

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年）に準拠して作成

<p>抗ヘルペスウイルス外用剤 日本薬局方 アシクロビル軟膏</p> <p>ゾビラックス[®]軟膏5% Zovirax[®] Ointment5%</p> <p>ゾビラックス[®]クリーム5% Zovirax[®] Cream5%</p> <p>アシクロビルクリーム</p>	
---	--

剤形	ゾビラックス軟膏5%：軟膏剤 ゾビラックスクリーム5%：クリーム剤													
製剤の規制区分	該当しない													
規格・含量	ゾビラックス軟膏5%：1g中 日局アシクロビル50mgを含有 ゾビラックスクリーム5%：1g中 日局アシクロビル50mgを含有													
一般名	和名：アシクロビル 洋名：Aciclovir													
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ゾビラックス軟膏5%</th> <th>ゾビラックスクリーム5%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>製造販売承認年月日</td> <td>1999年 4月20日</td> <td>2005年 3月14日</td> </tr> <tr> <td>薬価基準収載年月日</td> <td>1993年11月26日</td> <td>2005年 7月 8日</td> </tr> <tr> <td>発売年月日</td> <td>1994年 2月 4日</td> <td>2005年 7月25日</td> </tr> </tbody> </table>			ゾビラックス軟膏5%	ゾビラックスクリーム5%	製造販売承認年月日	1999年 4月20日	2005年 3月14日	薬価基準収載年月日	1993年11月26日	2005年 7月 8日	発売年月日	1994年 2月 4日	2005年 7月25日
	ゾビラックス軟膏5%	ゾビラックスクリーム5%												
製造販売承認年月日	1999年 4月20日	2005年 3月14日												
薬価基準収載年月日	1993年11月26日	2005年 7月 8日												
発売年月日	1994年 2月 4日	2005年 7月25日												
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	ゾビラックス軟膏5% 製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社 ゾビラックスクリーム5% 製造販売元（輸入）：グラクソ・スミスクライン株式会社													
医薬情報担当者の連絡先														
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） FAX：0120-561-047（24時間受付） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com													

本IFは2017年12月改訂のゾビラックス軟膏5%添付文書及び2017年12月改訂のゾビラックスクリーム5%添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

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、IF と略す）の位置付け並びに IF 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 IF 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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF 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-IF）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-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<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-IF を掲載する医薬品情報提供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-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・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、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF 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 IF 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 IF 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。

[IF の様式]

①規格は A4 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。

- ②IF 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「IF 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。

[IF の作成]

- ①IF 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。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF 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、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF 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（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 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、「IF 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 IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF 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 IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供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、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 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、IF 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、IF 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、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供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

IF 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。IF 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、IF 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	11. 製剤中の有効成分の定量法	8
1. 開発の経緯	1	12. 力価	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	13. 混入する可能性のある夾雑物	8
II. 名称に関する項目	2	14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9
1. 販売名	2	15. 刺激性	9
(1) 和名	2	16. その他	9
(2) 洋名	2	V. 治療に関する項目	10
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	10
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	10
(1) 和名 (命名法)	2	3. 臨床成績	10
(2) 洋名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	10
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	10
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	10
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	10
5. 化学名 (命名法)	3	(5) 検証的試験	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(6) 治療的使用	11
7. CAS登録番号	3	VI. 薬効薬理に関する項目	12
III. 有効成分に関する項目	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12
1. 物理化学的性質	4	2. 薬理作用	12
(1) 外観・性状	4	(1) 作用部位・作用機序	12
(2) 溶解性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	12
(3) 吸湿性	4	(3) 作用発現時間・持続時間	12
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	4	VII. 薬物動態に関する項目	13
(5) 酸塩基解離定数	4	1. 血中濃度の推移・測定法	13
(6) 分配係数	4	(1) 治療上有効な血中濃度	13
(7) その他の主な示性値	4	(2) 最高血中濃度到達時間	13
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	13
3. 有効成分の確認試験法	5	(4) 中毒域	13
4. 有効成分の定量法	5	(5) 食事・併用薬の影響	13
IV. 製剤に関する項目	6	(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	13
1. 剤形	6	2. 薬物速度論的パラメータ	13
(1) 投与経路	6	(1) 解析方法	13
(2) 剤形の区別、外観及び性状	6	(2) 吸収速度定数	13
(3) 製剤の物性	6	(3) バイオアベイラビリティ	13
(4) 識別コード	6	(4) 消失速度定数	13
(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等	6	(5) クリアランス	13
(6) 無菌の有無	6	(6) 分布容積	13
2. 製剤の組成	6	(7) 血漿蛋白結合率	13
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	6	3. 吸収	14
(2) 添加物	7	4. 分布	14
(3) 添付溶解液の組成及び容量	7	(1) 血液-脳関門通過性	14
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	7	(2) 血液-胎盤関門通過性	14
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(3) 乳汁への移行性	14
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	(4) 髄液への移行性	14
6. 溶解後の安定性	7	(5) その他の組織への移行性	14
7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	8		
8. 溶出性	8		
9. 生物学的試験法	8		
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	8		

