ファムビル®錠250 mgに関する資料

旭化成ファーマ株式会社

ファムビル®錠250 mg

第1部（モジュール1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.4　特許状況

旭化成ファーマ株式会社

1.4 特許の状況

本申請は医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請であり、初回承認申請時から特許状況に関して変更はない。

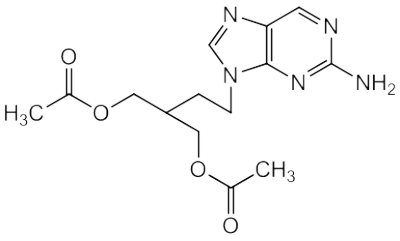
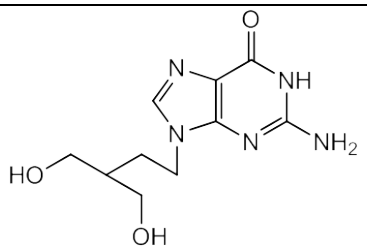
ファムビル®錠250 mg

第1部（モジュール1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

旭化成ファーマ株式会社

用語及び略号一覧

用語	化学名（一般名）	構造式	由来
ファムシクロビル Famciclovir	[2-(acetyloxymethyl)-4-(2-aminopurine-9-yl)-butyl]acetate JAN:ファムシクロビル r-INN: famciclovir		原薬
ペンシクロビル Penciclovir	9-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl) butyl]guanine r-INN: penciclovir		代謝物 （活性体）

略号	省略していない表現
ACV	aciclovir/アシクロビル
FCV	famciclovir/ファムシクロビル
HSV	Herpes simplex virus/単純ヘルペスウイルス
HSV-1	Herpes simplex virus type 1/単純ヘルペスウイルス1型
HSV-2	Herpes simplex virus type 2/単純ヘルペスウイルス2型
ITT	Intent-to-treat
JAN	Japanese Accepted Names/日本医薬品一般的名称
PC	Protocol-compatible
PCR	Polymerase chain reaction
PCV	penciclovir/ペンシクロビル
PCV-TP	penciclovir triphosphate/ペンシクロビル三リン酸化体
VACV	valaciclovir hydrochloride/バラシクロビル塩酸塩
VZV	varicella-zoster virus/水痘・帯状疱疹ウイルス

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 はじめに

ファムビル®錠250 mg（本剤）は、ファムシクロビル（famciclovir、FCV）を有効成分とする抗ウイルス薬である。

FCVは、スミスクライン・ビーチャム社（現 グラクソ・スミスクライン社）で開発されたプリン骨格を有する化合物であり、吸収後速やかにペンシクロビル（penciclovir、PCV）に代謝されて抗ウイルス活性を示す。PCVは、単純ヘルペスウイルス（herpes simplex virus、HSV）及び水痘・帯状疱疹ウイルス（varicella-zoster virus、VZV）の増殖抑制作用を示すものの、服薬時の吸収率が低いことから吸収率の改善を目的としてdiacetyl-6-deoxy誘導体であるFCVが合成され、経口抗ウイルス剤として開発された。

本剤の作用機序は、同種同効薬であるアシクロビル（aciclovir、ACV）に類似しており、活性体であるPCVがHSV感染細胞内においてウイルス由来のチミジンキナーゼにより一リン酸化体となった後、更に宿主細胞のチミジンキナーゼにより最終的に三リン酸化体となり、ウイルスのDNA合成におけるDNAポリメラーゼ活性を阻害、又はDNA鎖に取り込まれてその伸長を阻害することによって、ウイルスの増殖を抑制すると考えられている。この作用は、ヘルペスウイルス感染細胞で選択的に起こると考えられており、薬効濃度域において非感染細胞内ではPCVはほとんどリン酸化されず、宿主のDNA合成に対しては影響が少ないことが確認されている（帯状疱疹承認時資料概要　ホ項参照）。

海外では、1993年12月に英国で帯状疱疹の適応症で初めて承認された。単純疱疹については、1995年4月に英国、同年12月に米国で再発型性器ヘルペスの適応症で承認された。2011年12月時点で、英国及び米国を含めて50カ国以上において、再発型口唇ヘルペス、初発型及び再発型性器ヘルペス、性器ヘルペスの再発抑制、帯状疱疹の適応症で承認・販売されている。

本邦では2008年4月、「帯状疱疹」を適応症として1回500 mg 1日3回の用法・用量で承認され、医療現場にて使用されている。

本開発は、ファムビル®錠250 mgに対し「単純疱疹」の効能及びその用法・用量「1回250 mg 1日3回」を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うものである。

1.5.1.2 単純疱疹の概要

単純疱疹は、HSVが皮膚や粘膜に感染することにより、病変部位に水疱を形成する疾患である。

初感染後、神経節に潜伏したHSVは、発熱、紫外線、疲労、月経や性交等の刺激や細胞性免疫の低下により再活性化する。再活性化したHSVは、知覚神経を下行して皮膚や粘膜の細胞内で増殖して回帰発症する[1)]。

多くの場合、初感染は不顕性であるが、発症した場合にはHSVに対する免疫がないために高熱やリンパ節腫脹等の全身症状を伴い、皮疹も広範囲に分布する[2)]。

しかし、再発の場合は免疫不全者を除き全身症状を伴わず、症状は比較的軽く皮疹は限局的である[2)]。

単純疱疹の臨床経過は、初期に病変部位で違和感やそう痒感等の前駆症状が起こり、その後、紅斑、丘疹、水疱、潰瘍と進行し、痂皮化して最終的に治癒するという推移を示す[3)]。

HSVは、生物学的、物理化学的及び免疫学的差異から、1型（herpes simplex virus type 1、HSV-1）と2型（herpes simplex virus type 2、HSV-2）に分類される。HSV-1、HSV-2ともに皮膚や粘膜に感

染するが、HSV-1は顔面を中心とした上半身に、HSV-2は性器を中心とした下半身に再発を繰り返す。単純疱疹は、病変部位や臨床症状の違いにより、口唇ヘルペス、顔面ヘルペス、カポジ水痘様発疹症、性器ヘルペス等の病型に分類される[2)]。

口唇・顔面ヘルペスは、口唇周囲や顔面に発症し、患者の多くは再発型である[4)]。カポジ水痘様発疹症は、アトピー性皮膚炎等の皮膚バリア機能が低下した病変部位にHSVが経皮感染し、播種状に皮疹が出現する疾患である。初感染が多いが、再発型口唇ヘルペス等から拡大することもあり、発熱やリンパ節の腫脹を伴うことも多い[4)]。性器ヘルペスは、性器やその周囲の肛門や殿部に発症する。初感染では病変が広範囲で症状が強く、発熱等の全身症状を伴うことが多いが、再発では症状は軽く、全身症状を伴うことは少ない[5)]。

単純疱疹は、日常診療でよくみられる皮膚感染症あるいは性感染症疾患である。兵庫県皮膚科医会が実施した「皮膚病サーベイランス」では、単純疱疹は、皮膚感染症の中で報告数が多い疾患の一つである[6)]。また、性器ヘルペスは、性感染症としてはクラミジア感染症や淋菌感染症に次ぐ患者数で、重要な疾病と捉えられており、2009年度の国立感染症研究所の感染症発生動向調査では、定点把握4性感染症の約15%を占めている。また、本田らの調査（表 1.5-1）では、東京慈恵会医科大学皮膚科に受診した単純ヘルペス患者の病型別患者数は、口唇・顔面ヘルペス、性器ヘルペス、カポジ水痘様発疹症の順に多かった[2)4)]。

兵庫県皮膚科医会の「皮膚病サーベイランス」によると、単純疱疹の報告数は1987～2003年の17年間で1.7倍に増加し、今後も増加すると予想されている[6)]。その内、カポジ水痘様発疹症は、17年間で約3倍に急増しており、単純疱疹とアトピー性皮膚炎の増加が原因と考察されている[6)]。一方、2009年度の感染症発生動向調査による性器ヘルペスの定点調査では、男性は2000～2006年までほぼ横ばいで2007年から減少、女性は2000～2005年までは緩やかな増加傾向は認められているが2006年から減少している[7)]。ただし、2006年4月の感染症法の改定に伴い、「明らかな再発例」は届出不要になったことを考慮すると、2006～2007年以降も性器ヘルペス患者数は横ばい若しくは増加していると予想される。

表 1.5-1 皮膚粘膜の単純ヘルペスウイルス感染症の臨床病型とウイルス型

臨床症状	症例数	HSV-1	HSV-2
歯肉口内炎	26	24	0
カポジ水痘様発疹症	206	202	3
口唇ヘルペス	487	455	0
顔面ヘルペス	230	220	4
耳・頭部の単純ヘルペス	10	10	0
ヘルペス性ひょう疽	70	36	20
躯幹・上肢の単純ヘルペス	45	27	9
初感染性器ヘルペス	105	71	34
再発型性器ヘルペス	329	17	265
恥丘・肛門の単純ヘルペス	24	4	19
陰嚢ヘルペス	4	0	4
殿部ヘルペス	140	6	121
下肢の単純ヘルペス	41	1	34

（1982～2002年、n=1788）
※文献2)を一部改変

通常、単純疱疹は、紅斑・丘疹、水疱・膿疱等の臨床症状とその経過、発症部位、病歴により診断可能である[8)]。

単純疱疹の鑑別診断として、ウイルス学的検査、血清学的検査が実施される。ウイルス学的検査は、HSVの検出やHSVの型を同定する必要がある場合に用いられる。主なものとして、抗原検出法、ウイルス分離培養法及びPolymerase chain reaction（PCR）法がある。蛍光抗体法等の抗原検出法は、簡便でHSV型の同定も可能であるが、他検査に比べ偽陰性率が高い[4)8)]。ウイルス分離培養は、感度良くHSVの分離が可能であるが、分離培養に数日を要し、HSVの型を同定することができない[4)8)]。そのため、現在では、より迅速で高感度にHSVの検出が可能であり、加えて、HSVの型の同定も可能なPCR法が用いられることが多い[8)]。

血清学的検査は、簡便な鑑別診断法として実施され、主に単純疱疹の初感染例の鑑別に用いられる[4)8)]。

1.5.1.3 単純疱疹の治療法及びその問題点

単純疱疹の治療には、抗ヘルペスウイルス薬が用いられることはすべての患者で共通しているが、症状や重症度に応じて抗ヘルペスウイルス薬の経口薬、注射薬及び外用薬が適宜選択される。各薬剤の使い分けは以下のとおりである。

HSVは皮膚や粘膜だけでなく神経節でも増殖していることから、ごく軽症の場合や治癒過程の場合を除き、全身投与が原則となる[1)]。全身投与の場合、ほとんどの患者に対しては経口薬が第一選択薬である。ただし、免疫不全を伴う重症患者にはACVの注射薬が適応となる[1)]。外用薬は軽症例や患者が内服療法に抵抗がある場合に適応となるが、ウイルス排泄を完全に抑制できず、局所保護程度の効果しかないため、病期を有意に短縮することはない[5)]。外用薬は、神経節のウイルス量を減少させることができないため、単独で使用すべきではないと指摘されている[1)]。

本邦では、単純疱疹に対する経口薬として、ACV及びACVのプロドラッグであるバラシクロビル塩酸塩（valaciclovir hydrochloride、VACV）が適応を取得している（表 1.5-2）。両薬剤は、単純疱疹の症状発現後の患者に対しては5日間投与される。また、年に6回以上再発を繰り返す性器ヘルペス患者に対しては、VACVの再発抑制療法も行われる。本邦の単純疱疹に関する治療ガイドラインとしては、日本感染症学会の「性感染症 診断・治療ガイドライン2011」[5)]が示されており、ACV及びVACVが性器ヘルペスの標準治療薬として推奨されている。

一方、海外では、単純疱疹に対する経口薬として、FCV、ACV及びVACVが50カ国以上で承認・販売されている（表 1.5-3、1.6「外国における使用状況等に関する資料」参照）。単純疱疹に関する治療ガイドラインとしては、米国Centers for Disease Control and Prevention（CDC）の推奨ガイドライン（2010）が示されており、FCV、ACV及びVACVは性器ヘルペスの標準治療薬として推奨されている。また、Cecil MEDICINE、HARRISON'S等の代表的な海外の内科学成書には、FCV、ACV及びVACVは口唇・顔面ヘルペスや性器ヘルペスの標準治療薬として記載されている。

表 1.5-2 本邦での単純疱疹に対する経口薬の用法・用量

薬剤	適応症	用法・用量
ACV錠	単純疱疹	200 mg 1日5回5日間
VACV錠	単純疱疹	500 mg 1日2回5日間 （初発型性器ヘルペスは10日間まで）
	性器ヘルペスの再発抑制	500 mg 1日1回 （HIV患者は500 mg 1日2回）

表 1.5-3 欧米での単純疱疹に対する経口薬の用法・用量

薬剤	国	適応症	用法用量
FCV錠	米国	再発型性器ヘルペス	1000 mg 1日2回1日間
		再発型口唇・顔面ヘルペス	1500 mg 1日1回1日間
		再発型性器ヘルペスの再発抑制	250 mg 1日2回1年間
		HIV患者での再発型単純疱疹	500 mg 1日2回7日間
	欧州	初発型性器ヘルペス	250 mg 1日3回5日間
		再発型性器ヘルペス	125 mg 1日2回5日間
		再発型性器ヘルペスの再発抑制	250 mg 1日2回6～12カ月 （HIV患者は500 mg）
ACV錠	米国	初発型性器ヘルペス	200 mg 1日5回（4時間ごと）10日間
		再発型性器ヘルペス	200 mg 1日5回（4時間ごと）5日間
		再発型性器ヘルペスの再発抑制	400 mg 1日2回12カ月
	欧州	単純疱疹	200 mg 1日5回（4時間ごと）5日間
		再発型単純疱疹	200 mg 1日4回（6時間ごと）
VACV錠	米国	初発型性器ヘルペス	1000 mg 1日2回10日間
		再発型性器ヘルペス	500 mg 1日2回3日間
		性器ヘルペスの再発抑制	1000 mg 1日1回又は500 mg 1日1回
		口唇・顔面ヘルペス	2000 mg 1日2回1日間（12時間ごと）
	欧州	初発型単純疱疹	500 mg 1日2回10日間
		再発型単純疱疹	500 mg 1日2回5日間
		単純疱疹の再発抑制	250 mg 1日2回又は500 mg1日1回

本邦で承認されている単純疱疹に対する経口抗ヘルペスウイルス薬はACV及びVACVであるが、VACVはACVのプロドラッグであるため、活性成分としてはACVの1成分のみであり、治療の選択肢が限られている。

