

# 医薬品インタビューフォーム

ヘルペス性角膜炎化学療法剤

## ゾビラックス<sup>®</sup>眼軟膏3%

Zovirax<sup>®</sup> Ophthalmic ointment 3%  
アシクロビル眼軟膏

|                            |  |
|----------------------------|--|
| 剤 形                        | 眼軟膏剤   |
| 規 格 ・ 含 量                  | 1g中 アシクロビル30mgを含有  |
| 一 般 名                      | 和名：アシクロビル<br>洋名：Aciclovir                                    |
| 製造・輸入承認年月日<br>薬価基準収載・発売年月日 | 承認年月日：2007年1月23日<br>薬価基準収載年月日：2007年6月15日<br>発売年月日：1985年10月2日 |
| 開発・製造・輸入・発売・<br>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・<br>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          | 7. 容器の材質                   | 5  |
| 1. 開発の経緯             | 8. 刺激性                     | 5  |
| 2. 製品の特徴及び有用性        |                            |    |
| 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                  | 6  |
| (1) 和名               | 2. 用法及び用量                  | 6  |
| (2) 洋名               | 3. 臨床成績                    | 6  |
| (3) 名称の由来            | (1) 臨床効果                   | 6  |
| 2. 一般名               | (2) 臨床薬理試験：忍容性試験           | 6  |
| (1) 和名(命名法)          | (3) 探索的試験：用量反応探索試験         | 6  |
| (2) 洋名(命名法)          | (4) 検証的試験                  | 6  |
| 3. 構造式又は示性式          | (5) 治療的使用                  | 7  |
| 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       | 8  |
| 7. CAS登録番号           | 2. 薬理作用                    | 8  |
| III. 有効成分に関する項目      | (1) 作用部位・作用機序              | 8  |
| 1. 有効成分の規制区分         | (2) 薬効を裏付ける試験成績            | 8  |
| 2. 物理化学的性質           |                            |    |
| (1) 外観・性状            | VII. 薬物動態に関する項目            |    |
| (2) 溶解性              | 1. 血中濃度の推移・測定法             | 9  |
| (3) 吸湿性              | (1) 治療上有効な血中濃度             | 9  |
| (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点   | (2) 最高血中濃度到達時間             | 9  |
| (5) 酸塩基解離定数          | (3) 通常用量での血中濃度             | 9  |
| (6) 分配係数             | (4) 中毒症状を発現する血中濃度          | 9  |
| (7) その他の主な示性値        | 2. 薬物速度論的パラメータ             | 9  |
| 3. 有効成分の各種条件下における安定性 | (1) 吸収速度定数                 | 9  |
| 4. 有効成分の確認試験法        | (2) バイオアベイラビリティ            | 9  |
| 5. 有効成分の定量法          | (3) 消失速度定数                 | 9  |
| IV. 製剤に関する項目〈外用剤〉    | (4) クリアランス                 | 9  |
| 1. 剤形                | (5) 分布容積                   | 9  |
| (1) 投与経路             | (6) 血漿蛋白結合率                | 9  |
| (2) 剤形の区別、規格及び性状     | 3. 吸収                      | 9  |
| (3) 製剤の物性            | 4. 分布                      | 9  |
| (4) 無菌の有無            | (1) 血液-脳関門通過性              | 9  |
| 2. 製剤の組成             | (2) 胎児への移行性                | 9  |
| (1) 有効成分(活性成分)の含量    | (3) 乳汁中への移行性               | 9  |
| (2) 添加物              | (4) 髄液への移行性                | 9  |
| 3. 製剤の各種条件下における安定性   | (5) その他の組織への移行性            | 10 |
| 4. 他剤との配合変化(物理化学的变化) | 5. 代謝                      | 10 |
| 5. 製剤中の有効成分の確認試験法    | (1) 代謝部位及び代謝経路             | 10 |
| 6. 製剤中の有効成分の定量法      | (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種 | 10 |
|                      | (3) 初回通過効果の有無及びその割合        | 10 |

|                     |    |
|---------------------|----|
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率   | 10 |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ | 10 |
| 6. 排泄               |    |
| (1) 排泄部位            | 10 |
| (2) 排泄率             | 10 |
| (3) 排泄速度            | 10 |
| 7. 透析等による除去率        | 10 |
| (1) 腹膜透析            | 10 |
| (2) 血液透析            | 10 |
| (3) 直接血液灌流          | 10 |

