5	1.56
	消炎・鎮痛剤	277	2	2	0.72
	抗生物質・化学療法剤	450	3	3	0.67
	その他	928	7	12	0.75
併用療法	無	3711	23	29	0.62
	有	105	1	1	0.95
1日平均投与回数(回)	1～2	891	5	6	0.56
	3	1743	12	17	0.69
	4	668	1	1	0.15
	5	422	6	6	1.42
	6～10	33	0	0	0.00
	不明	59	0	0	0.00
	総投与回数(回)	2～10	3757	9	9
11～20		3404	5	10	0.15
21～30		2215	5	6	0.23
31～40		1042	2	2	0.19
41～50		496	1	1	0.20
51～380		264	1	1	0.38
不明		59	1	1	1.69
使用期間(日)	1～3	3791	9	9	0.24
	4～5	3607	4	8	0.11
	6～7	2906	3	3	0.10
	8～9	2079	3	5	0.14
	10～14	967	2	2	0.21
	15～62	380	2	2	0.53
	不明	25	1	1	4.00

(4)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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には投与しない。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦への投与

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²⁵⁾。]

11. 小児等への投与

低出生体重児及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)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし。

13. 過量投与

該当資料なし。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

投与経路：眼科用として角膜、結膜に使用しないこと。

15. その他の注意

該当資料なし。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

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、抗炎症およびアジュバント関節炎に対する作用、蛋白凝固および溶血性、抗菌性、抗腫瘍活性、および免疫能に及ぼす影響について検討した²⁶⁾、²⁷⁾。一部に作用を認めたが、いずれも高用量または高濃度におけるものであり、臨床投与量において発現する可能性は極めて少ないと考えられる。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

		(LD ₅₀ , mg/kg)			
		CD-1系マウス		Wistar系ラット	
投与経路	動物	♂	♀	♂	♀
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) イヌおよびサル 1 ヶ月間静脈内投与試験
 イヌに20、40、50、100、200mg/kg/day²⁸⁾、サルに20、50、100mg/kg/dayをそれぞれ1日2回1ヶ月間静脈内投与した実験において、イヌでは40mg/kg以上、サルでは50mg/kg以上で、アシクロビルの結晶析出による用量相関性の腎障害（BUN上昇、尿量増加、腎重量増加、尿細管の病理組織学的変化）が認められた。
- 2) ラット 1 ヶ月間腹腔内投与試験
 ラットに20、80、320mg/kg/dayを1日1回1ヶ月間腹腔内投与した実験において、80mg/kg以上で1)と同様な腎障害、320mg/kgで精巣の縮小・重量減少、精子低形成が認められた。
 これらの試験では、休薬により腎および他の障害は回復した。
 最大無作用量はイヌ、サル、およびラットではいずれも20mg/kg/dayと推定された。
- 3) ラット 6 ヶ月間腹腔内投与
 ラットに5、20、80mg/kg/dayを1日1回6ヶ月間腹腔投与した実験において、20mg/kg以上で、アシクロビルの結晶析出による用量相関性の腎障害（BUN上昇、尿量増加、腎重量増加、尿細管の病理組織学的変化）、および精巣の縮小が認められ、80mg/kgで精巣重量の減少、および精子低形成が認められた。5 mg/kgでは異常は認められなかった。
 本試験では、休薬により腎障害は回復しなかった。
 最大無作用量は5 mg/kg/dayと推定された。

(3) 生殖発生毒性試験

- 1) ラットの妊娠前・妊娠初期に12.5、25、50mg/kg/dayを1日2回皮下投与した実験では、50mg/kg群の着床後胚および胎児死亡が軽度増加した以外には異常所見はみられず、器官形成期および周産期・授乳期に投与した実験においても、特記すべき異常所見はみられなかった。ウサギの器官形成期に12.5、25、50mg/kg/dayを1日2回静脈内投与した実験では、特記すべき異常所見はみられなかった。
- 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/day以上）を皮下投与した実験では、胎

児に頭部および尾の異常が認められた²⁵⁾。

(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²⁹⁾ 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³⁰⁾

マウスおよびラットに50、150、450mg/kg/day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、または50%赤血球懸濁液0.1mL添加で溶血が認められている。