5. 代謝	15	2. 毒性試験	23
(1) 代謝部位及び代謝経路	15	(1) 単回投与毒性試験	23
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	15	(2) 反復投与毒性試験	23
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	15	(3) 生殖発生毒性試験	24
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	15	(4) その他の特殊毒性	24
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	15	X. 管理的事項に関する項目	25
6. 排泄	15	1. 規制区分	25
(1) 排泄部位及び経路	15	2. 有効期間又は使用期限	25
(2) 排泄率	15	3. 貯法・保存条件	25
(3) 排泄速度	15	4. 薬剤取扱い上の注意点	25
7. トランスポーターに関する情報	15	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	25
8. 透析等による除去率	15	(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)	25
VII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	16	(3) 調剤時の留意点について	25
1. 警告内容とその理由	16	5. 承認条件等	25
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	16	6. 包装	25
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	16	7. 容器の材質	26
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	16	8. 同一成分・同効薬	26
5. 慎重投与内容とその理由	16	9. 国際誕生年月日	26
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置 方法	16	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
7. 相互作用	16	11. 薬価基準収載年月日	26
(1) 併用禁忌とその理由	16	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	26
(2) 併用注意とその理由	16	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	26
8. 副作用	17	14. 再審査期間	27
(1) 副作用の概要	17	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
(2) 重大な副作用と初期症状	17	16. 各種コード	27
(3) その他の副作用	17	17. 保険給付上の注意	27
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値 異常一覧	18	XI. 文献	28
(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	19	1. 引用文献	28
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	20	2. その他の参考文献	28
9. 高齢者への投与	21	XII. 参考資料	29
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21	1. 主な外国での発売状況	29
11. 小児等への投与	21	2. 海外における臨床支援情報	29
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21	(1) 妊婦に関する海外情報	29
13. 過量投与	21	(2) 小児等に関する記載	30
14. 適用上の注意	21	XIII. 備考	31
15. その他の注意	21	その他の関連資料	31
16. その他	22		
VIII. 非臨床試験に関する項目	23		
1. 薬理試験	23		
(1) 薬効薬理試験	23		
(2) 副次的薬理試験	23		
(3) 安全性薬理試験	23		
(4) その他の薬理試験	23		

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出された。

本邦においては1985年にまず点滴静注剤及び眼軟膏剤が承認され、ついで1988年に経口剤の200mg錠が、1992年に400mg錠が、さらに、1994年に顆粒が承認された。

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）及び水痘・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及び安全性が確認されたため、1993年10月に承認された。

また、使用感に優れた製剤としてクリーム剤の開発を行い、2005年3月に承認された。

(2) 承認から再審査に至るまでの経緯

軟膏剤承認後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、ゾピラックス軟膏5%は、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。

なお、ゾピラックスクリーム5%の再審査は実施していない。

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%

ゾビラックス[®]クリーム 5%

(2) 洋名

Zovirax[®] Ointment 5%

Zovirax[®] Cream 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）

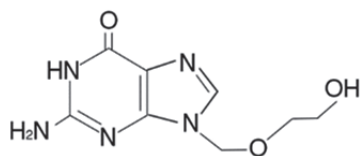
aciclovir（JAN、INN、BAN）

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

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 (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℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=9.35$ 、 $pK_{a2}=2.52$

(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

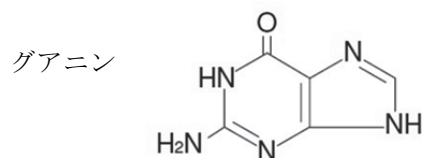
保 存 条 件	保 存 形 態	保 存 期 間	結 果
5℃	褐色ガラス瓶（密栓）	60 箇月	変化なし
25℃	無色透明プラスチック容器（密栓）		
37℃	褐色ガラス瓶（密栓）		
50℃	褐色ガラス瓶（密栓）		
25℃、相対湿度 80%	ガラス瓶（開栓）		
50℃、相対湿度 80%	ガラス瓶（開栓）		
室内散光	無色透明ガラス瓶（密栓）		