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

## IX. 非臨床試験に関する項目

|              |    |
|--------------|----|
| 1. 一般薬理      | 15 |
| 2. 毒性        | 15 |
| (1) 単回投与毒性試験 | 15 |
| (2) 反復投与毒性試験 | 15 |
| (3) 生殖発生毒性試験 | 16 |

|              |    |
|--------------|----|
| (4) その他の特殊毒性 | 16 |
|--------------|----|

## 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                    | 17 |
| 2. 貯法・保存条件                       | 17 |
| 3. 薬剤取扱い上の注意点                    | 17 |
| 4. 承認条件                          | 17 |
| 5. 包装                            | 17 |
| 6. 同一成分・同効薬                      | 17 |
| 7. 国際誕生年月日                       | 17 |
| 8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号              | 17 |
| 9. 薬価基準収載年月日                     | 17 |
| 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 | 17 |
| 11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容       | 17 |
| 12. 再審査期間                        | 17 |
| 13. 長期投与の可否                      | 17 |
| 14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード            | 17 |
| 15. 保険給付上の注意                     | 17 |

## XI. 文 献

|             |    |
|-------------|----|
| 1. 引用文献     | 18 |
| 2. その他の参考文献 | 18 |

## XII. 参考資料

|            |    |
|------------|----|
| 主な外国での発売状況 | 19 |
|------------|----|

# 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い出された。我が国での本剤の開発は、1980年より開始され、臨床試験の結果、単純ヘルペスウイルスに起因する角膜炎に対して臨床効果および安全性が確認されたため、1985年4月16日に承認された。なお、平成12年9月19日付医薬発935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて」に基づき、名称変更申請を行い2007年1月23日に承認された。

### (2) 承認から再審査に至るまでの経緯

承認後6年間（昭和60年4月16日～平成3年4月15日、以下当該期間と称する）に使用成績調査において1289症例を収集した。

#### 1) 有効性

当該期間中に収集した1289例中単純ヘルペスウイルスに起因する角膜炎に使用された症例は1163例であった。

このうち、判定不能例とされた13例を除いた有効性評価対象症例での改善率は86.17%（991/1150）であった。

#### 2) 安全性

当該期間中に収集した1289例の副作用発現症例率は10.62%（137/1289）で承認時までの調査成績28.29%（73/258）に比較して有意に低かった（ $p < 0.001$ 、 $\chi^2$ 検定、Fisherの直接確率法）。

以上の結果、1992年12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
- (2) 洋 名
- (3) 名称の由来

ゾビラックス®眼軟膏 3%

Zovirax® Ophthalmic ointment 3%

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

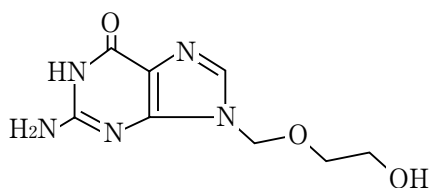
- (1) 和 名 (命名法)
- (2) 洋 名 (命名法)

アシクロビル (JAN)

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<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>、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

命名法：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

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

処方せん医薬品

2. 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

pKa<sub>1</sub>=9.35、pKa<sub>2</sub>=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：254～258nm（λ max）

3. 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

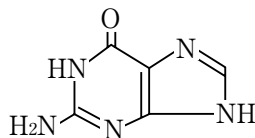
| 保存条件        | 保存期間 | 保存容器             | 結果   |
|-------------|------|------------------|------|
| 5℃          | 60ヵ月 | 褐色ガラス瓶（密栓）       | 変化なし |
| 25℃         |      | 無色透明プラスチック容器（密栓） |      |
| 37℃         |      | 褐色ガラス瓶（密栓）       |      |
| 50℃         |      | 褐色ガラス瓶（密栓）       |      |
| 25℃・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        |      | ガラス瓶（開栓）         |      |
|             |      | 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によりグアニンが認められている。



