

再審査報告書

平成 29 年 10 月 10 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ファムビル錠 250 mg
有 効 成 分 名	ファムシクロビル
申 請 者 名	旭化成ファーマ株式会社
承認の効能・効果	単純疱疹 帯状疱疹
承認の用法・用量	単純疱疹 通常、成人にはファムシクロビルとして 1 回 250 mg を 1 日 3 回経口投与する。 帯状疱疹 通常、成人にはファムシクロビルとして 1 回 500 mg を 1 日 3 回経口投与する。
承 認 年 月 日	平成 20 年 4 月 16 日 平成 25 年 2 月 21 日
再 審 査 期 間	8 年 4 年

下線部分：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

ファムビル錠 250 mg（以下、「本剤」）の再審査期間中に表 1 に示す使用成績調査及び特定使用成績調査が実施された。製造販売後臨床試験は実施されなかった。

表 1 使用成績調査及び特定使用成績調査の概要

使用成績調査	
目 的	使用実態下における本剤の有効性及び安全性の検討
調査方法	連続調査方式
目標例数／収集例数（施設数）	3,000 例／3,441 例（609 施設）
調査実施期間	平成 20 年 11 月から平成 22 年 8 月まで
特定使用成績調査 I	
目 的	腎機能障害を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性の検討
調査方法	中央登録方式
目標例数／収集例数（施設数）	50 例／53 例（2 施設）
調査実施期間	平成 21 年 12 月から平成 23 年 11 月まで
特定使用成績調査 II	
目 的	日常診療下における帯状疱疹後神経痛（PHN）に対する本剤の効果の確認
調査方法	中央登録方式
目標例数／収集例数（施設数）	600 例／764 例（79 施設）
調査実施期間	平成 22 年 9 月から平成 24 年 11 月まで

2. 使用成績調査の概要

2-1. 安全性

収集された 3,441 例から本剤投与開始以降の来院がない情報収集不能例（193 例）を除く 3,248 例が安全性解析対象症例とされた。副作用の発現割合は 1.0%（34/3,248 例）であった。器官別大分類別の主な副作用及びその発現割合は、胃腸障害 0.4%（14 例）、一般・全身障害

および投与部位の状態 0.2% (8 例)、臨床検査及び神経系障害各 0.2% (各 5 例) であった。基本語別の副作用及びその発現件数は、悪心 4 件、下痢及び浮腫¹⁾ 各 3 件等であった。重篤な副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす可能性のある背景因子について検討するため、年齢、性、体重、身長、外来・入院、帯状疱疹重症度、アレルギー歴、既往歴、合併症、医薬品副作用歴、併用薬、本剤投与開始時の皮膚病変、本剤投与開始時の疼痛、クレアチニンクリアランス (以下、「Ccr」)、観察期間中の透析、免疫機能低下、アシクロビル (以下、「ACV」) 又はバラシクロビル (以下、「VACV」) 前治療、神経ブロック、開始時の 1 日投与量、開始時の用法・用量、実投与日数、皮膚病変発現から本剤投与開始までの日数の副作用発現状況について部分集団解析が行われた。その結果、副作用の発現割合について異なる傾向が認められた因子は、性 [女性 1.5% (28/1,856 例)、男性 0.4% (6/1,392 例)]、アレルギー歴 [有 2.9% (4/137 例)、無 0.9% (27/2,876 例)]、帯状疱疹重症度 [重症 2.7% (5/183 例)、非重症 0.9% (29/3,065 例)]、合併症 [有 1.8% (20/1,123 例)、無 0.7% (14/2,120 例)]、ACV 又は VACV 前治療 [有 5.9% (2/34 例)、無 1.0% (32/3,214 例)]、併用薬 (ACV 又は VACV) [有 5.8% (4/69 例)、無 0.9% (30/3,179 例)]、併用薬 (ステロイド) [有 3.2% (4/126 例)、無 1.0% (30/3,122 例)] 開始時の 1 日投与量 (非透析症例) [1,500 mg 1.0% (29/3,040 例)、1,250 mg 25.0% (1/4 例)、1,000 mg 1.8% (2/111 例)、750 mg 3.4% (2/58 例)、500 mg (0/27 例)、250 mg (0/2 例)]、実投与日数 (非透析症例) [6 日以下 2.4% (18/751 例)、7~8 日 0.6% (15/2,411 例)、9 日以上 1.3% (1/80 例)] であった。