本剤はACV及びVACVとは活性成分が異なる経口抗ヘルペスウイルス薬であり、VACV、ACVで併用注意薬であるシメチジン、テオフィリンの投与下においても、FCVの薬物動態はこれらの影響を受けない（帯状疱疹承認時資料概要　ヘ項参照）ため、これらの薬剤を投与している患者に対しても治療の選択肢を広げることが可能である。FCVは経口抗ヘルペスウイルス薬として既に50カ国以上で承認・販売されており、口唇・顔面ヘルペス及び性器ヘルペスについてはACV及びVACVに並ぶ標準治療薬として位置付けられている。

このような状況を踏まえ、本剤の単純疱疹に対する効能を取得することは、ファーストラインの位置付けになりうる新たな治療薬を本邦の医療現場に提供することであり、医療上意義のあることと考える。

以上より、本剤に単純疱疹の効能を追加すべく、単純疱疹を対象とした臨床開発を開始した。

1.5.2 開発の経緯（新効能及び新用法用量に係る医薬品）

1.5.2.1 非臨床試験成績の概略

1.5.2.1.1 効力を裏付ける試験

今回の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請は「単純疱疹」の効能追加であるが、HSVに対する本薬の薬理作用はVZVと併せて評価し、帯状疱疹の適応取得時に提出していることから新たな薬理作用の検討は実施しなかった。

1.5.2.2 臨床試験成績の概略

本剤の単純疱疹に対する承認申請は、「単純疱疹」の効能についてのみ申請を一旦取り下げ、追加第III相比較試験を実施した上で、今般再申請を行ったものである（1.5.2.2.5 「初回承認申請後の経緯」参照）。したがって、単純疱疹の効能追加及び用法・用量追加申請のための評価資料は、A* 社が19[redacted]年の申請時に提出した第II相試験2試験、第III相試験2試験に加え、新たに実施した追加第III相比較試験の計5試験とした。これらの試験の概略を表 1.5-4に示した。なお、本邦にて実施した臨床試験により、本剤の有効性及び安全性が評価可能であると考えたことから、海外で実施された臨床試験は本申請の評価パッケージに含めなかった。

＊；新薬承認情報提供時に置き換えた

表 1.5-4 臨床試験の概略

試験区分 (試験期間)		試験の種類	対象病型※※	症例数	用法・用量	投与期間
第II相 (国内)	前期試験 (1991年5月～1992年3月)	非盲検 非対照	初発型性器ヘルペス 再発型性器ヘルペス 再発型口唇・顔面ヘルペス カポジ水痘様発疹症 殿部ヘルペス ヘルペス性ひょう疽 その他皮膚単純ヘルペス	43例	500 mg 1日2回	5日
	後期試験 (1992年9月～1993年10月)	二重盲検 (用量検索)	初発型性器ヘルペス カポジ水痘様発疹症	計161例 125 mg群:53例 250 mg群:54例 500 mg群:54例	125 mg 250 mg 500 mg 各 1日3回	5日
第III相 (国内)	比較試験 (1994年9月～1996年3月)※	二重盲検 (対照:ACV)	初発型性器ヘルペス 初発型口唇・顔面ヘルペス カポジ水痘様発疹症 その他	計245例 FCV群:127例 ACV群:118例	FCV 250 mg 1日3回 ACV 200 mg 1日5回	5日
	オープン試験 (1994年10月～1996年2月)	非盲検 非対照	再発型性器ヘルペス 再発型口唇・顔面ヘルペス 殿部ヘルペス ヘルペス性ひょう疽 その他皮膚単純ヘルペス	108例	250 mg 1日3回	5日
[redacted]相談 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日			＜相談項目＞ [redacted]について [redacted]について			
第III相 (国内)	追加第III相比較試験 (20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月)	二重盲検 (対照: VACV)	口唇・顔面ヘルペス カポジ水痘様発疹症 性器ヘルペス (初発・再発は問わない)	計562例 FCV群: 281例 VACV群: 281例	FCV: 250 mg 1日3回 VACV: 500 mg 1日2回	5日

※前回申請時の面接調査会指摘事項に基づき単純疱疹及び帯状疱疹の第III相比較試験に対して、併用薬剤の再調査を実施した（添付資料5.3.5.1-2）。

※※すべての試験で対象病型の初発型・再発型の別はすべて問診で確認されているが、初発型について、追加第III相比較試験は「初発型」、それ以外の試験は「初感染」と異なる表記で集計されている。本項では、追加第III相比較試験以外の試験で「初感染」と表記されている対象病型を、すべて「初発型」として記載を統一した。

1.5.2.2.1 前期第II相試験（1991年～1992年、 A* 社）

単純疱疹に対する本剤の有効性及び安全性を1回500 mg 1日2回5日間投与により検討した。対象疾患は初発型性器ヘルペス、初発型口唇・顔面ヘルペス、カポジ水痘様発疹症、再発型性器ヘルペス、再発型口唇・顔面ヘルペス、殿部ヘルペス、ヘルペス性ひょう疽及びその他の皮膚単純ヘルペスとした。その結果、本剤の有効率（「有効」以上と判定された症例の割合）は87.2%（34/39例）、安全率（「全く問題なし」と判断された症例の割合）は100%（39/39例）であり、単純疱疹に対し有用な薬剤であることが示唆された。

＊；新薬承認情報提供時に置き換えた

1.5.2.2.2 後期第II相試験（1992年～1993年、 A* 社）

単純疱疹に対する本剤の至適用量の探索を目的として、本剤 1回125 mg、250 mg及び500 mg 1日3回5日間投与による二重盲検3群比較試験を実施した。対象疾患は初発型性器ヘルペス及びカポジ水痘様発疹症とした。その結果、有効率は125 mg群 78.0%（32/41例）、250 mg群 93.2%（41/44例）及び500 mg群 88.1%（37/42例）であり、125 mg群のみ80%を下回り、他群に比べると若干低い結果であった。したがって、本剤の単純疱疹に対する十分な治療効果が期待できる用量は1回250 mg以上と推察した。安全率は、125 mg群 95.1%（39/41例）、250 mg群 95.5%（42/44例）、500 mg群 100%（44/44例）であり、群間に大きな差はなかった。

以上のことから、第III相試験の用法・用量は1回250 mg 1日3回が妥当と判断した。

1.5.2.2.3 第III相比較試験（1994年～1996年、 A* 社）

単純疱疹に対する本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、ACV錠を対照とし、本剤 1回250 mg 1日3回5日間投与、ACV 1回200 mg 1日5回5日間投与の二重盲検比較試験を実施した。対象疾患は、初発型性器ヘルペス、初発型口唇・顔面ヘルペス及びカポジ水痘様発疹症とした。

その結果、Intent-to-treat （ITT）解析での有効率は、FCV群 81.1%（103/127例）、ACV群 87.1%（101/116例）であった。有効率の差の90%信頼区間は-13.56～1.63%であり、対照薬に対する非劣性（同等性）は検証できなかった（Δ=10%）。しかし、副次的に実施したProtocol-compatible（PC、プロトコールの規定に合致した解析対象集団）解析での有効率は、FCV群94.2%（97/103例）、ACV群91.8%（90/98例）、有効率の差の90%信頼区間は-3.36～8.03%であり、本剤1回250 mg 1日3回5日間投与でのACVに対する非劣性（同等性）を示唆する結果が得られた。

安全性に関して、ITT解析での安全率はFCV群 80.3%（102/127例）、ACV群 86.2%（100/116例）と、両群に差はなかった。

1.5.2.2.4 第III相オープン試験（1994年～1996年、 A* 社）

単純疱疹に対する本剤の有効性及び安全性の検討を目的として本剤 1回250 mg 1日3回5日間投与のオープン試験を実施した。対象疾患は、再発型性器ヘルペス、再発型口唇・顔面ヘルペス、殿部ヘルペス、ヘルペス性ひょう疽及びその他の皮膚単純ヘルペスとした。その結果、本剤の有効率は97.8%（88/90例）、安全率は92.4%（97/105例）と、各病型に対する有効性及び安全性が確認された。

1.5.2.2.5 初回承認申請後の経緯

本邦では、19[redacted]年[redacted]月に A* 社が「単純疱疹」及び「帯状疱疹」の効能について本剤の申請を行い、[redacted]本剤は旭化成株式会社（2003年10月より、旭化成ファーマ株式会社）に[redacted]合意していた。審査の過程で、両適応症ともに対照薬であるACVとの非劣性（同等性）が検証されなかったため、本剤の有効性を評価することは困難であり、新たな臨床試験の実施が必要であるという判断が、20[redacted]年[redacted]月に審査当局によりなされた。

A* 社は20[redacted]年にグローバル本社の合併により B* 社となり、これに伴い海外では本剤の権利はノバルティスファーマ社に譲渡されていたため、 B* 社による追加臨床試験の実施は不可能であった。そこで本邦での開発を継続するために[redacted]こと、申請添付資料として19[redacted]年に A* 社が提

＊；新薬承認情報提供時に置き換えた

出した資料を利用すること及びノバルティスファーマ社が治験薬や海外での本剤の情報を提供することとなった。この契約に基づき、旭化成株式会社は20[redacted]年[redacted]月に
B* 社の申請と同一内容で本剤の承認申請を行い、その後 B* 社の申請取り下げに伴い単独の申請者となった。2004年より旭化成ファーマ株式会社は、帯状疱疹のみを対象とした追加第III相臨床試験を新たに実施して申請資料に追加し、申請効能・効果から「単純疱疹」を削除して承認審査を受けた結果、2008年4月、本剤は「帯状疱疹」を効能として承認された。

20[redacted]年[redacted]月、旭化成ファーマ株式会社とマルホ株式会社は共同開発契約を締結し、単純疱疹患者を対象とした追加第III相比較試験の実施及び「単純疱疹」の効能並びにその用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）を計画した。

1.5.2.2.6 追加第III相比較試験の立案及び[redacted]相談

第III相比較試験は、初発型性器ヘルペス、初発型口唇・顔面ヘルペス及びカポジ水痘様発疹症を対象に実施したが、主要解析であるITT解析の有効率で対照薬であるACVに対する本剤の非劣性（同等性）が検証されなかった（差の90%信頼区間：-13.56～1.63、Δ=10%）。その要因として、ITT解析対象の「初診時以降来院せず」症例がFCV群のみに偏っていたことが影響していると考えられた。それらの症例を含めプロトコール逸脱例を除外し、副次的に実施したPC解析では、有効率の差の90%信頼区間は-3.36～8.03%と本剤の有効性を示唆する結果が得られた。

これらの結果を踏まえ、適切な試験計画に基づき再度第III相比較試験を実施し、試験データの品質を確保することで、単純疱疹に対する本剤の有効性を明確にできると考え、追加試験（追加第III相比較試験）を立案した。

追加第III相比較試験の立案に先立ち、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、独立行政法人　医薬品医療機器総合機構（以後、機構）と[redacted]及び[redacted]に関する[redacted]相談（受付番号：[redacted]、以後対面助言）を実施した。

対面助言結果を踏まえ、追加第III相比較試験を計画した。

1.5.2.2.7 追加第III相比較試験（20[redacted]年～20[redacted]年、マルホ株式会社）

追加第III相比較試験では上記の対面助言の結果を踏まえ、単純疱疹に対する本剤 1回250 mg 1日3回5日間投与の有効性及び安全性の検討を目的として、VACV錠 1回500 mg 1日2回5日間投与を対照に二重盲検比較試験を実施した。病型ごとに群間の分布が不均衡にならないように、病型を層化因子とした動的割付を実施した。層化因子の水準は、口唇・顔面ヘルペス、カポジ水痘様発疹症、初発型性器ヘルペス及び再発型性器ヘルペスとした。また、病型ごとの評価を可能とするため、病型ごとの目標症例数（各群25例以上）を設定した。主要評価項目は、各病型での評価が可能な「全ての単純疱疹の病変部位が治癒するまでの日数」とし、試験を実施した。

その結果、「全ての単純疱疹の病変部位が治癒するまでの日数」のハザード比の点推定値（その両側95%信頼区間）は、0.918（0.774～1.088）であった。信頼区間の下限が非劣性限界値として設定した0.76を上回ったことから、本剤のVACVに対する非劣性が検証された。また、投与群間のKaplan-Meier曲線は類似し「全ての単純疱疹の病変部位が治癒するまでの日数」の25%、50%及び75%点は両群ともにそれぞれ5日、6日及び8日であった。これらの結果から、VACVと同様に、本剤は単純疱疹に対する有効性が期待できる薬剤であると考えられた。

因果関係を問わない有害事象の発現率は、FCV群22.1%（62/281例）、VACV群15.0%（42/280例）

とFCV群でやや高かったが、因果関係が否定できない有害事象の発現率は、FCV群8.9%（25/281例）、VACV群7.5%（21/280例）と両群で大きな違いはなかった。また、重篤及びその他安全性への問題が懸念される有害事象も認められなかったことから、本剤1回250 mg 1日3回5日間投与は、安全性についても問題ない用法・用量と考えられた。

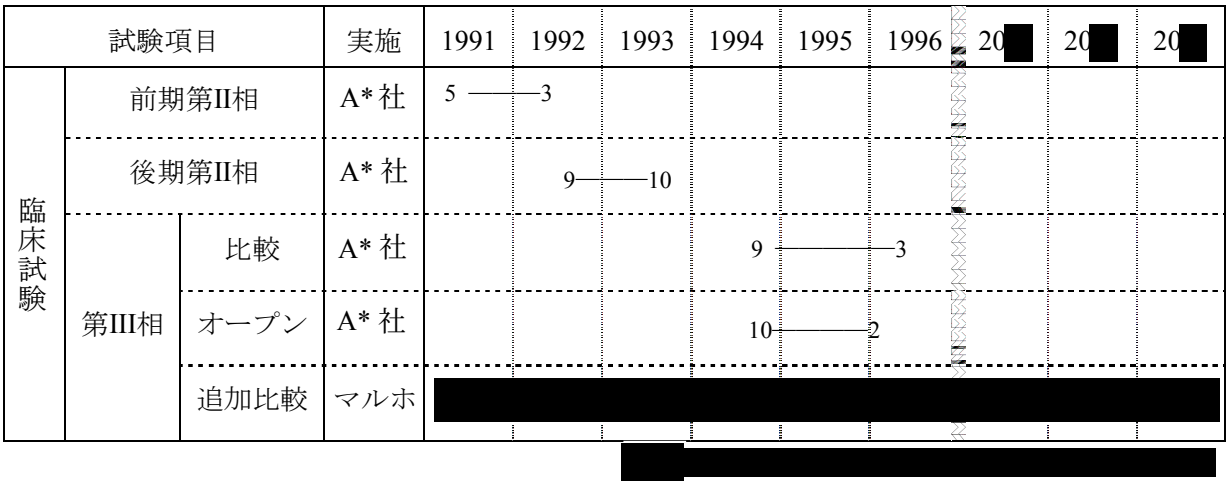
以上の結果から、本剤 1回250 mg 1日3回5日間投与は単純疱疹に対して有効性が期待でき、かつ安全性に問題のない用法・用量であると考えた。