グアニン

4. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

5. 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

点眼

#### (2) 剤形の区別、規格及び性状

- 1) 剤形  
眼軟膏剤
- 2) 規格  
1g中にアシクロビル30mgを含有する。
- 3) 性状  
白色の軟膏剤で、においはない。日局無菌試験に適合する。

#### (3) 製剤の物性

- 1) 稠度：該当資料なし。
- 2) 展延性：1.3～1.8cm/min

#### (4) 無菌の有無

本剤は無菌製剤である。

### 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30mgを含有する。

#### (2) 添加物

白色ワセリン

### 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        | 保存容器（包装形態） | 保存期間 | 結果                      |
|-------------|------------|------|-------------------------|
| 25℃・相対湿度75% | アルミニウムチューブ | 24箇月 | 変化なし                    |
| 40℃         |            | 6箇月  | 変化なし                    |
| 50℃         |            | 3箇月  | 1箇月で、基剤の融解による原薬との分離を認める |

なお、アルミニウムチューブ入りであるため、光に対する影響は検討されなかった。

### 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) 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：ポリエチレン  
チューブ：アルミニウム

### 8. 刺激性

ウサギに対して本剤を用いた眼刺激性<sup>1)</sup>、角膜毒性<sup>2)</sup>等の局所刺激性試験ではほとんど刺激性を示さなかった。

## V. 治療に関する項目

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| 1. 効能又は効果                        | 単純ヘルペスウイルスに起因する角膜炎  |
| 2. 用法及び用量                        | 通常、適量を1日5回塗布する。なお、症状により適宜回数を減じる。  |
| 3. 臨床成績                          |   |
| (1) 臨床効果                         | <p>国内延べ36施設で実施された臨床試験（二重盲検比較試験<sup>3)</sup>、臨床ウイルス学的試験<sup>4)</sup> および他の臨床試験<sup>5)</sup> 結果に症例を追加した総計258例が対象）の概要は次のとおりである。</p> <p>①単純ヘルペス性角膜炎に対する有効率は91.2%（227/249）、平均潰瘍消失日数は約5.7日であった。</p> <p>②単純ヘルペス性角膜炎の初発例および再発例に対する有効率は、それぞれ92.4%（97/105）および92.5%（111/120）であった。</p>  |
| (2) 臨床薬理試験：忍容性試験 <sup>5)</sup>   | <p>日本人健康成人10名（20～45歳）の片眼にアシクロビル眼軟膏（ACV3%を含有）をチューブより約1cm圧出し1日5回、14日間連続点眼した。点眼時の自覚症状は1例において最初1週間点眼時に軽微な刺激が認められたが、2週目には消失した。他覚症状としては結膜の充血・浮腫・分泌物増加のような所見は認められなかったが、10例中4例に軽微なびまん性表在性角膜炎（以下KSD）が発生し、軽微ではあるがKSDをおこす傾向があることが推定された。</p> <p>5) 塩田 洋ほか. 臨床眼科 1982; 36: 1405.</p>   |
| (3) 探索的試験：用量反応探索試験 <sup>5)</sup> | <p>単純ヘルペス性角膜炎患者のうち、基本型（上皮型である樹枝状角膜炎および地図状角膜炎）を主病変とする患者を対象とし、アシクロビル眼軟膏（ACV3%を含有）を原則として1日5回（角膜潰瘍消失後は3回）点眼、投与期間は角膜潰瘍消失後1週間、総計2週間までを原則とした。有効率は96.7%（89/92例）であった。</p> <p>5) 塩田 洋ほか. 臨床眼科 1982; 36: 1405.</p>   |
| (4) 検証的試験                        | <p>1) 無作為化平行用量反応試験<br/>該当資料なし。</p> <p>2) 比較試験<sup>3)</sup><br/>単純ヘルペス性角膜炎の患者のうち、基本型（上皮型である樹枝状角膜炎および地図状角膜炎）を主病変とする患者を対象とし、アシクロビル眼軟膏（ACV3%を含有）およびイドクスウリジン眼軟膏（IDU0.25%含有）を、原則として1日5回（潰瘍消失後は3回）点眼、投与期間は潰瘍消失後1週間、総計2週間までを原則とし、7日間規定の治療を行い、改善の徴候がないか、または症状が悪化した場合にはクロスオーバーする比較試験を実施し、本剤の有効性が認められた。有効率はACV群98.1%（53/54例）、IDU群81.8%（45/55例）であった。クロスオーバーの基準に従って、無効によりクロスオーバーされた症例はACV群では1例（IDUも無効）、IDU群では7例（ACVでは4例が著効、3例が有効）であった。</p> <p>3) 北野周作ほか. 眼科臨床医報 1983; 77: 1273.</p> <p>3) 安全性試験<br/>該当資料なし。</p> <p>4) 患者・病態別試験<br/>該当資料なし。</p> |