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。



3. 有効成分の確認試験法

日局「アシクロビル」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

日局「アシクロビル」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

経皮

(2) 剤形の区別、外観及び性状

1) 剤形

〔ゾビラックス軟膏 5%〕

軟膏剤

〔ゾビラックスクリーム 5%〕

クリーム剤

2) 外観及び性状

〔ゾビラックス軟膏 5%〕

白色の軟膏剤で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

〔ゾビラックスクリーム 5%〕

白色の滑らかなクリーム剤で、粒、固まり及び異物を認めず、分離も認めない。

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(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

本剤は無菌製剤ではない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

〔ゾビラックス軟膏 5%〕

1g 中に日局アシクロビル 50mg を含有する。

〔ゾビラックスクリーム 5%〕

1g 中に日局アシクロビル 50mg を含有する。

(2) 添加物

〔ゾビラックス軟膏 5%〕

マクロゴール 300、マクロゴール 1500

〔ゾビラックスクリーム 5%〕

プロピレングリコール、白色ワセリン、セトステアリルアルコール、流動パラフィン、自己乳化型モノステアリン酸グリセリン、ポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ジメチルポリシロキサン

(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

5. 製剤の各種条件下における安定性

〔ゾビラックス軟膏 5%〕

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、光及び湿度に対する安定性は検討しなかった。

〔ゾビラックスクリーム 5%〕

安定性試験

保存条件	保存形態	保存期間	結果
25℃/60%RH	アルミニウム製 チューブ	3、6、13、24、36 箇月	変化なし
30℃/60%RH		3、6、13、24、36 箇月	変化なし
37℃		1、2、3、6 箇月	変化なし

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

〔ゾビラックス軟膏 5%〕

日局「アシクロビル軟膏」による。

紫外可視吸光度測定法

〔ゾビラックスクリーム 5%〕

(1) プリン塩基による呈色反応

(2) 日局 一般試験法「紫外可視吸光度測定法」

(3) 日局 一般試験法「薄層クロマトグラフィー」

11. 製剤中の有効成分の定量法

〔ゾビラックス軟膏 5%〕

日局「アシクロビル軟膏」による。

紫外可視吸光度測定法

〔ゾビラックスクリーム 5%〕

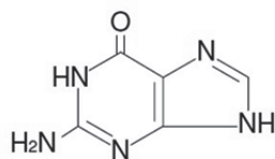
液体クロマトグラフィー

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**〔ゾビラックス軟膏 5%〕**

ウサギの皮膚一次刺激性試験、眼粘膜刺激性試験¹⁾及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、刺激性及び他の異常所見はみられず、皮膚感作性試験及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。

〔ゾビラックスクリーム 5%〕

健康成人20例でのパッチテストの結果、紅斑（+）の反応が認められたのは、ゾビラックスクリーム5%で6/20例、同基剤で3/20例であった。いずれの場合も過半数（各々11/20例、14/20例）の症例に軽い紅斑（±）の変化がみられたため、皮膚刺激指数（SI）はゾビラックスクリーム5%及び同基剤で各々57.5、50.0であった。しかし、ゾビラックスクリーム5%及び同基剤で紅斑及び浮腫（++）以上の反応が生じた症例は認められず、臨床使用上の許容範囲と判断された。

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

〔ゾピラックス軟膏5%〕

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、第二相試験及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。

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.

(3) 臨床薬理試験

〔ゾピラックス軟膏5%〕

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.

(4) 探索的試験

〔ゾピラックス軟膏5%〕

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日間塗布又は貼付した結果、有効率83.0%(39/47例)であり、安全性については副作用及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.

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

〔ゾビラックス軟膏 5%〕

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 及び 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

〔ゾビラックス軟膏 5%〕

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。アシクロビル軟膏又はプラセボ軟膏を 1 日 3～5 回、7 又は 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 及び Fisher's exact test)。副作用は刺激感もしくはそう痒感でアシクロビル群が 3 例、プラセボ群が 5 例であった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

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

注) アシクロビル軟膏の承認された製剤は 5% 製剤である。

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、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^{10)~13)}

