

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成

ヘルペス性角膜炎化学療法剤
日本薬局方

アシクロビル眼軟膏

ゾビラックス[®]眼軟膏3%

剤形	眼軟膏剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1g 中 日局 アシクロビル 30mg 含有
一般名	和名:アシクロビル 洋名: Aciclovir
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日:2007年 1月 23日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日:2007年 6月 15日(販売名変更による) 発売年月日:1985年 10月 2日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	発売元:参天製薬株式会社 製造販売元:日東メディック株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室 TEL:0120-921-839 06-6321-7056 受付時間:9時~17時(土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.santen.co.jp/medical-channel/

本IFは2018年4月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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、I F と略す）の位置付け並びに I F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F は、(独) 医薬品医療機器総合機構のホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I F を掲載する医薬品医療機器総合機構ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F は「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【I F の様式】

- ①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するも

のとし、2頁にまとめる。

【 I F の作成】

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「 I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（ P D F ）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【 I F の発行】

- ① 「 I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「 I F 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「 I F 記載要領 2013」においては、 P D F ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の M R 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、 I F の利用性を高める必要がある。

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、 I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、 I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。 I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、 I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	15
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	15
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	15
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	15
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	15
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	15
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	15
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	15
5. 化学名(命名法)	2	8. 副作用	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 高齢者への投与	18
7. CAS登録番号	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	18
III. 有効成分に関する項目	3	11. 小児等への投与	18
1. 物理化学的性質	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	13. 過量投与	18
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	18
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	18
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	18
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	19
2. 製剤の組成	5	1. 薬理試験	19
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	5	2. 毒性試験	19
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	X. 管理的事項に関する項目	21
5. 製剤の各種条件下における安定性	6	1. 規制区分	21
6. 溶解後の安定性	6	2. 有効期間又は使用期限	21
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	3. 貯法・保存条件	21
8. 溶出性	6	4. 薬剤取扱い上の注意点	21
9. 生物学的試験法	6	5. 承認条件等	21
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	6. 包装	21
11. 製剤中の有効成分の定量法	6	7. 容器の材質	21
12. 力価	6	8. 同一成分・同効薬	21
13. 混入する可能性のある夾雑物	6	9. 国際誕生年月日	21
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	22
15. 刺激性	7	11. 薬価基準収載年月日	22
16. その他	7	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	22
V. 治療に関する項目	8	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	22
1. 効能又は効果	8	14. 再審査期間	22
2. 用法及び用量	8	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	22
3. 臨床成績	8	16. 各種コード	22
VI. 薬効薬理に関する項目	10	17. 保険給付上の注意	22
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10	XI. 文献	23
2. 薬理作用	10	1. 引用文献	23
VII. 薬物動態に関する項目	12	2. その他の参考文献	23
1. 血中濃度の推移・測定法	12	XII. 参考資料	24
2. 薬物速度論的パラメータ	12	1. 主な外国での発売状況	24
3. 吸収	12	2. 海外における臨床支援情報	24
4. 分布	13	XIII. 備考	25
5. 代謝	13	1. その他の関連資料	25
6. 排泄	13		
7. トランスポーターに関する情報	13		
8. 透析等による除去率	14		

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、米国及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及び安全性が確認されたため、1985年4月16日に製造販売承認を取得し、同年10月販売に至った。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、2007年1月23日に『ゾビラックス眼軟膏3%』として販売名変更の承認を取得し、同年6月に薬価収載された。

その後、2018年4月2日にグラクソ・スミスクライン株式会社から、日東メディック株式会社に製造販売承認が承継された。

(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($p < 0.001$; χ^2 検定、Fisher's exact test)。

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. 製品の治療学的・製剤学的特性

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、正常細胞にはほと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。(「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用」の項参照)

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ゾビラックス[®]眼軟膏 3%

(2) 洋名

—

(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、商品名ゾビラックスは帯状疱疹の“Zoster”及び抗ウイルス剤“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)

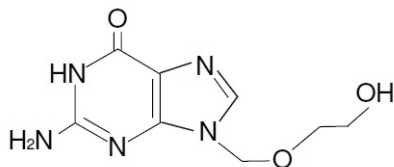
aciclovir(JAN、INN、BAN)

acyclovir(USAN)

(3) ステム

抗ウイルス剤、複素二環化合物:-ciclovir

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₈H₁₁N₅O₃

分子量: 225.20

5. 化学名(命名法)

(和名): 2-アミノ-9-[(2-ヒドロキシエトキシ)メチル]-1,9-ジヒドロ-6*H*-プリン-6-オン(IUPAC)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号: ACV