(5) 治療的使用

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、ファミシクロビル

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>6)~9)</sup>

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<sup>4), 10)~16)</sup>

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、IC<sub>50</sub>はそれぞれ0.01~1.25 µg/mLおよび0.01~3.20 µg/mLであった。

##### アシクロビルの抗ウイルス作用

| ウイルス  | IC <sub>50</sub> (平均値)<br>[µg/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)                  |       |      | プラーク減少法          |
|       | 0.01~0.07 (0.02)                  |       | Vero | 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)                  |       |      | プラーク減少法          |
|       | 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<sup>17)</sup>

ウサギの角膜に単純ヘルペスウイルス1型を接種し、3日後から3%アシクロビル眼軟膏を結膜嚢に1日5回塗布した結果、塗布後4日目に角膜潰瘍はほぼ治癒した。

ウサギの実験的HSV角膜炎に対する3%アシクロビル眼軟膏の効果は0.5%イドクスウリジンと同等以上であることが確認された。

## 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 <sup>5)</sup>   | 健康成人10名（20～45歳）の片眼にACV眼軟膏（チューブより約1cm圧出）1日5回、14日間連続投与し、最終点眼時に採血した。血中ACV濃度をHPLC法にて定量した結果、すべての検体において検出限界以下（ $<0.23 \mu\text{g/mL}$ ）であった。 |
| (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 <sup>18)、19)</sup> | 9～33%  |
| 3. 吸収                          | 〈参考〉眼房水中移行 <sup>20)</sup> （外国人による成績）<br>白内障患者に5時間毎に4～6回塗布した後の眼房水中アシクロビル濃度は、平均 $1.7 \mu\text{g/mL}$ であった。                               |
| 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            | <p>〈参考〉</p> <p>その他の組織への移行性（ウサギ）</p> <p>0.3% <sup>14</sup>C-アシクロビル溶液0.1mLをウサギ左眼に1時間間隔で4回連続投与後の眼組織、血液、主要臓器濃度を測定したところ、投与眼組織の放射活性は、眼房水、角膜、網膜で比較的高かった。</p> <p>非投与眼組織では放射活性は認められず、その他の組織では投与後1時間では血漿、全血、腎にわずかに、また5時間では腎のみに認められている。</p> |
| 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                    | 該当資料なし。  |
| (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

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。また、投与を継続する場合は副作用の発現に十分注意し、長期投与はできるだけ避けること。

7. 相互作用

該当しない。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例1547例中、副作用が報告されたのは210例（13.57%）であり、主な副作用はびまん性表在性角膜炎等181例（11.70%）、結膜びらん10例（0.65%）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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

|     | 5%以上                      | 0.1%～5%未満                                | 0.1%未満 | 頻度不明 <sup>注1)</sup> |
|-----|---------------------------|--|--------|---------------------|
| 眼   | びまん性表在性角膜炎 <sup>注2)</sup> | 結膜炎、<br>角膜潰瘍、<br>結膜びらん、<br>眼瞼炎、<br>一過性刺激 |        |                     |
| 皮膚  |                           |  | 接触皮膚炎  |                     |
| 過敏症 |                           |  |        | 血管浮腫、<br>蕁麻疹        |