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) *in vitro*^{14)~21)}

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 値は、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) ¹⁴⁾	臨床分離株	Vero	プラーク減少法
	0.07~0.30 (0.16) ¹⁵⁾		HEF	マイクロタイター法
	0.02~0.09 (0.05) ¹⁶⁾			プラーク減少法
	0.01~0.07 (0.02) ¹⁷⁾		Vero	定量的ニュートラル・レッド摂取法
	0.08~1.25 (0.44) ¹⁷⁾			プラーク減少法
	0.01~0.08 (0.03) ¹⁸⁾			定量的ニュートラル・レッド摂取法
	0.02~0.70 (0.17) ¹⁹⁾			プラーク減少法
	0.07~0.12 (0.09) ²⁰⁾			
HSV-2	0.17~0.70 (0.44) ¹⁴⁾	臨床分離株	Vero	プラーク減少法
	0.01~0.02 (0.02) ¹⁷⁾			定量的ニュートラル・レッド摂取法
	0.24~0.63 (0.41) ¹⁷⁾			プラーク減少法
	0.04~0.70 (0.23) ²¹⁾			定量的ニュートラル・レッド摂取法
	0.10~0.68 (0.36) ¹⁸⁾			プラーク減少法
	0.01~3.20 (0.46) ¹⁹⁾			定量的ニュートラル・レッド摂取法
	0.04~0.56 (0.17) ²⁰⁾			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 ($p < 0.05$) 及びウイルス価 ($p < 0.05$; Student's t test) の有意な低下がみられた²²⁾。

(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

〔ゾビラックス軟膏 5%〕

健康成人の正常皮膚にゾビラックス軟膏 5%100mg を単回塗布又は1日5回5日間連続塗布した場合の血漿中及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^{23)、24)}

9～33%

VII. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

(外国人における成績)

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 濃度及び 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)	<0.023µg/mL~0.27µg/mL
	腎機能障害患者 (1 例)	最高 0.77µg/mL
尿中排泄率	腎機能正常患者及び障害患者 (11 例)	0.02~9.4%

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

該当資料なし

<参考> (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、角質層下の表皮及び真皮中の推定アシクロビル濃度は 57µg/cm³ に達した²⁵⁾。

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、皮膚中蓄積量及び皮膚表面残存量

	放射能 (µgACVeq) (() 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) ±8.06	1449.24 (57.97) ±92.29
皮膚中蓄積量	35.13 (1.41) ±8.30	88.85 (3.55) ±17.69
皮膚表面残存量	2656.58 (106.26) ±753.93	655.08 (26.20) ±91.48

平均値±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) 排泄部位及び経路
該当資料なし
- (2) 排泄率
「3. 吸収」の項参照
- (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

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

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

- (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

(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

副作用

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。（ゾビラックス軟膏 5%承認時）

使用成績調査 3816 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。（ゾビラックス軟膏 5%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) 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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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＞ ゾピラックス軟膏 5%のデータ

	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

＜副作用発現頻度＞ ゾビラックスクリーム 5%のデータ

	特定使用成績調査 [#]
調査施設数	82
調査症例数	383
副作用発現症例数	3
副作用発現件数	3
副作用発現症例率 (%)	0.78
副作用の種類	副作用発現件数 (症例率, %)
投与部位刺激感	1 (0.26)
湿疹	1 (0.26)
接触性皮膚炎	1 (0.26)

#：特定使用成績調査期間：2005年8月～11月

(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

ゾビラックス軟膏 5%のデータ

		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	カポジ水痘様発疹症	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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

		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 (%)	
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	
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	
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	0.24
	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	

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

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、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²⁶⁾。]

11. 小児等への投与

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

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

〔ゾビラックス軟膏 5%〕

適用上の注意

投与経路：眼科用として角膜、結膜に使用しないこと。

〔ゾビラックスクリーム 5%〕

適用上の注意

- (1) 投与経路：眼科用として角膜、結膜に使用しないこと。
- (2) 治療終了後の未使用分は廃棄させること。
- (3) 本剤の基剤として使用されている油脂性成分は、コンドーム等の避妊用ラテックスゴム製品の品質を劣化させ、破損する可能性があるため、これらとの接触を避けさせること。

15. その他の注意

該当しない

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^{27)、28)}

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
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) イヌ及びサル 1 ヶ月間静脈内投与試験

イヌに 20、40、50、100、200mg/kg/day²⁹⁾、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。

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²⁶⁾。

(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³⁰⁾ 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³¹⁾

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) 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⁾ 及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、刺激性及び他の異常所見はみられず、皮膚感作性試験及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. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ゾビラックス軟膏 5% 該当しない
ゾビラックスクリーム 5% 該当しない
有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（包装に表示）