以上の経緯を踏まえ、単純疱疹の効能及びその用法・用量の追加を目的とする医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

1.5.2.3 開発の経緯図

本剤の開発の経緯は図 1.5-1のとおりである。

図 1.5-1 開発の経緯図



1.5.3 特徴及び有用性

1.5.3.1 非臨床試験からみた特徴及び有用性

今回の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請は、「単純疱疹」の効能追加であるが、HSVに対する本薬の薬理作用はVZVと併せて評価している。当該資料は帯状疱疹の適応取得時に提出しているため、以下にその概要を再掲する（帯状疱疹承認時資料概要　ホ項参照）。

(1) PCVはHSVに対し、高い抗ヘルペスウイルス作用を有する。ACVと比較してウイルス増殖抑制作用が持続する。

単純疱疹及び帯状疱疹に対する効能を有し、本剤と同様の作用機序を有すると考えられるACVを対照として、PCVの抗ヘルペスウイルス作用を比較検討した。

*In vitro*試験でのプラーク減少法による検討では、PCVとACVのHSV及びVZVに対する抗ウイルス活性はほぼ同程度であった。また、ウイルス産生減少法による抗HSV活性及び感染中心価測定法による抗VZV活性の検討では、PCVはACVに比べて強い活性を示し、より短時間で抗ウイルス作用を発現し、より長時間にわたり作用が持続した。

動物モデルを用いた試験においてHSV皮膚病変部位のスコアを検討した際、FCVはACVより強い皮膚病変抑制作用を示した。また、HSVを全身感染させたマウスでの生存率の上昇及びウイル

＊；新薬承認情報提供時に置き換えた

ス増殖抑制に対してそれぞれPCVはACVより優れた作用を示した。

ウイルスDNA複製過程においてウイルスDNAポリメラーゼとの親和性がPCVはACVより弱いものの、ウイルス感染細胞内での三リン酸化体の生成速度についてPCVはACVに比べより速く、高濃度で存在し、更に長時間安定であった。したがってウイルス感染細胞内に取り込まれたPCVはACVより速く、長時間にわたり抗ウイルス作用を示すものと考えられた。

また、非感染細胞内においてはペンシクロビル三リン酸（penciclovir triphosphate、PCV-TP）はほとんど認められず、非感染細胞のDNA合成及び[^{3}H]thymidineの取り込み量に対して100 μg/mLの濃度まで影響を与えなかったことから、FCVは宿主細胞への影響は少なく、ヘルペスウイルスに対して高い選択性を示すものと考えた。

1.5.3.2 臨床試験からみた特徴及び有用性

(1) 単純疱疹に対し、VACVと臨床上同等の有効性を有する。

現在、本邦で標準的に使用されている単純疱疹治療薬はVACVである。追加第III相比較試験では「全ての単純疱疹の病変部位が治癒するまでの日数」を主要評価項目とし、VACVに対する本剤の非劣性を検証した。

その結果、ハザード比の点推定値（両側95%信頼区間）は、0.918（0.774～1.088）であり、信頼区間の下限が非劣性限界値として設定した0.76を上回ったことから、本剤のVACVに対する非劣性が検証された。また、投与群間のKaplan-Meier曲線の推移は類似し、「全ての単純疱疹の病変部位が治癒するまでの日数」の25%、50%及び75%点は両群ともにそれぞれ5日、6日及び8日であった。この結果から、VACVと同様に、本剤は単純疱疹に対する有効性が期待できる薬剤であると考えた。

(2) 単純疱疹に対し、安全に使用できる薬剤である。

臨床試験で認められた有害事象の発現率は、類薬のACV及びVACVと比較して大きな違いはなかった。VACVを対象とした追加第III相比較試験において、因果関係を問わない有害事象の発現率は、FCV群22.1%（62/281例）、VACV群15.0%（42/280例）とFCV群でやや高かったが、因果関係が否定できない有害事象の発現率は、FCV群8.9%（25/281例）、VACV群7.5%（21/280例）と両群で大きな違いはなかった。また、重篤及びその他安全性への問題が懸念される有害事象も認められなかった。

既承認の情報で懸念されている本剤のリスクは、精神神経症状の発現、重篤な皮膚障害の発現及び腎機能障害患者での本剤の排泄遅延による副作用の発現であるが、本開発で収集した安全性情報は、既承認の帯状疱疹におけるリスクを上回るものではなく、臨床上懸念される新たなリスクは認められなかった。更に、単純疱疹での申請用法・用量は、本剤1回250 mg 1日3回であり、既承認の帯状疱疹の用法・用量（500 mg 1日3回）と比較すると1日用量は半量である。そのため、単純疱疹の用法・用量における安全性は、帯状疱疹での安全性に比べ、問題となる有害事象の発現が高くなる可能性は低いと考えた。

1.5.4 開発の経緯のまとめ

本剤1回250 mg 1日3回経口投与の有効性はVACVに劣らないものであり、安全性に関しても臨床上大きな問題となるものはなかった。これらの結果から、本剤の臨床的位置付けは、ACV及びVACVと並び、単純疱疹の第一選択薬になりうるものと考えた。また、現在、本邦の単純疱疹に

対する主な治療薬は、1活性成分（ACV）のみであり、欧米等で既に広く臨床使用されている本剤が本邦の医療現場で使用可能となることは、単純疱疹治療の選択肢を広げ、臨床的意義のあるものと考えた。

以上より、本剤の効能・効果に「単純疱疹」及びその用法・用量を追加する「医療用医薬品（4）新効能医薬品」及び「医療用医薬品（6）新用量医薬品」として、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請することとした。

申請内容は表 1.5-5のとおりである。

表 1.5-5 ファムビル®250 mg錠の申請内容

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>申請品目</td><td>ファムビル®250 mg錠</td></tr>
<tr><td>申請区分</td><td>医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>ファムシクロビル</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>単純疱疹、帯状疱疹</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。

用法・用量に関連する使用上の注意
腎機能障害者
腎機能障害のある患者では投与間隔をあけて減量することが望ましい。腎機能に応じた本剤の投与量及び投与間隔の目安は下表のとおりである。〔「慎重投与」、「高齢者への投与」、「過量投与」及び〔薬物動態〕「5.腎機能障害者における薬物動態」の項参照〕
腎機能に応じた本剤の減量の目安注)
<table>
<tr><th>ｸﾚｱﾁﾆﾝｸﾘｱﾗﾝｽ
（mL／分）</th><th>単純疱疹の治療</th><th>帯状疱疹の治療</th></tr>
<tr><td>≧60</td><td rowspan="2">1回250 mgを1日3回</td><td>1回500 mgを1日3回</td></tr>
<tr><td>40-59</td><td>1回500 mgを1日2回</td></tr>
<tr><td>20-39</td><td>1回250 mgを1日2回</td><td>1回500 mgを1日1回</td></tr>
<tr><td><20</td><td>1回250 mgを1日1回</td><td>1回250 mgを1日1回</td></tr>
</table>
注）外国人における成績をもとに設定した。

血液透析患者
血液透析患者には本剤250 mgを透析直後に投与する。なお、次回透析前に追加投与は行わない。</td></tr>
</table>

下線部：変更箇所

1.5.5 引用文献

1)本田まりこ: αヘルペスウイルス感染症の治療と予防　αヘルペスウイルス感染症（皮膚科領域）に対する治療　日本臨床 2006; 64(3): 306-310.

2)本田まりこ: ヘルペスウイルス感染症　各科領域でのヘルペスウイルス感染症　皮膚科領域 日本臨床 2006; 64(3): 95-98.

3)Spruance SL, Overall JC Jr, Kern ER, Krueger GG, Pliam V, Miller W. The natural history of recurrent herpes simplex labialis: implications for antiviral therapy. N Engl J Med. 1977; 297(2): 69-75.

4)新村眞人、本田まりこ、峰咲幸哲、松尾光馬: ヘルペスカラーアトラス　単純ヘルペス　東京: 臨床医薬研究協会; 2002. 5-13.

5)本田まりこ: 性器ヘルペス　日本性感染症学会誌 2011; 22(1): 65-69.

6)小野公義: 皮膚病サーベイランス　17年間の動向　－1987年～2003年－　皮膚病診療 2004; 26(9): 1194-1203.

7)岡部信彦、多田有希: 発生動向調査から見た性感染症の最近の動向　日本性感染症学会誌 2011; 22(1): 126-141.

8)木村宏、森島恒雄: ヘルペスウイルス感染症　診断・治療・予防　ヘルペスウイルス感染症の診断　日本臨床 2006; 64(3): 55-58.

ファムビル®錠250 mg

第1部（モジュール1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

旭化成ファーマ株式会社

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

ファムシクロビルは、英国及び米国を含む50カ国以上において、再発型口唇ヘルペス、初発型及び再発型性器ヘルペス、性器ヘルペスの再発抑制及び帯状疱疹の適応症で承認・販売されている。海外における承認状況を表 1.6-1に示す。

表 1.6-1 海外における承認状況

国名	初回承認年月
アイスランド	1995年10月
アイルランド	1995年6月
アゼルバイジャン	2011年12月
アメリカ合衆国	1994年6月
アラブ首長国連邦	1995年4月
アルゼンチン	1996年3月
アルメニア	2011年3月
イギリス	1993年12月
イタリア	1995年6月
インドネシア	1995年5月
ウクライナ	2003年9月
ウズベキスタン	2011年2月
オーストラリア	1995年4月
オーストリア	1995年3月
オマーン	1997年9月
カザフスタン	2010年6月
カタール	1996年4月
カナダ	1995年7月
韓国	1997年4月
キプロス	1995年12月
ギリシャ	1996年8月
グアテマラ	1995年2月
クウェート	1995年10月
グルジア	2010年3月
ケニア	1994年11月
サウジアラビア	1996年3月
スイス	1995年12月
スウェーデン	1994年9月
スペイン	1994年12月
タイ	1995年10月
台湾	1998年5月
デンマーク	1994年5月

国名	初回承認年月
ドイツ	1994年11月
トルコ	1997年11月
ナミビア	2004年8月
ニュージーランド	1994年11月
バーレーン	1996年6月
パキスタン	1996年5月
ハンガリー	1996年7月
バングラディッシュ	2005年7月
フィンランド	1995年2月
フランス	1996年7月
ボツワナ	2010年12月
香港	1995年7月
マルタ	1994年1月
マレーシア	1995年7月
南アフリカ	1995年8月
メキシコ	1994年10月
モルドバ	2009年10月
ヨルダン	1996年3月
ルクセンブルグ	1997年4月
レバノン	1996年10月
ロシア	1994年5月

（2012年11月現在）

1.6.2 主たる承認国における添付文書及び企業中核データシート

本剤（ファムビル®250 mg錠）の主たる承認国における添付文書として、米国及び英国の添付文書の原文と和訳を以下に示す。また、企業中核データシート（Company core data sheet、CCDS）を併せて添付する。

なお、本剤は、EU各国において、それぞれ承認取得されたため、添付文書（Summary of product characteristics：SmPC）は、各国間で記載内容が統一されていなかった。しかしながら、2010年にEuropean Medicines Agency（EMA）により統一が必要と評価され、EU内で添付文書の記載は統一されている。

以上の経緯を踏まえ、EUの主要国としては、英国の添付文書のみを添付した。

米国 FAMVIR

添付文書

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use FAMVIR® safely and effectively. See full prescribing information for FAMVIR.

FAMVIR (famciclovir) tablets
Initial U.S. Approval: 1994

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1.3) 01/2011

----------INDICATIONS AND USAGE----------

FAMVIR, a prodrug of penciclovir, is a nucleoside analog DNA polymerase inhibitor indicated for:

Immunocompetent Adult Patients (1.1)

- Herpes labialis (cold sores)
  - Treatment of recurrent episodes
- Genital herpes
  - Treatment of recurrent episodes
  - Suppressive therapy of recurrent episodes
- Herpes zoster (shingles)

HIV-Infected Adult Patients (1.2)

- Treatment of recurrent episodes of orolabial or genital herpes

Limitation of Use (1.3)

The efficacy and safety of FAMVIR have not been established for:

- Patients <18 years of age
- Immunocompromised patients other than for the treatment of recurrent episodes of orolabial or genital herpes in HIV-infected patients
- Black and African American patients with recurrent genital herpes

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

Immunocompetent Adult Patients (2.1)	
Herpes labialis (cold sores)	1500 mg as a single dose
Genital herpes Treatment of recurrent episodes Suppressive therapy	 1000 mg twice daily for 1 day 250 mg twice daily
Herpes zoster (shingles)	500 mg every 8 hours for 7 days
HIV-Infected Adult Patients (2.2)	
Recurrent episodes of orolabial or genital herpes	500 mg twice daily for 7 days

Patients with renal impairment: Adjust dose based on creatinine clearance. (2.3)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Tablets: 125 mg, 250 mg, 500 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

Known hypersensitivity to the product, its components, or Denavir® (penciclovir cream). (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

Acute renal failure: May occur in patients with underlying renal disease who receive higher than recommended doses of FAMVIR for their level of renal function. Reduce dosage in patients with renal impairment. (2.3, 8.6)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse events reported in at least one indication by >10% of adult patients are headache and nausea. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-888-669-6682 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

Probenecid: May increase penciclovir levels. Monitor for evidence of penciclovir toxicity. (7.2)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Nursing mothers: FAMVIR should not be used in nursing mothers unless the potential benefits outweigh the potential risks associated with treatment. (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling

Revised: 01/2011

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Immunocompetent Adult Patients

Herpes labialis (cold sores): FAMVIR is indicated for the treatment of recurrent herpes labialis.

Genital herpes:

Recurrent episodes: FAMVIR is indicated for the treatment of recurrent episodes of genital herpes. The efficacy of FAMVIR when initiated more than 6 hours after onset of symptoms or lesions has not been established.

Suppressive therapy: FAMVIR is indicated for chronic suppressive therapy of recurrent episodes of genital herpes. The efficacy and safety of FAMVIR for the suppression of recurrent genital herpes beyond 1 year have not been established.

Herpes zoster (shingles): FAMVIR is indicated for the treatment of herpes zoster. The efficacy of FAMVIR when initiated more than 72 hours after onset of rash has not been established.