注1) 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。

注2) このような症状があらわれた場合には、必要最小限の使用にとどめるなど適切な処置を行うこと。

(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〉

| 対象           | 承認時迄の調査    | 使用成績の調査の累計  | 合計          |
|--------------|------------|-------------|-------------|
| 調査施設数        | 22         | 247         | 258         |
| 調査症例数        | 258        | 1289        | 1547        |
| 副作用発現症例数     | 73         | 137         | 210         |
| 副作用発現件数      | 78         | 175         | 253         |
| 副作用発現症例率 (%) | 28.29      | 10.62       | 13.57       |
| 副作用の種類       |            |             |             |
| 視覚障害         | 73 (28.29) | 137 (10.63) | 210 (13.57) |
| 角膜浮腫         | 0          | 1 (0.08)    | 1 (0.06)    |
| 多発性角膜びらん     | 0          | 10 (0.78)   | 10 (0.65)   |
| びらん形成        | 1 (0.39)   | 0           | 1 (0.06)    |
| びまん性表在性角膜炎   | 71 (27.52) | 99 (7.68)   | 170 (10.99) |
| 角膜潰瘍形成       | 0          | 3 (0.23)    | 3 (0.19)    |
| 眼瞼炎          | 0          | 5 (0.39)    | 5 (0.32)    |
| アレルギー性眼瞼炎    | 1 (0.39)   | 0           | 1 (0.06)    |
| 眼痛           | 1 (0.39)   | 9 (0.70)    | 10 (0.65)   |
| 結膜炎          | 0          | 5 (0.39)    | 5 (0.32)    |
| アレルギー性結膜炎    | 0          | 2 (0.16)    | 2 (0.13)    |
| 結膜びらん        | 0          | 10 (0.78)   | 10 (0.65)   |
| 眼球結膜充血       | 0          | 1 (0.08)    | 1 (0.06)    |
| 眼球充血         | 0          | 1 (0.08)    | 1 (0.06)    |
| 眼刺激          | 1 (0.39)   | 5 (0.39)    | 6 (0.39)    |
| 一過性充血        | 1 (0.39)   | 0           | 1 (0.06)    |
| 結膜充血         | 1 (0.39)   | 12 (0.93)   | 13 (0.84)   |
| 球結膜浮腫        | 0          | 1 (0.08)    | 1 (0.06)    |
| 結膜乳頭増殖       | 0          | 1 (0.08)    | 1 (0.06)    |
| 眼やに          | 0          | 1 (0.08)    | 1 (0.06)    |
| 羞明           | 0          | 1 (0.08)    | 1 (0.06)    |
| 流涙異常         | 0          | 2 (0.16)    | 2 (0.13)    |
| 血管 (心臓外) 障害  | 0          | 2 (0.16)    | 2 (0.13)    |
| 眼瞼発赤         | 0          | 2 (0.16)    | 2 (0.13)    |
| 一般的全身障害      | 1 (0.39)   | 3 (0.23)    | 4 (0.26)    |
| 眼瞼腫脹         | 0          | 3 (0.23)    | 3 (0.19)    |
| 眼瞼浮腫         | 1 (0.39)   | 0           | 1 (0.06)    |
| 適用部位障害       | 0          | 1 (0.08)    | 1 (0.06)    |
| 接触性皮膚炎       | 0          | 1 (0.08)    | 1 (0.06)    |