記号番号: BW-248U

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ある。

(2) 溶解性

水に溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。0.1mol/L 塩酸試液又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°C(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/pH 1.1 緩衝液	<0.001
1-オクタノール/pH 7.0 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°C	60 ヶ月	褐色ガラス瓶 (密栓)	変化なし
25°C		無色透明プラスチック容器 (密栓)	
37°C		褐色ガラス瓶 (密栓)	
50°C		褐色ガラス瓶 (密栓)	
25°C・相対湿度 80%		ガラス瓶 (開栓)	
50°C・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)	

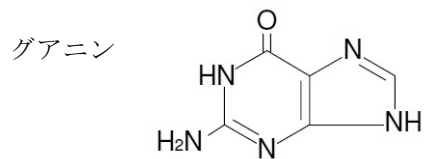
水溶液中での安定性試験

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°C	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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

〈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。



3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「アシクロビル」の確認試験による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

日本薬局方「アシクロビル」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

点眼

(2) 剤形の区別、外観及び性状

剤形:眼軟膏剤

規格:1g 中 日局 アシクロビル 30mg 含有

性状:白色の眼軟膏剤

(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) 識別コード

該当しない

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

該当しない

(6) 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

1g 中 日局 アシクロビル 30mg 含有

(2) 添加物

白色ワセリン(基剤)

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性

ゾビラックス眼軟膏 3%において、各種条件下における安定性は以下であった。

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃ 相対湿度 75%	24 箇月	アルミニウムチューブ	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。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

日本薬局方「アシクロビル眼軟膏」の確認試験による。
紫外可視吸光度測定法

11. 製剤中の有効成分の定量法

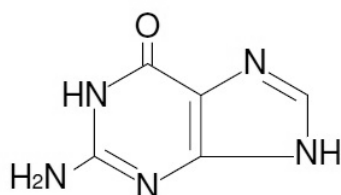
日本薬局方「アシクロビル眼軟膏」の定量法による。
紫外可視吸光度測定法

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

グアニン



14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

ウサギに対して本剤を用いた眼刺激性¹⁾、角膜毒性²⁾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。

16. その他

該当しない

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) 臨床データパッケージ

該当しない(2009年3月以前承認品目)

(2) 臨床効果

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³⁾、臨床ウイルス学的試験⁴⁾及び他の臨床試験⁵⁾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。

- 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。
- ②単純ヘルペス性角膜炎の初発例及び再発例に対する有効率は、それぞれ92.4%(97/105)及び92.5%(111/120)であった。

3) 北野周作ほか:眼科臨床医報. 1983;77:1273. 【54651】

4) 西田輝夫ほか:日本眼科紀要. 1983;34:1173. 【54652】

5) 塩田 洋ほか:臨床眼科. 1982;36:1405. 【54650】

(3) 臨床薬理試験⁵⁾

日本人健康成人10例(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。

5) 塩田 洋ほか:臨床眼科. 1982;36:1405. 【54650】

(4) 探索的試験⁵⁾

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及び地図状角膜炎)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。

5) 塩田 洋ほか:臨床眼科. 1982;36:1405. 【54650】

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験³⁾

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及び地図状角膜炎)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)及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、又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。

3) 北野周作ほか:眼科臨床医報. 1983;77:1273. 【54651】

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(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又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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、ビダラビン、ファムシクロビル

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{6)~9)}

アシクロビルは、単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)、同2型(HSV-2)感染細胞内に入ると、ウイルス性チミジンキナーゼによりリン酸化された後、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は正常基質であるデオキシグアノシン三リン酸(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) 抗ウイルス作用

a) *in vitro*^{4), 10)~16)}

アシクロビルのヘルペス群ウイルスに対する*in vitro*におけるIC₅₀は、HSV-1 0.01~1.25µg/mL、HSV-2 0.01~3.20µg/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) [µg/mL]	ウイルス株	宿主細胞	測定法
HSV-1	0.05~0.32 (0.13) ¹⁰⁾	臨床分離株	Vero	プラーク減少法
	0.07~0.30 (0.16) ¹¹⁾		HEF	マイクロタイター法
	0.02~0.09 (0.05) ⁴⁾			プラーク減少法
	0.01~0.07 (0.02) ¹²⁾		Vero	定量的ニュートラル・レッド摂取法
	0.08~1.25 (0.44) ¹²⁾			プラーク減少法
	0.01~0.08 (0.03) ¹³⁾			定量的ニュートラル・レッド摂取法
	0.02~0.70 (0.17) ¹⁴⁾			プラーク減少法
	0.07~0.12 (0.09) ¹⁵⁾			
HSV-2	0.17~0.70 (0.44) ¹⁰⁾	臨床分離株	Vero	プラーク減少法
	0.01~0.02 (0.02) ¹²⁾			定量的ニュートラル・レッド摂取法
	0.24~0.63 (0.41) ¹²⁾			プラーク減少法
	0.04~0.70 (0.23) ¹⁶⁾			定量的ニュートラル・レッド摂取法
	0.10~0.68 (0.36) ¹³⁾			プラーク減少法
	0.01~3.20 (0.46) ¹⁴⁾			定量的ニュートラル・レッド摂取法
	0.04~0.56 (0.17) ¹⁵⁾			プラーク減少法