1.2 HIV-Infected Adult Patients

Recurrent orolabial or genital herpes: FAMVIR is indicated for the treatment of recurrent episodes of orolabial or genital herpes in HIV-infected adults. The efficacy of FAMVIR when initiated more than 48 hours after onset of symptoms or lesions has not been established.

1.3 Limitation of Use

The efficacy and safety of FAMVIR have not been established for:

- Patients <18 years of age
- Patients with first episode of genital herpes
- Patients with ophthalmic zoster
- Immunocompromised patients other than for the treatment of recurrent orolabial or genital herpes in HIV-infected patients
- Black and African American patients with recurrent genital herpes

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

FAMVIR may be taken with or without food.

2.1 Dosing Recommendation in Immunocompetent Adult Patients

Herpes labialis (cold sores): The recommended dosage of FAMVIR for the treatment of recurrent herpes labialis is 1500 mg as a single dose. Therapy should be initiated at the first sign or symptom of herpes labialis (e.g., tingling, itching, burning, pain, or lesion).

Genital herpes:

Recurrent episodes: The recommended dosage of FAMVIR for the treatment of recurrent episodes of genital herpes is 1000 mg twice daily for 1 day. Therapy should be initiated at the first sign or symptom of a recurrent episode (e.g., tingling, itching, burning, pain, or lesion).

Suppressive therapy: The recommended dosage of FAMVIR for chronic suppressive therapy of recurrent episodes of genital herpes is 250 mg twice daily.

Herpes zoster (shingles): The recommended dosage of FAMVIR for the treatment of herpes zoster is 500 mg every 8 hours for 7 days. Therapy should be initiated as soon as herpes zoster is diagnosed.

2.2 Dosing Recommendation in HIV-Infected Adult Patients

Recurrent orolabial or genital herpes: The recommended dosage of FAMVIR for the treatment of recurrent orolabial or genital herpes in HIV-infected patients is 500 mg twice daily for 7 days. Therapy should be initiated at the first sign or symptom of a recurrent episode (e.g., tingling, itching, burning, pain, or lesion).

2.3 Dosing Recommendation in Patients with Renal Impairment

Dosage recommendations for adult patients with renal impairment are provided in Table 1 [see *Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)*].

Table 1 Dosage Recommendations for Adult Patients with Renal Impairment

Indication and Normal Dosage Regimen	Creatinine Clearance (mL/min)	Adjusted Dosage Regimen Dose (mg)	Dosing Interval
Single-Day Dosing Regimens			
Recurrent Genital Herpes 1000 mg every 12 hours for 1 day	≥60	1000	every 12 hours for 1 day
	40-59	500	every 12 hours for 1 day
	20-39	500	single dose
	<20	250	single dose
	HD*	250	single dose following dialysis
Recurrent Herpes Labialis 1500 mg single dose	≥60	1500	single dose
	40-59	750	single dose
	20-39	500	single dose
	<20	250	single dose
	HD*	250	single dose following dialysis
Multiple-Day Dosing Regimens			
Herpes Zoster 500 mg every 8 hours	≥60	500	every 8 hours
	40-59	500	every 12 hours
	20-39	500	every 24 hours
	<20	250	every 24 hours
	HD*	250	following each dialysis
Suppression of Recurrent Genital Herpes 250 mg every 12 hours	≥40	250	every 12 hours
	20-39	125	every 12 hours
	<20	125	every 24 hours
	HD*	125	following each dialysis
Recurrent Orolabial or Genital Herpes in HIV-Infected Patients 500 mg every 12 hours	≥40	500	every 12 hours
	20-39	500	every 24 hours
	<20	250	every 24 hours
	HD*	250	following each dialysis

*Hemodialysis

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

FAMVIR tablets are available in three strengths:

- 125 mg: White, round film-coated, biconvex, beveled edges, debossed with “FAMVIR” on one side and “125” on the other side
- 250 mg: White, round film-coated, biconvex, beveled edges, debossed with “FAMVIR” on one side and “250” on the other side
- 500 mg: White, oval film-coated, biconvex, debossed with “FAMVIR” on one side and “500” on the other side

4 CONTRAINDICATIONS

FAMVIR is contraindicated in patients with known hypersensitivity to the product, its components, or Denavir® (penciclovir cream).

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

Acute renal failure: Cases of acute renal failure have been reported in patients with underlying renal disease who have received inappropriately high doses of FAMVIR for their level of renal function. Dosage reduction is recommended when administering FAMVIR to patients with renal impairment [see *Dosage and Administration (2.3), Use in Specific Populations (8.6)*].

6 ADVERSE REACTIONS

Acute renal failure is discussed in greater detail in other sections of the label [see *Warnings and Precautions (5)]*.

The most common adverse events reported in at least 1 indication by >10% of adult patients treated with FAMVIR are headache and nausea.

6.1 Clinical Trials Experience in Adult Patients

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Immunocompetent patients: The safety of FAMVIR has been evaluated in active- and placebo-controlled clinical studies involving 816 FAMVIR-treated patients with herpes zoster (FAMVIR, 250 mg three times daily to 750 mg three times daily); 163 FAMVIR-treated patients with recurrent genital herpes (FAMVIR, 1000 mg twice daily); 1,197 patients with recurrent genital herpes treated with FAMVIR as suppressive therapy (125 mg once daily to 250 mg three times daily) of which 570 patients received FAMVIR (open-labeled and/or double-blind) for at least 10 months; and 447 FAMVIR-treated patients with herpes labialis (FAMVIR, 1500 mg once daily or 750 mg twice daily). Table 2 lists selected adverse events.

Table 2 Selected Adverse Events (all grades and without regard to causality) Reported by ≥ 2% of Patients in Placebo-Controlled Famvir Trials*

	Incidence							
	Herpes Zoster†		**Recurrent Genital Herpes‡**		**Genital Herpes-Suppression§**		**Herpes Labialis‡**	
Events	**Famvir (n=273) %**	**Placebo (n=146) %**	**Famvir (n=163) %**	**Placebo (n=166) %**	**Famvir (n=458) %**	**Placebo (n=63) %**	**Famvir (n=447) %**	**Placebo (n=254) %**
Nervous System								
Headache	22.7	17.8	13.5	5.4	39.3	42.9	8.5	6.7
Paresthesia	2.6	0.0	0.0	0.0	0.9	0.0	0.0	0.0
Migraine	0.7	0.7	0.6	0.6	3.1	0.0	0.2	0.0
Gastrointestinal								
Nausea	12.5	11.6	2.5	3.6	7.2	9.5	2.2	3.9
Diarrhea	7.7	4.8	4.9	1.2	9.0	9.5	1.6	0.8
Vomiting	4.8	3.4	1.2	0.6	3.1	1.6	0.7	0.0
Flatulence	1.5	0.7	0.6	0.0	4.8	1.6	0.2	0.0
Abdominal Pain	1.1	3.4	0.0	1.2	7.9	7.9	0.2	0.4
Body as a Whole								
Fatigue	4.4	3.4	0.6	0.0	4.8	3.2	1.6	0.4
Skin and Appendages								
Pruritus	3.7	2.7	0.0	0.6	2.2	0.0	0.0	0.0
Rash	0.4	0.7	0.0	0.0	3.3	1.6	0.0	0.0
Reproductive (Female)								
Dysmenorrhea	0.0	0.7	1.8	0.6	7.6	6.3	0.4	0.0

*Patients may have entered into more than one clinical trial.
†7 days of treatment
‡1 day of treatment
§daily treatment

Table 3 lists selected laboratory abnormalities in genital herpes suppression trials.

Table 3 Selected Laboratory Abnormalities in Genital Herpes Suppression Studies*

Parameter	Famvir (n = 660)† %	Placebo (n = 210)† %
Anemia (<0.8 x NRL)	0.1	0.0
Leukopenia (<0.75 x NRL)	1.3	0.9
Neutropenia (<0.8 x NRL)	3.2	1.5
AST (SGOT) (>2 x NRH)	2.3	1.2
ALT (SGPT) (>2 x NRH)	3.2	1.5
Total Bilirubin (>1.5 x NRH)	1.9	1.2
Serum Creatinine (>1.5 x NRH)	0.2	0.3
Amylase (>1.5 x NRH)	1.5	1.9
Lipase (>1.5 x NRH)	4.9	4.7

*Percentage of patients with laboratory abnormalities that were increased or decreased from baseline and were outside of specified ranges.
†n values represent the minimum number of patients assessed for each laboratory parameter.
NRH = Normal Range High.
NRL = Normal Range Low.

HIV-infected patients: In HIV-infected patients, the most frequently reported adverse events for FAMVIR (500 mg twice daily; n=150) and acyclovir (400 mg, 5x/day; n=143), respectively, were headache (17% vs. 15%), nausea (11% vs. 13%), diarrhea (7% vs. 11%), vomiting (5% vs. 4%), fatigue (4% vs. 2%), and abdominal pain (3% vs. 6%).

6.2 Postmarketing Experience

The adverse events listed below have been reported during post-approval use of FAMVIR. Because these events are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure:

Blood and lymphatic system disorders: Thrombocytopenia

Hepatobiliary disorders: Abnormal liver function tests, cholestatic jaundice

Nervous system disorders: Dizziness, somnolence

Psychiatric disorders: Confusion (including delirium, disorientation, and confusional state occurring predominantly in the elderly), hallucinations

Skin and subcutaneous tissue disorders: Urticaria, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Potential for FAMVIR to Affect Other Drugs

The steady-state pharmacokinetics of digoxin were not altered by concomitant administration of multiple doses of famciclovir (500 mg three times daily). No clinically significant effect on the pharmacokinetics of zidovudine, its metabolite zidovudine glucuronide, or emtricitabine was observed following a single oral dose of 500 mg famciclovir co-administered with zidovudine or emtricitabine.

An *in vitro* study using human liver microsomes suggests that famciclovir is not an inhibitor of CYP3A4 enzymes.

7.2 Potential for Other Drugs to Affect Penciclovir

No clinically significant alterations in penciclovir pharmacokinetics were observed following single-dose administration of 500 mg famciclovir after pre-treatment with multiple doses of allopurinol, cimetidine, theophylline, zidovudine, promethazine, when given shortly after an antacid (magnesium and aluminum hydroxide), or concomitantly with emtricitabine. No clinically significant effect on penciclovir pharmacokinetics was observed following multiple-dose (three times daily) administration of famciclovir (500 mg) with multiple doses of digoxin.

Concurrent use with probenecid or other drugs significantly eliminated by active renal tubular secretion may result in increased plasma concentrations of penciclovir.

The conversion of 6-deoxy penciclovir to penciclovir is catalyzed by aldehyde oxidase. Interactions with other drugs metabolized by this enzyme and/or inhibiting this enzyme could potentially occur. Clinical interaction studies of famciclovir with cimetidine and promethazine, *in vitro* inhibitors of aldehyde oxidase, did not show relevant effects on the

formation of penciclovir. Raloxifene, a potent aldehyde oxidase inhibitor *in vitro*, could decrease the formation of penciclovir. However, a clinical drug-drug interaction study to determine the magnitude of interaction between penciclovir and raloxifene has not been conducted.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy category B. After oral administration, famciclovir (prodrug) is converted to penciclovir (active drug). There are no adequate and well-controlled studies of famciclovir or penciclovir use in pregnant women. No adverse effects on embryofetal development were observed in animal reproduction studies using famciclovir and penciclovir at doses higher than the maximum recommended human dose (MRHD) and human exposure. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, famciclovir should be used during pregnancy only if needed.

In animal reproduction studies, pregnant rats and rabbits received oral famciclovir at doses (up to 1000 mg/kg/day) that provided 2.7 to 10.8 times (rats) and 1.4 to 5.4 times (rabbits) the human systemic exposure based on AUC. No adverse effects were observed on embryo-fetal development. In other studies, pregnant rats and rabbits received intravenous famciclovir at doses (360 mg/kg/day) 1.5 to 6 times (rats) and (120 mg/kg/day) 1.1 to 4.5 times (rabbits) or penciclovir at doses (80 mg/kg/day) 0.3 to 1.3 times (rats) and (60 mg/kg/day) 0.5 to 2.1 times (rabbits) the MRHD based on body surface area comparisons. No adverse effects were observed on embryo-fetal development.

Pregnancy exposure reporting. To monitor maternal-fetal outcomes of pregnant women exposed to FAMVIR, Novartis Pharmaceuticals Corporation maintains a FAMVIR Pregnancy Reporting system. Physicians are encouraged to report their patients by calling 1-888-NOW-NOVA (669-6682).

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether famciclovir (prodrug) or penciclovir (active drug) are excreted in human milk. Following oral administration of famciclovir to lactating rats, penciclovir was excreted in breast milk at concentrations higher than those seen in the plasma. There are no data on the safety of FAMVIR in infants. FAMVIR should not be used in nursing mothers unless the potential benefits are considered to outweigh the potential risks associated with treatment.

8.4 Pediatric Use

The efficacy and safety of FAMVIR tablets have not been established in pediatric patients. The pharmacokinetic profile and safety of famciclovir experimental granules mixed with OraSweet® were studied in two open-label studies.

Study 1 was a single-dose pharmacokinetic and safety study in infants 1 month to <1 year of age who had an active herpes simplex virus (HSV) infection or who were at risk for HSV infection. Eighteen subjects were enrolled and received a single dose of famciclovir experimental granules mixed with OraSweet® based on the patient's body weight (doses ranged from 25 mg to 175 mg). These doses were selected to provide penciclovir systemic exposures similar to the penciclovir systemic exposures observed in adults after administration of 500 mg famciclovir. The efficacy and safety of famciclovir have not been established as suppressive therapy in infants following neonatal HSV infections. In addition, the efficacy cannot be extrapolated from adults to infants because there is no similar disease in adults. Therefore, famciclovir is not recommended in infants.

Study 2 was an open-label, single-dose pharmacokinetic, multiple-dose safety study of famciclovir experimental granules mixed with OraSweet® in children 1 to <12 years of age with clinically suspected HSV or varicella zoster virus (VZV) infection. Fifty-one subjects were enrolled in the pharmacokinetic part of the study and received a single body weight adjusted dose of famciclovir (doses ranged from 125 mg to 500 mg). These doses were selected to provide penciclovir systemic exposures similar to the penciclovir systemic exposures observed in adults after administration of 500 mg famciclovir. Based on the pharmacokinetic data observed with these doses in children, a new weight-based dosing algorithm was designed and used in the multiple-dose safety part of the study. Pharmacokinetic data were not obtained with the revised weight-based dosing algorithm.