(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

〈使用成績調査〉

| 要因     |                    | 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(%)  |
|--------|--------------------|-----------|----------|---------|--------------|
| 使用理由   | 単純ヘルペスウイルスに起因する角膜炎 | 1163      | 125      | 161     | 10.75        |
|        | その他                | 126       | 12       | 14      | 9.52         |
| 年齢     | 2歳未満               | 9         | 1        | 2       | 11.11        |
|        | 2～6歳               | 41        | 3        | 3       | 7.32         |
|        | 7～15歳              | 69        | 6        | 6       | 8.70         |
|        | 16～40歳             | 302       | 28       | 35      | 9.27         |
|        | 41～64歳             | 546       | 57       | 80      | 10.44        |
|        | 65歳以上              | 322       | 42       | 49      | 13.04        |
| 平均投与回数 | 3回未満               | 312       | 27       | 37      | 8.65         |
|        | 3回以上5回未満           | 563       | 70       | 87      | 12.43        |
|        | 5回以上6回未満           | 327       | 29       | 35      | 8.87         |
|        | 6回以上               | 29        | 6        | 10      | 20.69        |
|        | 不明                 | 58        | 5        | 6       | 8.62         |
| 合併症    | 無                  | 956       | 94       | 117     | 9.83         |
|        | 有                  | 333       | 43       | 58      | 12.91        |
|        | 眼疾患                | 227       | 32       | 45      | 14.10        |
|        | ブドウ膜障害             | 5         | 1        | 1       | 20.00        |
|        | 緑内障                | 63        | 13       | 16      | 20.63        |
|        | 水晶体障害              | 30        | 7        | 15      | 23.33        |
|        | 角膜障害               | 16        | 3        | 5       | 18.75        |
|        | 結膜および眼瞼障害          | 110       | 9        | 9       | 8.18         |
|        | その他の障害             | 18        | 2        | 2       | 11.11        |
|        | 皮膚疾患<br>その他        | 107<br>43 | 10<br>4  | 12<br>4 | 9.35<br>9.30 |
| 併用薬剤   | 無                  | 168       | 5        | 6       | 2.98         |
|        | 有                  | 1114      | 132      | 169     | 11.85        |
|        | 抗ウイルス剤             | 307       | 27       | 34      | 8.79         |
|        | 抗生物質               | 707       | 100      | 133     | 14.14        |
|        | ステロイド剤             | 364       | 47       | 61      | 12.91        |
|        | その他                | 615       | 81       | 107     | 13.17        |
|        | 不明                 | 7         | 0        | 0       | 0.00         |
| 過敏症    | 無                  | 1261      | 124      | 157     | 9.83         |
|        | 有                  | 27        | 13       | 18      | 48.15        |
|        | 不明                 | 1         | 0        | 0       | 0.00         |
| 併用療法   | 無                  | 1164      | 108      | 136     | 9.28         |
|        | 有                  | 116       | 29       | 39      | 25.00        |
|        | 擦過                 | 56        | 21       | 29      | 37.50        |
|        | 不明                 | 9         | 0        | 0       | 0.00         |

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| (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 <sup>21)</sup> 。] |
| 11. 小児等への投与                       | 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。   |
| 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） | <p>1) 投与経路：眼科用のみに使用すること。</p> <p>2) 投与時：使用中はコンタクトレンズの着用を避けるように指導すること。<br/>[本剤がコンタクトレンズに付着する可能性がある。]</p>  |
| 15. その他の注意                        | 該当資料なし。   |

## Ⅷ. 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<sup>22)</sup>、<sup>23)</sup>。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った。

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験

(LD<sub>50</sub>, mg/kg)

| 投与経路 | 動物      |         | Wistar系ラット |         |
|------|---------|---------|------------|---------|
|      | ♂       | ♀       | ♂          | ♀       |
| 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ヵ月間静脈内投与試験

イヌに20、40、50、100、200mg/kg/day<sup>24)</sup>、サルに20、50、100mg/kg/dayをそれぞれ1日2回1箇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ヵ月間腹腔内投与試験

ラットに20、80、320mg/kg/dayを1日1回1箇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ヵ月間腹腔内投与

ラットに5、20、80mg/kg/dayを1日1回6箇月間腹腔内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。5mg/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5mg/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<sup>21)</sup>。

### (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が<sup>25)</sup>、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<sup>26)</sup>  
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) 眼刺激性試験  
ウサギの角膜に3%アシクロビル眼軟膏を塗布（1日5回21日間）した実験では、眼刺激性はほとんど認められず<sup>1)</sup>、同様に7日間塗布した実験では、角膜毒性<sup>2)</sup>、角膜創傷治癒の遅延および障害<sup>27)</sup>は認められなかった。