b) *in vivo*¹⁷⁾

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。

2) 薬剤耐性

HSV 及び水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) のアシクロビルに対する耐性は、ウイルス性チミジンキナーゼ (TK) 又は DNA ポリメラーゼの質的又は量的変化によるものであると考えられる。

アシクロビルに対する感受性が低下した HSV、VZV の臨床分離株が免疫機能低下患者、特に進行性 HIV 感染症患者から検出されている。

免疫機能低下患者からこれまで分離されたアシクロビル耐性株の大部分が TK 欠損株であるが、ウイルス性 TK 変異株 (TK の一部欠損及び TK の変異) 及び DNA ポリメラーゼ変異株も分離されている。TK 欠損株は、乳児及び免疫機能の低下した成人患者において重篤な疾患を引き起こすことがある。アシクロビルによる治療に対する反応が低い患者では、アシクロビルに対する耐性の可能性を考慮すべきである。(米国経口剤添付文書より)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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) 臨床試験で確認された血中濃度⁵⁾

健康成人 10 例 (20～45 歳) の片眼にアシクロビル眼軟膏 (ACV3% を含有、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。血漿中 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$) であった。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率^{18)、19)}

9～33%

3. 吸収

眼房水中移行 (外国人における成績)²⁰⁾

白内障患者 (25 眼) にアシクロビル眼軟膏を 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 (平均値 \pm 標準偏差) は、 $1.7\pm 0.2\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

注) 本剤の効能・効果は単純ヘルペスウイルスに起因する角膜炎である。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

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（ウサギ）

0.3% ¹⁴C-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。

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。

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) 排泄部位及び経路

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. トランスポーターに関する情報

該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

8. 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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【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

(解説)

医薬品全般に対する一般的な注意事項として設定した。本剤の成分及びプロドラッグであるバラシクロビル塩酸塩に対して過敏症の既往のある患者では、本剤の投与によりさらに重篤な過敏症状が発現するおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

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

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

種類\頻度	5%以上	0.1%～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
眼	びまん性表在性角膜炎 ^{注2)}	結膜炎、角膜潰瘍、結膜びらん、眼瞼炎、一過性刺激		
皮膚			接触皮膚炎	
過敏症				血管浮腫、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) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

該当しない

(4) 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)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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)

(5) 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
	結膜及び眼瞼障害	110	9	9	8.18
	その他の障害	18	2	2	11.11
	皮膚疾患	107	10	12	9.35
その他	43	4	4	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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」の項参照

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、授乳婦等への投与

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²¹⁾。]

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. 適用上の注意

(1)投与経路:眼科用にのみ使用すること。
(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。
[本剤がコンタクトレンズに付着する可能性がある。]

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験^{22), 23)}

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、抗炎症及びアジュバント関節炎に対する作用、蛋白凝固及び溶血性、抗菌性、抗腫瘍性活性、及び免疫能に及ぼす影響について検討した結果、一部に作用を認めたが、いずれも高用量又は高濃度におけるものであった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

(LD₅₀, mg/kg)

投与経路	動物		CD-1 系マウス		Wistar 系ラット	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
経口	>10,000	>10,000	>20,000	>20,000	>20,000	>20,000
皮下	1,375	1,118	620	660	620	660
静脈内	1,268	1,118	910	750	910	750
腹腔内	724	約 724	860	1,125	860	1,125

(2) 反復投与毒性試験

1) イヌ及びサル 1 ヶ月間静脈内投与試験

イヌに 20、40、50、100、200mg/kg/day²⁴⁾、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、休薬により腎及び他の障害は回復した。最大無作用量はイヌ、サル、及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)、及び精巣の縮小が認められ、80mg/kg で精巣重量の減少、及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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

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 群の着床後胚及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、器官形成期及び周産期・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、胎児に頭部及び尾の異常が認められた²¹⁾。

(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²⁵⁾、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²⁶⁾

マウス及びラットに 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、又は 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、モルモット及びラットにおいて、アシクロビル及びその主代謝物(CMMG)は抗原性を示さなかった。