4) 抗原性

ウサギ、モルモットおよびラットにおいて、アシクロビルおよびその主代謝物(CMMG)は抗原性を示さなかった。

5) 局所刺激性

ウサギの皮膚一次刺激性試験、眼粘膜刺激性試験¹⁾および光毒性試験の結果、いずれも刺激性は認められなかった。

モルモットの連続塗布試験(23～24日間)¹⁾の結果、刺激性および他の異常所見はみられず、皮膚感作性試験および皮膚光感作性試験の結果、いずれも感作性はみられなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	3年（包装に使用期限を表示）
2. 貯法・保存条件	室温保存（30℃以下）
3. 薬剤取扱い上の注意点	該当しない。
4. 承認条件	該当しない。
5. 包装	チューブ入り5g×1、5g×10
6. 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%、ゾビラックス錠200、ゾビラックス錠400、ゾビラックス顆粒40%、ゾビラックスクリーム5% 同効薬：ビダラビン、バラシクロビル塩酸塩
7. 国際誕生年月日	1981年6月10日
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	1993年10月1日 [(05AM輸) 第0326号] 1999年4月20日 [21100AMZ00437000]（製造承認取得）
9. 薬価基準収載年月日	1993年11月26日
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない。
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	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：2003年3月26日]
12. 再審査期間	6年間 [調査期間：1993年10月1日～1999年9月30日（終了）]
13. 長期投与の可否	本剤は厚生労働省告示第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。
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	6250701M1027
15. 保険給付上の注意	

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Tucker Jr WE, et al. *Fundam Appl Toxicol* 1983; **3**: 569.
- 2) 新村真人ほか. *臨床医薬* 1990; **6**: 9.
- 3) 新村真人ほか. *臨床医薬* 1992; **8**: 281.
- 4) 新村真人ほか. *臨床医薬* 1992; **8**: 289.
- 5) 尾崎隆男ほか. *臨床とウイルス* 1992; **20**: 169.
- 6) 早川謙一. *新薬と臨床* 1992; **41**: 483.
- 7) 塩野正博ほか. *医学と薬学* 1992; **27**: 465.
- 8) 新村真人ほか. *臨床皮膚科* 1992; **46**: 489.
- 9) 新村真人ほか. *臨床医薬* 1990; **6**: 15.
- 10) St. Clair MH, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; **18**: 741.
- 11) Furman PA, et al. *J Virol* 1979; **32**: 72.
- 12) Furman PA, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; **20**: 518.
- 13) Miller WH, et al. *J Biol Chem* 1980; **255**: 7204.
- 14) Hasegawa T, et al. *J Med Virol* 2001; **63**: 57.
- 15) 西田輝夫ほか. *日本眼科紀要* 1983; **34**: 1173.
- 16) Al-Hasani AM, et al. *J Antimicrob Chemother* 1986; **18**(Suppl B): 113.
- 17) Crumpacker CS, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; **15**: 642.
- 18) McLaren C, et al. *Am J Med* 1982; **73**(1A): 376.
- 19) 菅生元康ほか. *臨床医薬* 2002; **18**: 1177.
- 20) Leahy BJ, et al. *J Virol Methods* 1994; **48**: 93.
- 21) Park NH, et al. *Arch Dermatol* 1980; **116**: 672.
- 22) Perry CM, et al. *Drugs* 1996; **52**: 754.
- 23) de Miranda P, et al. *J Antimicrob Chemother* 1983; **12**(Suppl. B): 29.
- 24) Yamashita F, et al. *Int J Pharm* 1993; **89**: 199.
- 25) Stahlmann R, et al. *Infection* 1987; **15**: 261.
- 26) Steele RW, et al. *Infect Immun* 1980; **28**: 957.
- 27) Parker LM, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; **21**, 146.
- 28) Tucker Jr WE, et al. *Fundam Appl Toxicol* 1983; **3**: 573.
- 29) Clive D, et al. *Fundam Appl Toxicol* 1983; **3**: 587.
- 30) Tucker Jr WE, et al. *Fundam Appl Toxicol* 1983; **3**: 579.

2. その他の参考資料

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

Zovirax® Cream

(グラクソ・スミスクライン社、英国、1983年発売)

Zovirax® Ointment

(グラクソ・スミスクライン社、米国、1982年発売)

Zovirax® Cream

(グラクソ・スミスクライン社、ドイツ、1985年発売)

他



[資料請求・問い合わせ先]

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSKビル

TEL : 0120-561-007 (9:00~18:00 / 土日祝日および当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>