3. 貯法・保存条件

〔ゾビラックス軟膏 5%〕

室温保存（30℃以下）

〔ゾビラックスクリーム 5%〕

室温保存（30℃以下）。ただし、冷所保存（15℃以下）しないこと。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

〔ゾビラックスクリーム 5%〕

取扱い上の注意

- 1) 保管方法：冷所保存しないこと。
- 2) 本剤は特別に配合された基剤を含有しており、薄めたり、他剤を混合するための基剤として使用してはいけない。

(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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

〔ゾビラックスクリーム 5%〕

「(1) 薬局での取扱い上の留意点について 2)」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

〔ゾビラックス軟膏 5%〕：チューブ入り 5g×1

〔ゾビラックスクリーム 5%〕：チューブ入り 2g×1

7. 容器の材質

〔ゾビラックス軟膏 5%〕

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

〔ゾビラックスクリーム 5%〕

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%

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

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

〔ゾビラックス軟膏 5%〕

1993 年 10 月 1 日 [(05AM 輸) 第 0326 号]

1999 年 4 月 20 日 [21100AMZ00437000] (製造承認取得)

〔ゾビラックスクリーム 5%〕

2005 年 3 月 14 日 [21700AMY00103000]

11. 薬価基準収載年月日

〔ゾビラックス軟膏 5%〕

1993 年 11 月 26 日

〔ゾビラックスクリーム 5%〕

2005 年 7 月 8 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

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

〔ゾビラックス軟膏 5%〕

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]

〔ゾビラックスクリーム 5%〕

該当しない

14. 再審査期間

〔ゾビラックス軟膏 5%〕

6年間〔調査期間：1993年10月1日～1999年9月30日（終了）〕

〔ゾビラックスクリーム 5%〕

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省令第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。

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
ゾビラックス軟膏 5%	111468302	6250701M1027	666250002
ゾビラックスクリーム 5%	117065801	6250701N1049	620003042

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 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) 武藤茂生ほか : 小児科臨床. 1983 ; 36 (12) : 2785.
- 16) 西田輝夫ほか : 日本眼科紀要. 1983 ; 34 : 1173.
- 17) Al-Hasani AM, et al. : J Antimicrob Chemother. 1986 ; 18 (Suppl B) : 113.
- 18) Crumpacker CS, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1979 ; 15 : 642.
- 19) McLaren C, et al. : Am J Med. 1982 ; 73 (1A) : 376.
- 20) 菅生元康ほか : 臨床医薬. 2002 ; 18 : 1177.
- 21) Leahy BJ, et al. : J Virol Methods. 1994 ; 48 : 93.
- 22) Park NH, et al. : Arch Dermatol. 1980 ; 116 : 672.
- 23) de Miranda P, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1981 ; 30 : 662.
- 24) de Miranda P, et al. : J Antimicrob Chemother. 1983 ; 12 (Suppl B) : 29.
- 25) Yamashita F, et al. : Int J Pharm. 1993 ; 89 : 199.
- 26) Stahlmann R, et al. : Infection. 1987 ; 15 : 261.
- 27) Steele RW, et al. : Infect Immun. 1980 ; 28 : 957.
- 28) Parker LM, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1982 ; 21 : 146.
- 29) Tucker Jr. WE, et al. : Fundam Appl Toxicol. 1983 ; 3 : 573.
- 30) Clive D, et al. : Fundam Appl Toxicol. 1983 ; 3 : 587.
- 31) Tucker Jr. WE, et al. : Fundam Appl Toxicol. 1983 ; 3 : 579.

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[®] Cream

(英国、1983年発売、効能効果：皮膚の単純ヘルペスウイルス感染症（初発・再発性器ヘルペス、口唇ヘルペス）、用法用量：1日5回4時間毎、4日間（口唇ヘルペス）、5日間（性器ヘルペス）、さらに5日間延長可能))

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能・効果

単純疱疹

用法・用量

通常、適量を1日数回塗布する。

Zovirax[®] Ointment

(米国、1982年発売、2015年現在グラクソ・スミスクラインでの販売は終了している。)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA及びオーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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²⁶⁾。]

	分類
FDA : Pregnancy Category	B (2014年4月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2018年10月)

参考：分類の概要

FDA の分類：Pregnancy Category

B : Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women OR Animal studies have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester.

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(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、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

【使用上の注意】「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）。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2014年4月)	Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients less than 12 years of age have not been established.
英国の SPC (2017年12月)	記載なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

なし

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1