使用成績調査における本剤の安全性について、申請者は以下のとおり説明している。

副作用の発現割合について、承認時までの帯状疱疹を対象とした国内臨床試験²⁾ における副作用の発現割合 12.4% (74/599 例) を上回ることはなく、発現した副作用についても特段問題となる事象は認められなかった。また、重点調査項目³⁾ に設定されていた精神神経系の副作用発現状況については、精神系症状は認められず、神経系症状として浮動性めまい、頭痛、感覚鈍麻、傾眠各 1 件が認められたが、いずれも非重篤であった。

また、副作用の発現割合に異なる傾向が認められた因子について、発現割合が高かった集団において認められた副作用は他の集団においても認められている副作用であった。

以上より、使用成績調査における本剤の安全性について、新たな問題点は認められなかったことから、現時点で添付文書の改訂等の対応は不要と考える。

¹⁾ 悪心、下痢及び浮腫は添付文書の使用上の注意から予測できる副作用。

²⁾ 国内における帯状疱疹患者を対象として実施された前期第Ⅱ相試験 (44 例)、後期第Ⅱ相試験 (200 例)、第Ⅲ相試験 (122 例) 及び第Ⅲ相試験 (233 例) の 4 試験。

³⁾ 承認審査時、国内第Ⅲ相試験において精神神経系障害は、対照である ACV 群では発現が認められず、本剤群のみ認められていたことから製造販売後に発現状況を情報収集することが計画された。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、使用成績調査に基づく本剤の安全性について、現時点で特段の新たな対応は不要と判断した。

2-2. 有効性

安全性解析対象症例 3,248 例全例が有効性解析対象症例とされた。

使用成績調査における本剤の有効性について、申請者は以下のとおり説明している。

全般改善度は、担当医師により本剤の投与開始時と観察期間終了時の皮膚症状と疼痛の状況変化を総合的に勘案し、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」及び「判定不能」で評価した。判定不能 22 例を除く「著明改善」及び「改善」であった患者の割合（以下、「改善率⁴⁾」）は、94.4%（3,045/3,226 例）であった。

以上より、本剤の有効性について、特段問題は認められていないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、使用成績調査に基づく本剤の有効性について、現時点で特段の新たな対応は不要と判断した。

2-3. 特別な背景を有する患者

使用成績調査で収集された症例のうち、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害者、肝機能障害者）及び 7 日間を超えて使用された者⁵⁾における本剤の安全性及び有効性について検討された。妊産婦の症例は収集されなかった。

結果について、申請者は以下のように説明している。

小児（15 歳未満）：安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例は 35 例（11～14 歳）であり、副作用は認められなかった。有効性について、改善率（判定不能を除く）は 97.1%（34/35 例）であった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例は 1,400 例であり、副作用の発現割合は 1.3%（18/1,400 例）であった。非高齢者（15 歳以上 65 歳未満）の副作用の発現割合は 0.9%（16/1,808 例）であった。高齢者で認められた主な副作用は下痢及び浮動性めまいであり、高齢者に特徴的な事象は認められなかった。有効性について、改善率（判定不能を除く）は 93.8%（1,305/1,392 例）であり、非高齢者では 94.8%（1,701/1,794 例）であった。

腎機能障害者：安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例は 38 例⁶⁾であった。副作用は認められなかった。なお、安全性解析対象症例 3,248 例中 318 例において Ccr が算出さ

⁴⁾ 「著明改善及び改善」の例数／評価例数。

⁵⁾ 国内臨床試験において 7 日間を超えて投与された症例は認められなかった。添付文書の重要な基本的注意において、帯状疱疹の治療においては、本剤は原則として 7 日間使用する旨が記載されている。