A total of 100 patients were enrolled in the multiple-dose safety part of the study; 47 subjects with active or latent HSV infection and 53 subjects with chickenpox. Patients with active or latent HSV infection received famciclovir twice a day for seven days. The daily dose of famciclovir ranged from 150 mg to 500 mg twice daily depending on the patient's body weight. Patients with chickenpox received famciclovir three times daily for seven days. The daily dose of famciclovir ranged from 150 mg to 500 mg three times daily depending on the patient's body weight. The clinical adverse events and laboratory test abnormalities observed in this study were similar to these seen in adults. The available data are insufficient to support the use of famciclovir for the treatment of children with chickenpox or infections due to HSV for the following reasons:

Chickenpox: The efficacy of famciclovir for the treatment of chickenpox has not been established in either pediatric or adult patients. Famciclovir is approved for the treatment of herpes zoster in adult patients. However, extrapolation of efficacy data from adults with herpes zoster to children with chickenpox would not be appropriate. Although chickenpox and herpes zoster are caused by the same virus, the diseases are different.

Genital herpes: Clinical information on genital herpes in children is limited. Therefore, efficacy data from adults cannot be extrapolated to this population. Further, famciclovir has not been studied in children 1 to <12 years of age with recurrent genital herpes. None of the children in Study 2 had genital herpes.

Herpes labialis: There are no pharmacokinetic and safety data in children to support a famciclovir dose that provides penciclovir systemic exposures comparable to the penciclovir systemic exposures in adults after a single dose administration of 1500 mg.

8.5 Geriatric Use

Of 816 patients with herpes zoster in clinical studies who were treated with FAMVIR, 248 (30.4%) were ≥65 years of age and 103 (13%) were ≥75 years of age. No overall differences were observed in the incidence or types of adverse events between younger and older patients. Of 610 patients with recurrent herpes simplex (type 1 or type 2) in clinical studies who were treated with FAMVIR, 26 (4.3%) were >65 years of age and 7 (1.1%) were >75 years of age. Clinical studies of FAMVIR in patients with recurrent genital herpes did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently compared to younger subjects.

No famciclovir dosage adjustment based on age is recommended unless renal function is impaired [see *Dosage and Administration (2.3), Clinical Pharmacology (12.3)*]. In general, appropriate caution should be exercised in the administration and monitoring of FAMVIR in elderly patients reflecting the greater frequency of decreased renal function and concomitant use of other drugs.

8.6 Patients with Renal Impairment

Apparent plasma clearance, renal clearance, and the plasma-elimination rate constant of penciclovir decreased linearly with reductions in renal function. After the administration of a single 500 mg famciclovir oral dose (n=27) to healthy volunteers and to volunteers with varying degrees of renal impairment (CL_{CR} ranged from 6.4 to 138.8 mL/min), the following results were obtained (Table 4):

Table 4 Pharmacokinetic Parameters of Penciclovir in Subjects with Different Degrees of Renal Impairment

Parameter (mean ± S.D.)	CL_{CR} † ≥60 (mL/min) (n=15)	CL_{CR} 40-59 (mL/min) (n=5)	CL_{CR} 20-39 (mL/min) (n=4)	CL_{CR} <20 (mL/min) (n=3)
CL_{CR} (mL/min)	88.1 ± 20.6	49.3 ± 5.9	26.5 ± 5.3	12.7 ± 5.9
CL_R (L/hr)	30.1 ± 10.6	13.0 ± 1.3‡	4.2 ± 0.9	1.6 ± 1.0
CL/F§ (L/hr)	66.9 ± 27.5	27.3 ± 2.8	12.8 ± 1.3	5.8 ± 2.8
Half-life (hr)	2.3 ± 0.5	3.4 ± 0.7	6.2 ± 1.6	13.4 ± 10.2

† CL_{CR} is measured creatinine clearance.
‡ n=4.
§ CL/F consists of bioavailability factor and famciclovir to penciclovir conversion factor.

In a multiple-dose study of famciclovir conducted in subjects with varying degrees of renal impairment (n=18), the pharmacokinetics of penciclovir were comparable to those after single doses.

A dosage adjustment is recommended for patients with renal impairment [see *Dosage and Administration (2.3)*].

8.7 Patients with Hepatic Impairment

Well-compensated chronic liver disease (chronic hepatitis [n=6], chronic ethanol abuse [n=8], or primary biliary cirrhosis [n=1]) had no effect on the extent of availability (AUC) of penciclovir following a single dose of 500 mg famciclovir. However, there was a 44% decrease in penciclovir mean maximum plasma concentration (C_{max}) and the time to maximum plasma concentration (t_{max}) was increased by 0.75 hours in patients with hepatic impairment compared to normal volunteers. No dosage adjustment is recommended for patients with well compensated hepatic impairment. The pharmacokinetics of penciclovir have not been evaluated in patients with severe uncompensated hepatic impairment.

8.8 Black and African American Patients

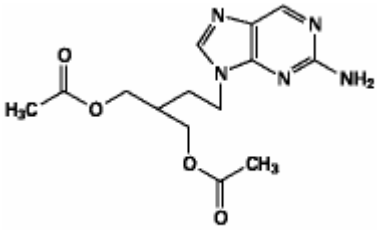
In a randomized, double-blind, placebo-controlled trial conducted in 304 immunocompetent Black and African American adults with recurrent genital herpes there was no difference in median time to healing between patients receiving FAMVIR or placebo. In general, the adverse reaction profile was similar to that observed in other FAMVIR clinical trials for adult patients [see *Adverse Reactions (6.1)*]. The relevance of these study results to other indications in Black and African American patients is unknown [see *Clinical Studies (14.2)*].

10 OVERDOSAGE

Appropriate symptomatic and supportive therapy should be given. Penciclovir is removed by hemodialysis.

11 DESCRIPTION

The active ingredient in FAMVIR tablets is famciclovir, an orally administered prodrug of the antiviral agent penciclovir. Chemically, famciclovir is known as 2-[2-(2-amino-9*H*-purin-9-yl)ethyl]-1,3-propanediol diacetate. Its molecular formula is $C_{14}H_{19}N_5O_4$; its molecular weight is 321.3. It is a synthetic acyclic guanine derivative and has the following structure



famciclovir

Famciclovir is a white to pale yellow solid. It is freely soluble in acetone and methanol, and sparingly soluble in ethanol and isopropanol. At 25°C famciclovir is freely soluble (>25% w/v) in water initially, but rapidly precipitates as the sparingly soluble (2%-3% w/v) monohydrate. Famciclovir is not hygroscopic below 85% relative humidity. Partition coefficients are: octanol/water (pH 4.8) *P*=1.09 and octanol/phosphate buffer (pH 7.4) *P*=2.08.

FAMVIR tablets contain 125 mg, 250 mg or 500 mg of famciclovir, together with the following inactive ingredients: hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, lactose, magnesium stearate, polyethylene glycols, sodium starch glycolate and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Famciclovir is an orally administered prodrug of the antiviral agent penciclovir [see *Clinical Pharmacology (12.4)*].

12.3 Pharmacokinetics

Famciclovir is the diacetyl 6-deoxy analog of the active antiviral compound penciclovir. Following oral administration famciclovir undergoes rapid and extensive metabolism to penciclovir and little or no famciclovir is detected in plasma or urine. Penciclovir is predominantly eliminated unchanged by the kidney. Therefore, the dose of FAMVIR needs to be adjusted in patients with different degrees of renal impairment [see *[see Dosage and Administration (2.3)*].

Pharmacokinetics in adults:

Absorption and Bioavailability: The absolute bioavailability of penciclovir is 77 ± 8% as determined following the administration of a 500 mg famciclovir oral dose and a 400 mg penciclovir intravenous dose to 12 healthy male subjects.

Penciclovir concentrations increased in proportion to dose over a famciclovir dose range of 125 mg to 1000 mg administered as a single dose. Table 5 shows the mean pharmacokinetic parameters of penciclovir after single administration of FAMVIR to healthy male volunteers.

Table 5 Mean Pharmacokinetic Parameters of Penciclovir in Healthy Adult Subjects*

Dose	AUC (0-inf)† (mcg hr/mL)	C_{max}‡ (mcg/mL)	t_{max}§ (h)
125 mg	2.24	0.8	0.9
250 mg	4.48	1.6	0.9
500 mg	8.95	3.3	0.9
1000 mg	17.9	6.6	0.9

[*] Based on pharmacokinetic data from 17 studies

[†] AUC (0-inf) (mcg hr/mL)=area under the plasma concentration-time profile extrapolated to infinity.

[‡] C_{max} (mcg/mL)=maximum observed plasma concentration.

[§] t_{max} (h)= time to C_{max}.

Following oral single-dose administration of 500 mg famciclovir to seven patients with herpes zoster, the AUC (mean ± SD), C_{max}, and t_{max} were 12.1±1.7 mcg hr/mL, 4.0±0.7 mcg/mL, and 0.7±0.2 hours, respectively. The AUC of penciclovir was approximately 35% greater in patients with herpes zoster as compared to healthy volunteers. Some of this difference may be due to differences in renal function between the two groups.

There is no accumulation of penciclovir after the administration of 500 mg famciclovir three times daily for 7 days.

Penciclovir C_{max} decreased approximately 50% and t_{max} was delayed by 1.5 hours when a capsule formulation of famciclovir was administered with food (nutritional content was approximately 910 Kcal and 26% fat). There was no effect on the extent of availability (AUC) of penciclovir. There was an 18% decrease in C_{max} and a delay in t_{max} of about 1 hour when famciclovir was given 2 hours after a meal as compared to its administration 2 hours before a meal. Because there was no effect on the extent of systemic availability of penciclovir, FAMVIR can be taken without regard to meals.

Distribution: The volume of distribution (Vdβ) was 1.08±0.17 L/kg in 12 healthy male subjects following a single intravenous dose of penciclovir at 400 mg administered as a 1-hour intravenous infusion. Penciclovir is <20% bound to plasma proteins over the concentration range of 0.1 to 20 mcg/mL. The blood/plasma ratio of penciclovir is approximately 1.

Metabolism: Following oral administration, famciclovir is deacetylated and oxidized to form penciclovir. Metabolites that are inactive include 6-deoxy penciclovir, monoacetylated penciclovir, and 6-deoxy monoacetylated penciclovir (5%, <0.5% and <0.5% of the dose in the urine, respectively). Little or no famciclovir is detected in plasma or urine. An *in vitro* study using human liver microsomes demonstrated that cytochrome P450 does not play an important role in famciclovir metabolism. The conversion of 6-deoxy penciclovir to penciclovir is catalyzed by aldehyde oxidase. Cimetidine and promethazine, *in vitro* inhibitors of aldehyde oxidase, did not show relevant effects on the formation of penciclovir *in vivo* [see *Drug Interactions (7.2)*].

Elimination: Approximately 94% of administered radioactivity was recovered in urine over 24 hours (83% of the dose was excreted in the first 6 hours) after the administration of 5 mg/kg radiolabeled penciclovir as a 1-hour infusion to three healthy male volunteers. Penciclovir accounted for 91% of the radioactivity excreted in the urine.

Following the oral administration of a single 500 mg dose of radiolabeled famciclovir to three healthy male volunteers, 73% and 27% of administered radioactivity were recovered in urine and feces over 72 hours, respectively. Penciclovir accounted for 82% and 6-deoxy penciclovir accounted for 7% of the radioactivity excreted in the urine. Approximately 60% of the administered radiolabeled dose was collected in urine in the first 6 hours.

After intravenous administration of penciclovir in 48 healthy male volunteers, mean ± SD total plasma clearance of penciclovir was 36.6±6.3 L/hr (0.48±0.09 L/hr/kg). Penciclovir renal clearance accounted for 74.5±8.8% of total plasma clearance.

Renal clearance of penciclovir following the oral administration of a single 500 mg dose of famciclovir to 109 healthy male volunteers was 27.7±7.6 L/hr. Active tubular secretion contributes to the renal elimination of penciclovir.

The plasma elimination half-life of penciclovir was 2.0±0.3 hours after intravenous administration of penciclovir to 48 healthy male volunteers and 2.3±0.4 hours after oral administration of 500 mg famciclovir to 124 healthy male volunteers. The half-life in 17 patients with herpes zoster was 2.8±1.0 hours and 2.7±1.0 hours after single and repeated doses, respectively.

Special populations:

Geriatric patients: Based on cross study comparison, penciclovir AUC was 40% higher and penciclovir renal clearance was 22% lower in elderly subjects (n=18, age 65-79 years) as compared with younger subjects Some of this difference may be due to differences in renal function between the two groups. No famciclovir dosage adjustment based on age is recommended unless renal function is impaired [see *Dosage and Administration (2.3), Use in Specific Populations (8.5).*]

Patients with renal impairment: In subjects with varying degrees of renal impairment, apparent plasma clearance, renal clearance, and the plasma-elimination rate constant of penciclovir decreased linearly with reductions in renal function, after both single and repeated dosing [see *Use in Specific Populations (8.6)*]. A dosage adjustment is recommended for patients with renal impairment [see *Dosage and Administration (2.3)*].

Patients with hepatic impairment: Well-compensated chronic liver disease had no effect on the extent of availability (AUC) of penciclovir [see *Use in Specific Populations (8.7)*]. No dosage adjustment is recommended for patients with well-compensated hepatic impairment.

HIV-infected patients: Following oral administration of a single dose of 500 mg famciclovir to HIV-positive patients, the pharmacokinetic parameters of penciclovir were comparable to those observed in healthy subjects.

Gender: The pharmacokinetics of penciclovir were evaluated in 18 healthy male and 18 healthy female volunteers after single-dose oral administration of 500 mg famciclovir. AUC of penciclovir was 9.3±1.9 mcg hr/mL and 11.1±2.1 mcg hr/mL in males and females, respectively. Penciclovir renal clearance was 28.5±8.9 L/hr and 21.8±4.3 L/hr, respectively. These differences were attributed to differences in renal function between the two groups. No famciclovir dosage adjustment based on gender is recommended.

Race: A retrospective evaluation was performed to compare the pharmacokinetic parameters obtained in Black and Caucasian subjects after single and repeat once-daily, twice-daily, or three times-daily administration of famciclovir 500 mg. Data from a study in healthy volunteers (single dose), a study in subjects with varying degrees of renal impairment (single and repeat dose) and a study in subjects with hepatic impairment (single dose) did not indicate any significant differences in the pharmacokinetics of penciclovir between Black and Caucasian subjects.