## 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                       | 高温を避け、室温保存  |
| 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   |
| 6. 同一成分・同効薬                      | 同一成分薬：<br>ギビラックス点滴静注用250<br>ギビラックス錠200<br>ギビラックス錠400<br>ギビラックス軟膏5%<br>ギビラックス顆粒40%<br>ギビラックスクリーム5% |
| 7. 国際誕生年月日                       | 1981年6月10日  |
| 8. 製造・輸入承認年月日<br>及び承認番号          | 承認年月日：2007年1月23日<br>承認番号：21900AMX00026000   |
| 9. 薬価基準収載年月日                     | 2007年6月15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 | 2007年1月23日：「ギビラックス眼軟膏」を「ギビラックス眼軟膏3%」に販売名変更  |
| 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。<br>[再審査結果通知年月日：1992年12月2日]                                       |
| 12. 再審査期間                        | 6年間〔調査期間：1985年4月16日～1991年4月15日（終了）〕   |
| 13. 長期投与の可否                      | 該当しない。  |
| 14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード            | 1319719M1046  |
| 15. 保険給付上の注意                     | 該当しない。  |

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) Tucker Jr WE, et al. *Fundam Appl Toxicol* 1983; **3**: 569.
- 2) 塩田 洋ほか. *日本眼科学会雑誌* 1980; **84**: 1190.
- 3) 北野周作ほか. *眼科臨床医報* 1983; **77**: 1273.
- 4) 西田輝夫ほか. *日本眼科紀要* 1983; **34**: 1173.
- 5) 塩田 洋ほか. *臨床眼科* 1982; **36**: 1405.
- 6) St. Clair MH, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; **18**: 741.
- 7) Furman PA, et al. *J Virol* 1979; **32**: 72.
- 8) Furman PA, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; **20**: 518.
- 9) Miller WH, et al. *J Biol Chem* 1980; **255**: 7204.
- 10) Hasegawa T, et al. *J Med Virol* 2001; **63**: 57.
- 11) 武藤茂生ほか. *小児科臨床* 1983; **36**: 2785.
- 12) Al-Hasani AM, et al. *J Antimicrob Chemother* 1986; **18(Suppl B)**: 113.
- 13) Crumpacker CS, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; **15**: 642.
- 14) McLaren C, et al. *Am J Med* 1982; **73(1A)**: 376.
- 15) 菅生元康ほか. *臨床医薬* 2002; **18**: 1177.
- 16) Leahy BJ, et al. *J Virol Methods* 1994; **48**: 93.
- 17) Bauer DJ, et al. *Br J Ophthalmol* 1979; **63**: 429.
- 18) Perry CM, et al. *Drugs* 1996; **52**: 754.
- 19) de Miranda P, et al. *J Antimicrob Chemother* 1983; **12(Suppl. B)**: 29.
- 20) Poirier RH, et al. *Arch Ophthalmol* 1982; **100**: 1964.
- 21) Stahlmann R, et al. *Infection* 1987; **15**: 261.
- 22) Steele RW, et al. *Infect Immun* 1980; **28**: 957.
- 23) Parker LM, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; **21**: 146.
- 24) Tucker Jr WE, et al. *Fundam Appl Toxicol* 1983; **3**: 573.
- 25) Clive D, et al. *Fundam Appl Toxicol* 1983; **3**: 587.
- 26) Tucker Jr WE, et al. *Fundam Appl Toxicol* 1983; **3**: 579.
- 27) Lass JH, et al. *Am J Ophthalmol* 1979; **88**: 102.

### 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

### 主な外国での発売状況

Zovirax® Eye Ointment

(グラクソ・スミスクライン社・英国、1981年発売)

Zovirax® Augensalbe

(グラクソ・スミスクライン社・スイス、1982年発売)

Zovirax® Augensalbe

(グラクソ・スミスクライン社・ドイツ、1983年発売)

他

| 国名 | 販売名                      | 含量<br>(アシクロビルとして) | 効能・効果          | 用法・用量 (抜粋) |
|----|--------------------------|-------------------|----------------|------------|
| 英国 | Zovirax® Eye<br>Ointment | 3%                | 単純ヘルペス<br>性角膜炎 | 軟膏1cmを1日5回 |



[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 / 土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX: 0120-561-047 (24時間受付)

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