5) 眼刺激性試験^{1),2),27)}

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、同様に 7 日間塗布した実験では、角膜毒性、角膜創傷治癒の遅延及び障害は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤: 該当しない
有効成分: 処方箋医薬品

2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 外箱及びチューブに表示(3年)

3. 貯法・保存条件

高温を避け、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

「VIII. 14. 適用上の注意」の項を参照すること。

くすりのしおり: 有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ゾビラックス眼軟膏 3% : 5g×1本

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. 同一成分・同効薬

同一成分薬: ゾビラックス点滴静注用 250、ゾビラックス錠 200、ゾビラックス錠 400、ゾビラックス軟膏 5%

ゾビラックス顆粒 40%、ゾビラックスクリーム 5%

同 効 薬: バラシクロビル塩酸塩、ビダラビン、ファムシクロビル

9. 国際誕生年月日

1981年6月10日

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日:2007年1月23日

承認番号:21900AMX00026000

11. 薬価基準収載年月日

2007年6月15日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2007年1月23日:「ゾビラックス眼軟膏」を「ゾビラックス眼軟膏3%」に販売名変更

13. 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:1992年12月2日]

14. 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)]

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等(平成18年厚生労働省告示第107号)の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ゾビラックス眼軟膏3%	102169102	1319719M1046	620005271

17. 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. 【54654】
- 2) 塩田 洋ほか:日本眼科学会雑誌. 1980;84:1190. 【54655】
- 3) 北野周作ほか:眼科臨床医報. 1983;77:1273. 【54651】
- 4) 西田輝夫ほか:日本眼科紀要. 1983;34:1173. 【54652】
- 5) 塩田 洋ほか:臨床眼科. 1982;36:1405. 【54650】
- 6) St. Clair MH, et al. :Antimicrob Agents Chemother. 1980;18:741. 【58209】
- 7) Furman PA, et al. :J Virol. 1979;32:72. 【54647】
- 8) Furman PA, et al. :Antimicrob Agents Chemother. 1981;20:518. 【54648】
- 9) Miller WH, et al. :J Biol Chem. 1980;255:7204. 【58208】
- 10) Hasegawa T, et al. :J Med Virol. 2001;63:57. 【59013】
- 11) 武藤茂生ほか:小児科臨床. 1983;36:2785. 【62410】
- 12) Al-Hasani AM, et al. :J Antimicrob Chemother. 1986;18(Suppl. B):113. 【57838】
- 13) Crumpacker CS, et al. :Antimicrob Agents Chemother. 1979;15:642. 【54668】
- 14) McLaren C, et al. :Am J Med. 1982;73(1A):376. 【57837】
- 15) 菅生元康ほか:臨床医薬. 2002;18:1177. 【59014】
- 16) Leahy BJ, et al. :J Virol Methods. 1994;48:93. 【59015】
- 17) Bauer DJ, et al. :Br J Ophthalmol. 1979;63:429. 【54645】
- 18) de Miranda P, et al. :Clin Pharmacol Ther. 1981;30:662. 【65933】
- 19) de Miranda P, et al. :J Antimicrob Chemother. 1983;12(Suppl. B):29. 【57656】
- 20) Poirier RH, et al. :Arch Ophthalmol. 1982;100:1964. 【54649】
- 21) Stahlmann R, et al. :Infection. 1987;15:261. 【54653】
- 22) Steele RW, et al. :Infect Immun. 1980;28:957. 【54661】
- 23) Parker LM, et al. :Antimicrob Agents Chemother. 1982;21:146. 【54662】
- 24) Tucker Jr. WE, et al. :Fundam Appl Toxicol. 1983;3:573. 【54663】
- 25) Clive D, et al. :Fundam Appl Toxicol. 1983;3:587. 【54664】
- 26) Tucker Jr. WE, et al. :Fundam Appl Toxicol. 1983;3:579. 【59017】
- 27) Lass JH, et al. :Am J Ophthalmol. 1979;88:102. 【54656】

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 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 (アシクロビルとして)	効能・効果	用法・用量 (抜粋)
英国	Zovirax [®] Eye Ointment	3%	単純ヘルペス性角膜炎	軟膏 1cm を 1日 5回

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

該当資料なし

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、英国の SPC とは異なる。

【使用上の注意】「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)。

出典	記載内容
英国の SPC* (2016年 10月)	Children: As for adults Adults: 1cm ribbon of ointment should be placed inside the lower conjunctival sac five times a day at approximately four hourly intervals, omitting the night time application. Treatment should continue for at least 3 days after healing is complete.

* <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/2187> (2017/3/10 アクセス)

XIII. 備考

1. その他の関連資料

該当資料なし