12.4 Virology

Mechanism of action: Famciclovir is a prodrug of penciclovir, which has demonstrated inhibitory activity against herpes simplex virus types 1 (HSV-1) and 2 (HSV-2) and varicella zoster virus (VZV). In cells infected with HSV-1, HSV-2 or VZV, the viral thymidine kinase phosphorylates penciclovir to a monophosphate form that, in turn, is converted by cellular kinases to the active form penciclovir triphosphate. Biochemical studies demonstrate that penciclovir triphosphate inhibits HSV-2 DNA polymerase competitively with deoxyguanosine triphosphate. Consequently, herpes viral DNA synthesis and, therefore, replication are selectively inhibited. Penciclovir triphosphate has an intracellular half-life of 10 hours in HSV-1-, 20 hours in HSV-2- and 7 hours in VZV-infected cells grown in culture. However, the clinical significance of the intracellular half-life is unknown.

Antiviral activity: In cell culture studies, penciclovir is inhibitory to the following herpes viruses: HSV-1, HSV-2 and VZV. The antiviral activity of penciclovir against wild type strains grown on human foreskin fibroblasts was assessed with a plaque reduction assay and staining with crystal violet 3 days postinfection for HSV and 10 days postinfection for VZV. The median EC_{50} values of penciclovir against laboratory and clinical isolates of HSV-1, HSV-2, and VZV were 2 μM (range 1.2 to 2.4 μM, n = 7), 2.6 μM (range 1.6 to 11 μM, n = 6), and 34 μM (range 6.7 to 71 μM, n = 6), respectively.

Resistance: Penciclovir-resistant mutants of HSV and VZV can result from mutations in the viral thymidine kinase (TK) and DNA polymerase genes. Mutations in the viral TK gene may lead to complete loss of TK activity (TK negative), reduced levels of TK activity (TK partial), or alteration in the ability of viral TK to phosphorylate the drug without an equivalent loss in the ability to phosphorylate thymidine (TK altered). The median EC_{50} values observed in a plaque reduction assay with penciclovir resistant HSV-1, HSV-2, and VZV were 69 μM (range 14 to 115 μM, n = 6), 46 μM (range 4 to >395 μM, n = 9), and 92 μM (range 51 to 148 μM, n = 4), respectively. The possibility of viral resistance to penciclovir should be considered in patients who fail to respond or experience recurrent viral shedding during therapy.

Cross-resistance: Cross-resistance has been observed among HSV DNA polymerase inhibitors. The most commonly encountered acyclovir resistant mutants that are TK negative are also resistant to penciclovir.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis: Two-year dietary carcinogenicity studies with famciclovir were conducted in rats and mice. An increase in the incidence of mammary adenocarcinoma (a common tumor in animals of this strain) was seen in female rats receiving the high dose of 600 mg/kg/day (1.1 to 4.5x the human systemic exposure at the recommended total daily oral dose ranging between 500 mg and 2000 mg, based on area under the plasma concentration curve comparisons [24 hr AUC] for penciclovir). No increases in tumor incidence were reported in male rats treated at doses up to 240 mg/kg/day (0.7 to 2.7x the human AUC), or in male and female mice at doses up to 600 mg/kg/day (0.3 to 1.2x the human AUC).

Mutagenesis: Famciclovir and penciclovir (the active metabolite of famciclovir) were tested for genotoxic potential in a battery of *in vitro* and *in vivo* assays. Famciclovir and penciclovir were negative in *in vitro* tests for gene mutations in bacteria (*S. typhimurium* and *E. coli*) and unscheduled DNA synthesis in mammalian HeLa 83 cells (at doses up to 10,000 and 5,000 mcg/plate, respectively). Famciclovir was also negative in the L5178Y mouse lymphoma assay (5000

mcg/mL), the *in vivo* mouse micronucleus test (4800 mg/kg), and rat dominant lethal study (5000 mg/kg). Famciclovir induced increases in polyploidy in human lymphocytes *in vitro* in the absence of chromosomal damage (1200 mcg/mL). Penciclovir was positive in the L5178Y mouse lymphoma assay for gene mutation/chromosomal aberrations, with and without metabolic activation (1000 mcg/mL). In human lymphocytes, penciclovir caused chromosomal aberrations in the absence of metabolic activation (250 mcg/mL). Penciclovir caused an increased incidence of micronuclei in mouse bone marrow *in vivo* when administered intravenously at doses highly toxic to bone marrow (500 mg/kg), but not when administered orally.

Impairment of fertility: Testicular toxicity was observed in rats, mice, and dogs following repeated administration of famciclovir or penciclovir. Testicular changes included atrophy of the seminiferous tubules, reduction in sperm count, and/or increased incidence of sperm with abnormal morphology or reduced motility. The degree of toxicity to male reproduction was related to dose and duration of exposure. In male rats, decreased fertility was observed after 10 weeks of dosing at 500 mg/kg/day (1.4 to 5.7x the human AUC). The no observable effect level for sperm and testicular toxicity in rats following chronic administration (26 weeks) was 50 mg/kg/day (0.15 to 0.6x the human systemic exposure based on AUC comparisons). Testicular toxicity was observed following chronic administration to mice (104 weeks) and dogs (26 weeks) at doses of 600 mg/kg/day (0.3 to 1.2x the human AUC) and 150 mg/kg/day (1.3 to 5.1x the human AUC), respectively.

Famciclovir had no effect on general reproductive performance or fertility in female rats at doses up to 1000 mg/kg/day (2.7 to 10.8x the human AUC).

Two placebo-controlled studies in a total of 130 otherwise healthy men with a normal sperm profile over an 8-week baseline period and recurrent genital herpes receiving oral FAMVIR (250 mg twice daily) (n=66) or placebo (n=64) therapy for 18 weeks showed no evidence of significant effects on sperm count, motility or morphology during treatment or during an 8-week follow-up.

13.2 Animal Toxicology

Juvenile toxicity study in rats: In juvenile rats, famciclovir was administered daily at doses of 0, 40, 125, or 400 mg/kg/day for 10 weeks beginning on post-partum Day 4. There were no treatment related deaths or clinical observations. The toxicity of famciclovir was not enhanced in juvenile rats compared to that in the adult animals.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Herpes Labialis (Cold Sores)

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial was conducted in 701 immunocompetent adults with recurrent herpes labialis. Patients self-initiated therapy within 1 hour of first onset of signs or symptoms of a recurrent herpes labialis episode with FAMVIR 1500 mg as a single dose (n=227), FAMVIR 750 mg twice daily (n=220) or placebo (n=254) for 1 day. The median time to healing among patients with non-aborted lesions (progressing beyond the papule stage) was 4.4 days in the FAMVIR 1500 mg single-dose group (n=152) as compared to 6.2 days in the placebo group (n=168). The median difference in time to healing between the placebo and FAMVIR 1500 mg treated groups was 1.3 days (95% CI: 0.6 – 2.0). No differences in proportion of patients with aborted lesions (not progressing beyond the papule stage) were observed between patients receiving FAMVIR or placebo: 33% for FAMVIR 1500 mg single dose and 34% for placebo. The median time to loss of pain and tenderness was 1.7 days in FAMVIR 1500 mg single dose-treated patients versus 2.9 days in placebo-treated patients.

14.2 Genital Herpes

Recurrent episodes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial was conducted in 329 immunocompetent adults with recurrent genital herpes. Patients self-initiated therapy within 6 hours of the first sign or symptom of a recurrent genital herpes episode with either FAMVIR 1000 mg twice daily (n=163) or placebo (n=166) for 1 day. The median time to healing among patients with non-aborted lesions (progressing beyond the papule stage) was 4.3 days in FAMVIR-treated patients (n=125) as compared to 6.1 days in placebo-treated patients (n=145). The median difference in time to healing between the placebo and FAMVIR-treated groups was 1.2 days (95% CI: 0.5 to 2.0). Twenty-three percent of FAMVIR-treated patients had aborted lesions (no lesion development beyond erythema) versus 13% in placebo-treated patients. The median time to loss of all symptoms (e.g., tingling, itching, burning, pain, or tenderness) was 3.3 days in FAMVIR-treated patients vs. 5.4 days in placebo-treated patients.

A randomized (2:1), double-blind, placebo-controlled trial was conducted in 304 immunocompetent Black and African American adults with recurrent genital herpes. Patients self-initiated therapy within 6 hours of the first sign or symptom of a recurrent genital herpes episode with either FAMVIR 1000 mg twice daily (n=206) or placebo (n=98) for 1 day. The median time to healing among patients with non-aborted lesions was 5.4 days in FAMVIR-treated patients (n=152) as

compared to 4.8 days in placebo-treated patients (n=78). The median difference in time to healing between the placebo and FAMVIR-treated groups was -0.26 days (95% CI: -0.98 to 0.40).

Suppressive therapy: Two randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-month trials were conducted in 934 immunocompetent adults with a history of 6 or more recurrences of genital herpes episodes per year. Comparisons included FAMVIR 125 mg three times daily, 250 mg twice daily, 250 mg three times daily, and placebo. At 12 months, 60% to 65% of patients were still receiving FAMVIR and 25% were receiving placebo treatment. Recurrence rates at 6 and 12 months in patients treated with the 250 mg twice daily dose are shown in Table 6.

Table 6 Recurrence Rates at 6 and 12 Months in Adults with Recurrent Genital Herpes on Suppressive Therapy

	Recurrence Rates at 6 Months		Recurrence Rates at 12 Months	
	Famvir 250 mg twice daily (n=236)	Placebo (n=233)	Famvir 250 mg twice daily (n=236)	Placebo (n=233)
Recurrence-free	39%	10%	29%	6%
Recurrences[†]	47%	74%	53%	78%
Lost to follow-up[‡]	14%	16%	17%	16%

[†]Based on patient reported data; not necessarily confirmed by a physician.

[‡]Patients recurrence-free at time of last contact prior to withdrawal.

FAMVIR-treated patients had approximately 1/5 the median number of recurrences as compared to placebo-treated patients. Higher doses of FAMVIR were not associated with an increase in efficacy.

14.3 Recurrent Orolabial or Genital Herpes in HIV-Infected Patients

A randomized, double-blind trial compared famciclovir 500 mg twice daily for 7 days (n=150) with oral acyclovir 400 mg 5 times daily for 7 days (n=143) in HIV-infected patients with recurrent orolabial or genital herpes treated within 48 hours of lesion onset. Approximately 40% of patients had a CD_4^+ count below 200 cells/mm^3, 54% of patients had anogenital lesions and 35% had orolabial lesions. Famciclovir therapy was comparable to oral acyclovir in reducing new lesion formation and in time to complete healing.

14.4 Herpes Zoster (Shingles)

Two randomized, double-blind trials, 1 placebo-controlled and 1 active-controlled, were conducted in 964 immunocompetent adults with uncomplicated herpes zoster. Treatment was initiated within 72 hours of first lesion appearance and was continued for 7 days.

In the placebo-controlled trial, 419 patients were treated with either FAMVIR 500 mg three times daily (n=138), FAMVIR 750 mg three times daily (n=135) or placebo (n=146). The median time to full crusting was 5 days among FAMVIR 500 mg-treated patients as compared to 7 days in placebo-treated patients. The times to full crusting, loss of vesicles, loss of ulcers, and loss of crusts were shorter for FAMVIR 500 mg-treated patients than for placebo-treated patients in the overall study population. The effects of FAMVIR were greater when therapy was initiated within 48 hours of rash onset; it was also more profound in patients 50 years of age or older. Among the 65.2% of patients with at least 1 positive viral culture, FAMVIR treated patients had a shorter median duration of viral shedding than placebo-treated patients (1 day and 2 days, respectively).

There were no overall differences in the duration of pain before rash healing between FAMVIR- and placebo-treated groups. In addition, there was no difference in the incidence of pain after rash healing (postherpetic neuralgia) between the treatment groups. In the 186 patients (44.4% of total study population) who developed postherpetic neuralgia, the median duration of postherpetic neuralgia was shorter in patients treated with FAMVIR 500 mg than in those treated with placebo (63 days and 119 days, respectively). No additional efficacy was demonstrated with higher dose of FAMVIR.

In the active-controlled trial, 545 patients were treated with one of three doses of FAMVIR three times daily or with acyclovir 800 mg five times daily. Times to full lesion crusting and times to loss of acute pain were comparable for all groups and there were no statistically significant differences in the time to loss of postherpetic neuralgia between FAMVIR and acyclovir-treated groups.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

FAMVIR tablets are supplied as film-coated tablets as follows: 125 mg in bottles of 30; 250 mg in bottles of 30; 500 mg in bottles of 30 and Single Unit Packages of 50 (intended for institutional use only).

- FAMVIR 125 mg tablet:
  White, round film-coated, biconvex, beveled edges, debossed with “FAMVIR” on one side and “125” on the other.
  125 mg 30’s…… NDC 0078-0366-15
- FAMVIR 250 mg tablet:
  White, round film-coated, biconvex, beveled edges, debossed with “FAMVIR” on one side and “250” on the other.
  250 mg 30’s…… NDC 0078-0367-15
- FAMVIR 500 mg tablet:
  White, oval film-coated, biconvex, debossed with “FAMVIR” on one side and “500” on the other.
  500 mg 30’s…… NDC 0078-0368-15
  500 mg SUP 50’s……...…… NDC 0078-0368-64

  Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-Approved Patient Labeling (Patient Information)

There is no evidence that FAMVIR will affect the ability of a patient to drive or to use machines. However, patients who experience dizziness, somnolence, confusion or other central nervous system disturbances while taking FAMVIR should refrain from driving or operating machinery.

Because FAMVIR contains lactose (FAMVIR 125 mg, 250 mg and 500 mg tablets contain lactose 26.9 mg, 53.7 mg and 107.4 mg, respectively), patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, a severe lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should be advised to discuss with their healthcare provider before taking FAMVIR.

17.1 Herpes Labialis (Cold Sores)

Patients should be advised to initiate treatment at the earliest sign or symptom of a recurrence of cold sores (e.g., tingling, itching, burning, pain, or lesion). Patients should be instructed that treatment for cold sores should not exceed 1 dose. Patients should be informed that FAMVIR is not a cure for cold sores.

17.2 Genital Herpes

Patients should be informed that FAMVIR is not a cure for genital herpes. There are no data evaluating whether FAMVIR will prevent transmission of infection to others. Because genital herpes is a sexually transmitted disease, patients should avoid contact with lesions or intercourse when lesions and/or symptoms are present to avoid infecting partners. Genital herpes is frequently transmitted in the absence of symptoms through asymptomatic viral shedding. Therefore, patients should be counseled to use safer sex practices.

If episodic therapy for recurrent genital herpes is indicated, patients should be advised to initiate therapy at the first sign or symptom of an episode.

There are no data on safety or effectiveness of chronic suppressive therapy of longer than one year duration.

17.3 Herpes Zoster (Shingles)

There are no data on treatment initiated more than 72 hours after onset of zoster rash. Patients should be advised to initiate treatment as soon as possible after a diagnosis of herpes zoster.