⁶⁾ Ccr が算出された症例は 14 例であり、90 mL/min 以上 0 例、60 mL/min 以上 90 mL/min 未満 4 例、40 mL/min 以上 60 mL/min 未満 6 例、20 mL/min 以上 40 mL/min 未満 3 例、20 mL/min 未満 1 例であった。

れ、Ccr 60 mL/min 未満の Ccr 低下症例は 51 例（Ccr 40 mL/min 以上 60 mL/min 未満 43 例、Ccr 20 mL/min 以上 40 mL/min 未満 7 例、Ccr 20 mL/min 未満 1 例）であり、副作用は、Ccr 40 mL/min 以上 60 mL/min 未満の症例 3 例に認められた。内訳は浮動性めまい、紅斑、血中尿素増加であった。有効性について、改善率（判定不能を除く）は 81.6%（31/38 例）であり、腎機能が正常の患者では 94.5%（3,013/3,187 例）であった。腎機能障害者の改善率は腎機能正常者の改善率よりも低かったが、腎機能障害者においては、帯状疱疹が重症であった患者の割合が 10.5%（4/38 例）と腎機能正常者の 5.6%（179/3,209 例）よりも多く含まれていたことが影響した可能性⁷⁾ が考えられた。

肝機能障害者：安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例は 38 例であり、副作用は認められなかった。有効性について、改善率（判定不能を除く）は 97.4%（37/38 例）であり、肝機能正常者では 94.4%（3,007/3,187 例）であった。

7 日間を超えて使用された者：安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例は 80 例であり、最長投与期間は 20 日間であった。副作用の発現割合は 1.3%（1/80 例）であり、認められた副作用は、発熱であった。有効性について、改善率（判定不能を除く）は 98.8%（79/80 例）であった。

以上より、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害者、肝機能障害者）及び 7 日間を超えて使用された患者について、現時点で追加の対応が必要な事項は認められないと考える。なお、現行、添付文書の「小児等への投与」の項において、小児等への投与については「使用経験がない」との記載があるが、調査において小児における投与例が認められたことから、「使用経験が少ない」へ記載変更することを検討している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、使用成績調査の成績から、特別な背景を有する患者等における本剤の安全性及び有効性について、現時点で特段の新たな対応は不要と判断した。また、小児等への投与の項の記載変更については、製造販売後において投与例があったことから記載を変更することは差し支えないと考える。

3. 特定使用成績調査の概要

3-1. 特定使用成績調査 I⁸⁾（腎機能障害者での有効性及び安全性の検討）

3-1-1. 安全性

収集された 53 例全例が安全性解析対象症例とされ、Ccr 別の内訳は、Ccr 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満 20 例、Ccr 40 mL/min 以上 60 mL/min 未満 11 例、Ccr 20 mL/min 以上 40 mL/min 未満 10 例及び Ccr 20 mL/min 未満 12 例であった。副作用は認められなかった⁹⁾。

⁷⁾ 重症度別の改善率は、重症例 89.4%（160/179 例）、非重症例 94.7%（2,885/3,047 例）であった。

⁸⁾ 本剤は主に腎排泄されることから、本剤の排泄遅延による血中濃度上昇のリスクが考えられる腎機能障害者に関する情報を製造販売後に収集することとされていた。なお、本調査では、本剤投与開始前 3 カ月以内に実施した検査で Ccr 90 mL/min 未満（堀尾の計算式による）の患者が対象とされた。

⁹⁾ 使用成績調査における腎機能障害者 38 例及び特定使用成績調査 II における腎疾患ありの症例（腎機能障害の有無は不明）12 例においても、副作用は認めなかった。

Ccr 別の副作用の発現割合について、使用成績調査及び特定使用成績調査Ⅱにおいて Ccr が算出可能であった症例も合算した結果¹⁰⁾、Ccr 90 mL/min 以上 0.6% (1/174 例)、Ccr 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満 1.2% (3/244 例)、Ccr 40 mL/min 以上 60 mL/min 未満 7.0% (5/71 例) であり、Ccr 20 mL/min 以上 40 mL/min 未満 (18 例) 及び Ccr 20 mL/min 未満 (14 例) では副作用は認められなかった。60 mL/min 未満の症例において認められた副作用は、浮動性めまい 2 件、血中尿素増加、紅斑、腹部不快感、嘔吐各 1 件であり、嘔吐 1 件が重篤であったが、転帰は回復であった。