米国 FAMVIR

添付文書　和訳

添付文書の要旨
この要旨には、ファムビル®を安全かつ効果的に使用するのに必要なすべての情報が含まれている訳ではない。ファムビルの処方情報を参照すること。

ファムビル（ファムシクロビル）錠
米国における初回承認：1994 年

---------最近の主な変更---------
効能・効果（1.3 項）　　2011 年 1 月

----------効能・効果----------
ファムビル（ペンシクロビルのプロドラッグ）は、以下を適応としたヌクレオシドアナログ系の DNA ポリメラーゼ阻害薬である。
免疫能の正常な成人患者（1.1 項）
●口唇ヘルペス
　○再発時の治療
●性器ヘルペス
　○再発時の治療
　○再発時の抑制療法
●帯状疱疹

HIV 感染成人患者（1.2 項）
●口唇ヘルペス又は性器ヘルペスの再発時の治療

使用上の制限（1.3 項）
以下の患者に対するファムビルの有効性と安全性は確立されていない。
●18 歳未満の患者
●免疫不全患者（HIV 感染患者における口唇ヘルペス又は性器ヘルペスの再発時の治療を除く）
●黒人及びアフリカ系米国人の再発型性器ヘルペス患者

----------用法･用量----------

免疫能の正常な成人患者（2.1 項）	
口唇ヘルペス	1,500 mg 単回投与
性器ヘルペス 　再発時の治療 　抑制療法	 1,000 mg 1 日 2 回 1 日間 250 mg 1 日 2 回
帯状疱疹	500 mg 8 時間ごと 7 日間
HIV 感染成人患者（2.2 項）	
口唇ヘルペス又は性器ヘルペスの再発	500 mg 1 日 2 回 7 日間

腎機能障害患者：クレアチニンクリアランスに基づいて用量を調節すること（2.3 項）。

----------剤型及び含量----------
錠剤：125 mg、250 mg、500 mg（3 項）

----------禁忌----------
本剤及びその成分、又は Denavir®（ペンシクロビルクリーム）に対し過敏症の既往歴のある患者（4 項）

----------警告・使用上の注意----------
急性腎不全：腎疾患を基礎に持った患者に、腎機能レベルに対する推奨用量を超えるファムビルを投与した際に発症する可能性がある。腎機能障害患者に対しては減量すること（2.3 項、8.6 項）。

----------副作用----------
1 つ以上の適応症において 10%を超える成人患者で報告された有害事象で最も多いものは、頭痛及び悪心である（6.1 項）。

副作用の疑いを報告するには、Novartis Pharmaceuticals 社（電話：1-888-669-6682）若しくは FDA（電話：1-800-FDA-1088 ）に連絡するか、又は www.fda.gov/medwatch を通じて連絡すること。

----------薬物相互作用----------
プロベネシド：ペンシクロビルのレベルが上昇する可能性がある。ペンシクロビルによる毒性の兆候を観察すること（7.2 項）。

-------特定の患者集団に対する使用-------
授乳婦：授乳婦へのファムビルの使用は、投与に伴う潜在的な有益性が潜在的な危険性を上回る場合にのみ行うこと（8.3 項）。

患者相談情報及び FDA に承認された患者向け添付文書については 17 項を参照。

改訂：2011 年 1 月

処方情報：目次*

* 処方情報から削除された項は示していない。

処方情報

1　効能・効果

1.1　免疫能の正常な成人患者

口唇ヘルペス：ファムビルは再発型口唇ヘルペスの治療を適応とする。

性器ヘルペス：

*再発：*ファムビルは再発型性器ヘルペスの治療を適応とする。症状又は病変の出現から 6 時間後以降にファムビルの投与を開始した場合の有効性は確立されていない。

*抑制療法：*ファムビルは再発型性器ヘルペスに対する長期抑制療法を適応とする。1 年を超える再発型性器ヘルペスに対する抑制療法におけるファムビルの有効性及び安全性は確立されていない。

帯状疱疹：ファムビルは帯状疱疹の治療を適応とする。発疹の出現から 72 時間後以降にファムビルの投与を開始した場合の有効性は確立されていない。

1.2　HIV 感染成人患者

再発型口唇ヘルペス又は性器ヘルペス：ファムビルは HIV 感染成人患者における口唇ヘルペス又は性器ヘルペスの再発時の治療を適応とする。症状又は病変の出現から 48 時間後以降にファムビルの投与を開始した場合の有効性は確立されていない。

1.3　使用上の制限

以下の患者に対するファムビルの有効性と安全性は確立されていない。

- 18 歳未満の患者
- 性器ヘルペスを初めて発症した患者
- 眼部帯状疱疹患者
- 免疫不全患者（HIV 感染患者における再発型口唇ヘルペス又は性器ヘルペスの治療を除く）
- 黒人及びアフリカ系米国人の再発型性器ヘルペス患者

2　用法･用量

ファムビルは、食事摂取の有無とは無関係に服用できる。

2.1　免疫能の正常な成人患者に対する推奨用法・用量

口唇ヘルペス：再発型性器ヘルペスの治療におけるファムビルの推奨用法・用量は1,500 mg 単回投与である。口唇ヘルペスの徴候又は症状（ピリピリ感、そう痒、灼熱感、疼痛、病変など）が最初に出現した時点で投与を開始すること。

性器ヘルペス：

*再発：*再発型性器ヘルペスの治療におけるファムビルの推奨用法・用量は 1,000 mg 1 日 2 回 1 日間である。再発の徴候又は症状（ピリピリ感、そう痒、灼熱感、疼痛、病変など）が最初に出現した時点で投与を開始すること。

*抑制療法：*再発型性器ヘルペスに対する長期抑制療法におけるファムビルの推奨用法・用量は 250 mg 1 日 2 回である。

帯状疱疹：帯状疱疹の治療におけるファムビルの推奨用法・用量は 500 mg 8 時間ごと 7 日間である。帯状疱疹の診断後直ちに投与を開始すること。

2.2　HIV 感染成人患者に対する推奨用法・用量

再発型口唇ヘルペス又は性器ヘルペス：HIV 感染患者における再発型口唇ヘルペス又は性器ヘルペスの治療に対するファムビルの推奨用法・用量は、500 mg 1 日 2 回 7 日間である。再発の徴候又は症状（ピリピリ感、そう痒、灼熱感、疼痛、病変など）が最初に出現した時点で投与を開始すること。

2.3　腎機能障害患者に対する推奨用法・用量

腎機能障害成人患者に対する推奨用法・用量を表 1 に示す［*特定の患者集団に対する使用（8.6 項）*、*臨床薬理（12.3 項）*を参照］。

表 1　腎機能障害成人患者に対する推奨用法・用量

適応症及び 通常の用法・用量	クレアチニン クリアランス（mL/分）	調節後の用量（mg）	投与間隔
1 日投与の投与方法			
再発型性器ヘルペス 1,000 mg 12 時間ごと 1 日間			
	≧60	1000	12 時間ごと 1 日間
	40～59	500	12 時間ごと 1 日間
	20～39	500	単回投与
	＜20	250	単回投与
	HD*	250	透析後に単回投与
再発型口唇ヘルペス 1,500 mg 単回投与			
	≧60	1500	単回投与
	40～59	750	単回投与
	20～39	500	単回投与
	＜20	250	単回投与
	HD*	250	透析後に単回投与
連日投与の投与方法			
帯状疱疹 500 mg 8 時間ごと			
	≧60	500	8 時間ごと
	40～59	500	12 時間ごと
	20～39	500	24 時間ごと
	＜20	250	24 時間ごと
	HD*	250	各透析後
再発型性器ヘルペスに対する抑制療法 250 mg 12 時間ごと			
	≧40	250	12 時間ごと
	20～39	125	12 時間ごと
	＜20	125	24 時間ごと
	HD*	125	各透析後
HIV 感染患者における再発型口唇ヘルペス又は性器ヘルペス 500 mg 12 時間ごと			
	≧40	500	12 時間ごと
	20～39	500	24 時間ごと
	＜20	250	24 時間ごと
	HD*	250	各透析後

* 血液透析患者

3　　剤型及び含量

ファムビル錠は以下の 3 種類の含量のものが利用できる。

- 125 mg：一方の面に「FAMVIR」、もう一方の面に「125」と刻印された、両凸型白色円形の縁の尖ったフィルムコート錠

- 250 mg：一方の面に「FAMVIR」、もう一方の面に「250」と刻印された、両凸型白色円形の縁の尖ったフィルムコート錠

- 500 mg：一方の面に「FAMVIR」、もう一方の面に「500」と刻印された、両凸型白色長円形のフィルムコート錠

4　禁忌

本剤及びその成分、又は Denavir®（ペンシクロビルクリーム）に対し過敏症の既往歴のある患者には、ファムビルは禁忌である。

5　警告・注意

急性腎不全：腎疾患を基礎に持った患者に、腎機能レベルに対して不適切な高用量のファムビルの投与を行った際における急性腎不全の症例が報告されている。腎機能障害患者にファムビルを投与する際には減量が推奨される［*用法･用量（2.3 項）*、*特定の患者集団に対する使用（8.6 項）*を参照］。

6　副作用

急性腎不全に関する詳細は本添付文書内の他項に示す［*警告・注意（5 項）*を参照］。

1 つ以上の適応症において 10%を超えるファムビル投与成人患者で報告された有害事象で最も多いものは、頭痛及び悪心である。

6.1　成人患者における臨床試験成績

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤に関する臨床試験で認められた副作用発現率を他剤の臨床試験で認められた発現率と直接比較することはできない。また、臨床試験での副作用発現率が実際の治療現場における発現率を反映しているとは限らない。

免疫能の正常な患者：実薬対照臨床試験及びプラセボ対照臨床試験でファムビルの安全性が評価されており、それらにおけるファムビルを投与された患者数は、帯状疱疹患者で 816 例（ファムビル 250 mg 1 日 3 回～750 mg 1 日 3 回）、再発型性器ヘルペス患者で 163 例（ファムビル 1,000 mg 1 日 2 回）、抑制療法を受けた再発型性器ヘルペス患者で 1,197 例（125 mg 1 日 1 回～250 mg 1 日 3 回、うち 570 例では非盲検下ないし二重盲検下でファ

ムビルを 10 カ月以上投与）、口唇ヘルペス患者で 447 例（ファムビル 1,500 mg 1 日 1 回又は 750 mg 1 日 2 回）である。有害事象を表 2 に示す。

表 2　有害事象（すべてのグレード、因果関係の有無を問わない）

ファムビルのプラセボ対照試験において 2%以上の患者で報告されたもの***

発現率

事象	帯状疱疹†		再発型性器ヘルペス‡		性器ヘルペスに対する抑制療法§		口唇ヘルペス‡	
	ファムビル群（n=273）%	プラセボ群（n=146）%	ファムビル群（n=163）%	プラセボ群（n=166）%	ファムビル群（n=458）%	プラセボ群（n=63）%	ファムビル群（n=447）%	プラセボ群（n=254）%
神経系								
頭痛	22.7	17.8	13.5	5.4	39.3	42.9	8.5	6.7
錯感覚	2.6	0.0	0.0	0.0	0.9	0.0	0.0	0.0
片頭痛	0.7	0.7	0.6	0.6	3.1	0.0	0.2	0.0
胃腸障害								
悪心	12.5	11.6	2.5	3.6	7.2	9.5	2.2	3.9
下痢	7.7	4.8	4.9	1.2	9.0	9.5	1.6	0.8
嘔吐	4.8	3.4	1.2	0.6	3.1	1.6	0.7	0.0
鼓腸	1.5	0.7	0.6	0.0	4.8	1.6	0.2	0.0
腹痛	1.1	3.4	0.0	1.2	7.9	7.9	0.2	0.4
全身								
疲労	4.4	3.4	0.6	0.0	4.8	3.2	1.6	0.4
皮膚及び皮膚付属器								
そう痒症	3.7	2.7	0.0	0.6	2.2	0.0	0.0	0.0
発疹	0.4	0.7	0.0	0.0	3.3	1.6	0.0	0.0
生殖系（女性）								
月経困難症	0.0	0.7	1.8	0.6	7.6	6.3	0.4	0.0

* 患者が複数の臨床試験に組み入れられている場合がある。
† 7 日間の投与
‡ 1 日の投与
§ 毎日投与

性器ヘルペスに対する抑制療法の試験でみられた臨床検査値異常の例を表 3 に示す。

表 3　性器ヘルペスに対する抑制療法の試験でみられた臨床検査値異常の例*

項目	ファムビル群 （n=660）†%	プラセボ群 （n=210）†%
貧血（＜0.8×NRL）	0.1	0.0
白血球減少（＜0.75×NRL）	1.3	0.9
好中球減少（＜0.8×NRL）	3.2	1.5
AST（SGOT）（＞2×NRH）	2.3	1.2
ALT（SGPT）（＞2×NRH）	3.2	1.5
総ビリルビン（＞1.5×NRH）	1.9	1.2
血清クレアチニン（＞1.5×NRH）	0.2	0.3
アミラーゼ（＞1.5×NRH）	1.5	1.9
リパーゼ（＞1.5×NRH）	4.9	4.7

* ベースラインに比べ高値又は低値となり規定の範囲を外れた臨床検査値異常がみられた患者の割合。
† n の値は、各臨床検査項目の評価を行った最少の患者数を示す。
NRH＝正常値上限
NRL＝正常値下限

HIV 感染患者：ファムビル（500 mg 1 日 2 回、150 例）及びアシクロビル（400 mg 1 日 5 回、143 例）を投与された HIV 感染患者で見られた有害事象で最も多かったものはそれぞれ、頭痛（17%対 15%）、悪心（11%対 13%）、下痢（7%対 11%）、嘔吐（5%対 4%）、疲労（4%対 2%）腹痛（3%対 6%）であった。

6.2　市販後の使用経験

ファムビルの承認後の使用に際して下記の有害事象が報告されている。これらの事象は規模が不明確な集団から自発的に報告されたものであるため、信頼性のある発現頻度の推定又は薬剤使用との因果関係の確立が必ずしも可能となる訳ではない。

*血液及びリンパ系障害：*血小板減少症
*肝胆道系障害：*肝機能検査異常、胆汁うっ滞性黄疸
*神経系障害：*浮動性めまい、傾眠
*精神障害：*錯乱（主に高齢者でみられるせん妄、失見当識、錯乱状態を含む）、幻覚
*皮膚及び皮下組織障害：*蕁麻疹、多形紅斑、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死融解症