以上より、腎機能障害者における本剤投与時の安全性については、Ccr 別の副作用の発現割合に相関は認められず、特徴的な副作用は認められなかったことから、現時点で追加の対応は必要ないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、腎機能障害者における本剤の安全性について、現時点で特段の新たな対応は不要と判断した。

3-1-2. 有効性

収集された 53 例全例が有効性解析対象症例とされた。

全般改善度は、担当医師により本剤投与開始時と観察期間終了時点の皮膚症状と疼痛の状況の変化を総合的に勘案し、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」の 5 段階で判定された。改善率 (判定不能 1 例を除く) は、90.4% (47/52 例) であった。

Ccr 別の改善率について、使用成績調査及び特定使用成績調査Ⅱにおいて Ccr が算出可能であった症例も合算した結果¹¹⁾、Ccr 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満 92.9% (223/240 例)、Ccr 40 mL/min 以上 60 mL/min 未満 91.0% (61/67 例)、Ccr 20 mL/min 以上 40 mL/min 未満 83.3% (15/18 例)、Ccr 20 mL/min 未満 78.6% (11/14 例) であった。

以上より、有効性については、Ccr が低くなる程改善率が低下したものの、全般改善度では不変、悪化はなく特段の問題はなかったと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、腎機能障害者における本剤の有効性について、Ccr が低値の患者で改善率が低い傾向が示されているが、臨床上問題となる特徴的な所見は認められておらず、特段の問題はないと判断した。

¹⁰⁾ 安全性解析対象症例のうち Ccr が算出された症例は、使用成績調査 318 例、特定使用成績調査Ⅰ 53 例、特定使用成績調査Ⅱ 150 例であった。

¹¹⁾ 有効性解析対象症例のうち「判定不能」を除き Ccr が算出された症例は、使用成績調査 315 例、特定使用成績調査Ⅰ 52 例、特定使用成績調査Ⅱ 144 例であった。

3-1-3. 特別な背景を有する患者

特定使用成績調査 I で収集された症例のうち、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、肝機能障害者）及び 7 日間を超えて使用された者⁵⁾における本剤の安全性及び有効性について検討された。小児又は妊産婦の症例は収集されなかった。

結果について、申請者は以下のように説明している。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例は 40 例であり、副作用は認められなかった。有効性について、改善率（判定不能を除く）は、89.7%（35/39 例）であり、非高齢患者では 92.3%（12/13 例）であった。

肝機能障害者：安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例は 1 例であり、副作用は認められなかった。有効性については「改善」であった。

7 日間を超えて使用された者：安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例は 2 例であり、投与期間はいずれも 9 日であった。2 例に副作用は認められなかった。有効性については、「著明改善」及び「やや改善」各 1 例であった。

以上より、特別な背景を有する患者（高齢者、肝機能障害者）及び 7 日間を超えて使用された者について、現時点で追加の対応が必要な事項は認められていないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特定使用成績調査 I から、特別な背景を有する患者等に対する本剤の安全性及び有効性について、現時点で特段の新たな対応は不要と判断した。

3-2. 特定使用成績調査 II（帯状疱疹後神経痛（PHN）に関する調査）

帯状疱疹後神経痛（Post Herpetic Neuralgia、以下、「PHN」）¹²⁾に対する本剤投与後の影響を検討する目的で、調査が実施された。本剤投与開始後約 4 週間は皮膚症状の経過等から全般改善度を確認し（観察調査）、5 週目以降は月毎に聞き取り調査（追跡調査）にて疼痛の残存状況が確認された（最長 12 カ月）。結果について、申請者は、以下のとおり説明している。

3-2-1. 安全性

収集された 764 例から 52 例 [本剤投与開始以降の情報が得られなかった 43 例及び同意取得後 2 日を超えて登録された登録違反 10 例（重複あり）] を除く 712 例が安全性解析対象症例とされた。副作用の発現割合は 0.7%（5/712 例）であった。認められた副作用は、腹部不快感、倦怠感、嘔吐、浮動性めまい、蕁麻疹、痙攣発作各 1 件であり、嘔吐、痙攣については重篤であったが、いずれも転帰は回復であった。

¹²⁾ 本剤投与開始時点で帯状疱疹由来の疼痛があり、本剤投与開始から 90 日時点で残存している帯状疱疹由来の疼痛が PHN と定義。

3-2-2. 有効性

観察調査では、安全性解析対象症例 712 例から 5 例（観察調査中に他の抗ヘルペスウイルス薬使用 3 例、本剤投与開始時に皮膚病変及び疼痛なし 1 例、投与後 5 週間の経過観察情報収集不能 1 例）を除く 707 例が有効性解析対象症例とされ、追跡調査では、安全性解析対象症例 712 例のうち 25 例（観察調査中に他の抗ヘルペスウイルス薬使用 3 例、4 週間の観察調査終了後、患者より初回来院時に疼痛なしと申告あり 22 例）を除く 687 例とされた。

観察調査における全般改善度は、担当医師により本剤投与開始時と観察期間終了時点の皮膚症状の状況を総合的に勘案し、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」の 5 段階で判定された。改善率（判定不能 9 例を除く）は 91.8%（641/698 例）であった。

追跡調査において PHN の長期経過を検討したところ、疼痛残存率¹³⁾ は 90 日時点 12.3% 及び 360 日時点 3.9%であった。

以上の調査の結果より、本剤の安全性及び有効性に特段の問題はないことが確認されたと考える。

機構は、特定使用成績調査Ⅱにおいて現時点で特段の新たな対応は不要と判断した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に、機構に報告された重篤な副作用は 103 例 145 件 [特定使用成績調査：2 例 2 件、自発報告（文献・学会報告等含む）：101 例 143 件] であり、感染症報告例はなかった。再審査申請時点の添付文書の使用上の注意から予測できない（以下、「未知」）副作用は 148 例 176 件であった。そのうち未知重篤は 39 例 45 件であり、2 件以上報告された副作用は中毒性脳症（「脳症」含む）4 件、血小板減少症（「血小板数減少」含む）3 件、汎血球減少症、意識変容状態、呼吸困難及び肝障害各 2 件であった。死亡例は 5 例 8 件（ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、劇症肝炎、腎不全、肝不全、血小板減少症、多臓器不全、死亡及び汎血球減少症各 1 件）認められた。なお、腎不全及び汎血球減少症については、添付文書の使用上の注意において既に注意喚起されている事象であるが、転帰は死亡のため未知として報告された。

再審査申請時点の未知の副作用への対応について、申請者は、以下のとおり説明している。

再審査期間終了後の対応であるが、アナフィラキシーショックについては CCDS（Company Core Data Sheet）において追記され、国内においても本剤との因果関係を否定できない症例の集積があったこと、脳症、せん妄については国内において本剤との因果関係を否定できない症例の集積があったことから、それぞれ添付文書の使用上の注意「重大な副作用」の項へ追記し、注意喚起を行った（平成 28 年 11 月）。上述の死亡例の副作用と本剤と

¹³⁾ 本剤投与開始から追跡調査期間中の疼痛消失までの日数が Kaplan-Meier 法によって検討された。

の関連については、原疾患、合併症、併用薬の影響又は情報不足のため評価困難であった。その他の未知の副作用については、本剤との明確な因果関係を示す症例は少ないことから、今後も関連情報を収集し適宜対応する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 薬物相互作用

再審査期間中に、薬物相互作用により副作用が発現したと疑われる報告はなかった。

6. 措置報告

本剤は平成 28 年 12 月時点で英国及び米国を含む 51 カ国において承認され、46 カ国で販売されている。なお、再審査期間中に、措置報告はなかった。

7. 研究報告

再審査期間中に、研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない）と判断した。

以上