7　薬物相互作用

7.1　ファムビルが他剤に影響を及ぼす可能性

ファムシクロビルを反復併用投与（500 mg 1 日 3 回）しても、ジゴキシンの定常状態薬物動態は変化しなかった。ジドブジン又はエムトリシタビンの投与とファムシクロビル 500 mg 単回経口投与を同時に行った際に、ジドブジン及びその代謝物であるジドブジンのグルクロン酸抱合体、又はエムトリシタビンの薬物動態に対する臨床的に重要な影響は認められなかった。

ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 試験から、ファムシクロビルは CYP3A4 酵素の阻害剤ではないことが示唆されている。

7.2　他剤がペンシクロビルに影響を及ぼす可能性

ファムシクロビル 500 mg の単回投与を、アロプリノール、シメチジン、テオフィリン、ジドブジン、プロメタジンの反復投与から成る前投薬後に行った場合、制酸薬（マグネシウム、水酸化アルミニウム）の投与直後に行った場合、又はエムトリシタビンと同時に行った場合において、ペンシクロビルの薬物動態に対する臨床的に重要な変化は認められなかった。ジゴキシンの反復投与とともにファムシクロビル（500 mg）を反復投与（1 日 3 回）した際に、ペンシクロビルの薬物動態に対する臨床的に重要な影響は認められなかった。

プロベネシド、又は、主に能動的尿細管分泌により排泄される他剤と併用すると、ペンシクロビルの血漿中濃度が上昇する可能性がある。

6-デオキシペンシクロビルからペンシクロビルへの変換は、アルデヒドオキシダーゼによって触媒される。同酵素で代謝される他剤ないし同酵素を阻害する他剤とは、相互作用を起こす可能性がある。*In vitro* でアルデヒドオキシダーゼを阻害するシメチジン及びプロメタジンとファムシクロビルとの臨床的相互作用を検討する試験では、ペンシクロビルの生成に対する明らかな影響は認められなかった。*In vitro* でアルデヒドオキシダーゼを強力に阻害するラロキシフェンは、ペンシクロビルの生成を低下させる可能性があるが、ペンシクロビルとラロキシフェンとの相互作用の程度を調べるための臨床薬物相互作用試験は実施されていない。

8　特定の患者集団に対する使用

8.1　妊婦

妊娠カテゴリーB　　ファムシクロビル（プロドラッグ）は経口投与するとペンシクロビル（活性体）に変換される。ファムシクロビル又はペンシクロビルの妊婦への使用に関する、適切な対照を置き、よく管理された試験は行われていない。ヒトでの最大推奨用量

（MRHD）及びヒトでの曝露量を上回る用量のファムシクロビルとペンシクロビルを用いた動物の生殖発生毒性試験において、胚・胎児発生に対する有害な影響は認められなかった。動物の生殖発生毒性試験では必ずしもヒトでの反応を予測できないことから、妊婦に対するファムシクロビルの使用は、必要な場合にのみ行うこと。

動物の生殖発生毒性試験では、妊娠したラット及びウサギに対し、AUC に基づきヒト全身曝露量の 2.7～10.8 倍（ラット）及び 1.4～5.4 倍（ウサギ）となる用量（1,000 mg/kg/日まで）のファムシクロビルが経口投与されたが、胚・胎児発生に対する有害な影響は認められなかった。別の試験では、妊娠したラット及びウサギに対し、体表面積の比較に基づき MRHD の 1.5～6 倍（360 mg/kg/日、ラット）及び 1.1～4.5 倍（120 mg/kg/日、ウサギ）となる用量のファムシクロビル、又は MRHD の 0.3～1.3 倍（80 mg/kg/日、ラット）及び 0.5～2.1 倍（60 mg/kg/日、ウサギ）となる用量のペンシクロビルが静脈内投与されたが、胚・胎児発生に対する有害な影響は認められなかった。

妊娠中の曝露に関する報告　　Novartis Pharmaceuticals 社には、ファムビルの曝露を受けた妊婦における母体・胎児への影響をモニタリングすることを目的とした FAMVIR Pregnancy Reporting システムがある。医師は 1-888-NOW-NOVA（669-6682）への電話により、患者の報告を行うことが望まれる。

8.3　授乳婦

ファムシクロビル（プロドラッグ）又はペンシクロビル（活性体）がヒト乳汁中に移行するかどうかは明らかではない。授乳中のラットにファムシクロビルを経口投与すると、ペンシクロビルが乳汁中に移行し、血漿中濃度よりも高濃度となった。乳児に対するファムビルの安全性に関するデータは存在しない。授乳婦へのファムビルの使用は、投与に伴う潜在的な有益性が潜在的な危険性を上回ると判断される場合にのみ行うこと。

8.4　小児

小児患者におけるファムビル錠の有効性と安全性は確立されていない。OraSweet®と配合されたファムシクロビルの顆粒製剤開発品の薬物動態プロファイル及び安全性が、2 件の非盲検試験で検討された。

試験 1 は、単純ヘルペスウイルス（HSV）による活動性感染を有するか又は HSV 感染症のリスクがある生後 1 カ月～1 歳未満の乳児を対象として、単回投与時の薬物動態と安全性を検討する試験であった。18 例が登録され、患者の体重に基づき、OraSweet®と配合されたファムシクロビルの顆粒製剤開発品の単回投与が行われた（用量範囲 25～175 mg）。これらの用量は、ファムシクロビル 500 mg を成人に投与した際と同等のペンシクロビルの全

身曝露量が得られるように選択した。新生児 HSV 感染症を発症した乳児に対する抑制療法としてのファムシクロビルの有効性と安全性は確立されていない。また、成人では類似の疾患が存在しないため、乳児に対する有効性を成人から推定することはできない。そのため、乳児に対するファムシクロビルの投与は推奨されない。

試験 2 は、HSV 感染症又は水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV）感染症が臨床的に疑われる 1 歳～12 歳未満の小児を対象として、OraSweet®と配合されたファムシクロビルの顆粒製剤開発品の単回投与時の薬物動態及び反復投与時の安全性を検討する非盲検試験であった。この試験における薬物動態の検討には 51 例が登録され、体重で補正した用量のファムシクロビルが単回投与された（用量範囲 125～500 mg）。これらの用量は、ファムシクロビル 500 mg を成人に投与した際と同等のペンシクロビルの全身曝露量が得られるように選択した。小児にこれらの用量を投与した際にみられた薬物動態データに基づき、体重ベースの新たな投与アルゴリズムを考案し、この試験における反復投与時の安全性検討に用いた。改訂版の体重ベースの投与アルゴリズムを用いた薬物動態データは得ていない。

この試験における反復投与時の安全性検討には 100 例が登録され、うち 47 例は HSV に感染又は潜伏感染しており、53 例は水痘を有していた。HSV に感染又は潜伏感染している患者には、ファムシクロビルが 1 日 2 回 7 日間投与された。ファムシクロビルの 1 日量の範囲は、患者の体重に応じて 150～500 mg 1 日 2 回とされた。水痘患者には、ファムシクロビルが 1 日 3 回 7 日間投与された。ファムシクロビルの 1 日量の範囲は、患者の体重に応じて 150～500 mg 1 日 3 回とされた。この試験でみられた臨床的有害事象及び臨床検査値異常は、成人でみられたものと類似していた。以下の理由により、得られたデータは水痘又は HSV 感染症を有する小児の治療におけるファムシクロビルの使用を支持するのに十分なものとはなっていない。

*水痘：*小児患者と成人患者のいずれについても、水痘の治療におけるファムシクロビルの有効性は確立されていない。ファムシクロビルは成人患者の帯状疱疹の治療を適応に承認されているが、成人帯状疱疹患者における有効性データを小児水痘患者に外挿することは適切ではないと考えられる。水痘と帯状疱疹は同じウイルスによって引き起こされるが、疾患は異なっている。

*性器ヘルペス：*小児の性器ヘルペスに関する臨床情報は少ない。したがって、成人で得られた有効性データをこの集団に外挿することはできない。更に、再発型性器ヘルペスを有する 1 歳～12 歳未満の小児患者を対象としたファムシクロビルの検討は行われていない。試験 2 で対象とされた小児はいずれも性器ヘルペスを有していなかった。

*口唇ヘルペス：*ファムシクロビル 1,500 mg を成人に単回投与した際と同等のペンシクロビルの全身曝露量が得られるファムシクロビルの投与を支持するような、小児における薬物動態データ及び安全性データは存在しない。

8.5　高齢者

臨床試験でファムビルを投与された帯状疱疹患者 816 例のうち、65 歳以上は 248 例（30.4%）、75 歳以上は 103 例（13%）であった。非高齢患者と高齢患者の間で、有害事象の発現率又は種類に全体的な差は認められなかった。臨床試験でファムビルを投与された再発型単純ヘルペス（1 型又は 2 型）患者 610 例のうち、65 歳を超えていたのは 26 例（4.3%）、75 歳を超えていたのは 7 例（1.1%）であった。再発型性器ヘルペス患者を対象としたファムビルの臨床試験に含められた 65 歳以上の被験者の数は、非高齢患者との反応の差を調べるのに十分なものではなかった。

腎機能障害がない場合は、年齢に基づいたファムシクロビルの用量調節は推奨されない［*用法･用量（2.3 項）*、*臨床薬理（12.3 項）*を参照］。一般に、腎機能の低下及び他剤との併用がみられる頻度が高いことから、高齢患者に対するファムビルの投与とその観察に際しては適切な注意を払うこと。

8.6　腎機能障害患者

ペンシクロビルの見かけの血漿クリアランス、腎クリアランス及び血漿からの消失速度定数は、腎機能の低下に比例して減少した。健康被験者及び様々な程度の腎機能障害を有する被験者（CL_{CR} が 6.4～138.8 mL/分）にファムシクロビル 500 mg を単回経口投与すると（27 例）、以下のような結果が得られた（表 4）。

表 4　様々な程度の腎機能障害を有する被験者における
ペンシクロビルの薬物動態パラメータ

パラメータ（平均値±SD）	CL_{CR}[†]≧60（mL/分）（n=15）	CL_{CR}[†] 40～59（mL/分）（n=5）	CL_{CR}[†] 20～39（mL/分）（n=4）	CL_{CR}[†]＜20（mL/分）（n=3）
CL_{CR}（mL/分）	88.1±20.6	49.3±5.9	26.5±5.3	12.7±5.9
CL_R（L/hr）	30.1±10.6	13.0±1.3[‡]	4.2±0.9	1.6±1.0
CL/F[§]（L/hr）	66.9±27.5	27.3±2.8	12.8±1.3	5.8±2.8
半減期（hr）	2.3±0.5	3.4±0.7	6.2±1.6	13.4±10.2

[†] CL_{CR}はクレアチニンクリアランスの測定値。
[‡] n=4。
[§] CL/F は、生物学的利用率の要素と、ファムシクロビルからペンシクロビルへの変換の要素とから成る。

様々な程度の腎機能障害を有する被験者を対象に実施されたファムシクロビルの反復投与試験（18 例）でみられたペンシクロビルの薬物動態は、単回投与時の場合と同等であった。

腎機能障害患者に対しては用量調節が推奨される［*用法･用量（2.3 項）*を参照］。

8.7　肝機能障害患者

代償性慢性肝疾患（慢性肝炎［6 例］、慢性エタノール乱用［8 例］、原発性胆汁性肝硬変［1 例］）は、ファムシクロビル 500 mg 単回投与時のペンシクロビルの生物学的利用率（AUC）の程度に影響を及ぼさなかった。しかし、肝機能障害患者では健常被験者に比べ、ペンシクロビルの最高血漿中濃度（C_{max}）の平均値が 44%低下し、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）が 0.75 時間延長した。代償性肝機能障害患者に対する用量調節は推奨されない。重度の非代償性の肝機能障害患者におけるペンシクロビルの薬物動態の評価は行われていない。

8.8　黒人及びアフリカ系米国人の患者

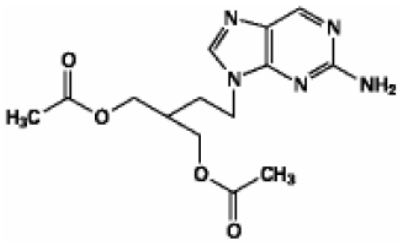
再発型性器ヘルペスを有する免疫能の正常な黒人及びアフリカ系米国人の成人 304 例を対象に実施された無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、ファムビル群とプラセボ群の間で治癒までの期間の中央値に差は認められなかった。副作用プロファイルは概して成人患者を対象とした他のファムビルの臨床試験でみられたものと類似していた［*副作用（6.1 項）*を参照］。その他の適応症で黒人及びアフリカ系米国人の患者に用いた場合に対するこの試験結果の意義は明らかではない［*臨床試験（14.2 項）*を参照］。

10　過量投与

適切な対症療法及び支持療法を行うこと。ペンシクロビルは血液透析で除去される。

11　組成・性状

ファムビル錠の有効成分はファムシクロビル（抗ウイルス薬ペンシクロビルの経口投与プロドラッグ）である。ファムシクロビルの化学名は、2-[2-(2-amino-9H-purin-9-yl)ethyl]-1,3-propanediol diacetate である。分子式は $C_{14}H_{19}N_5O_4$、分子量は 321.3 である。合成非環式グアニン誘導体であり、以下のような構造を有する。



ファムシクロビル

ファムシクロビルは白色～淡黄色の固体である。アセトン及びメタノールに溶けやすく、エタノール及びイソプロパノールにやや溶けにくい。ファムシクロビルは 25℃において初めは水に溶けやすい（＞25%w/v）が、やや溶けにくい（2～3%w/v）一水和物として速やかに沈殿する。ファムシクロビルは、相対湿度 85%未満において吸湿性を示さない。分配係数は、オクタノール／水（pH 4.8）では *P*＝1.09、オクタノール／リン酸緩衝液（pH 7.4）では *P*＝2.08 である。

ファムビル錠は、ファムシクロビル 125 mg、250 mg 又は 500 mg を含有するとともに、以下の添加剤を含有する：ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、デンプングリコール酸ナトリウム、二酸化チタン。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

ファムシクロビルは、抗ウイルス薬ペンシクロビルの経口投与プロドラッグである［*臨床薬理（12.4 項）*を参照］。

12.3　薬物動態

ファムシクロビルは、抗ウイルス活性を有する化合物であるペンシクロビルのジアセチル6-デオキシアナログである。ファムシクロビルを経口投与すると速やかにその多くが代謝されてペンシクロビルとなり、血漿中又は尿中にファムシクロビルはほとんど又は全く検出されない。ペンシクロビルは主に腎で未変化体として排泄される。したがって、様々な程度の腎機能障害を有する患者に対しては、ファムビルの用量を調節する必要がある［*用法･用量（2.3 項）*を参照］。

成人における薬物動態：

*吸収及び生物学的利用率：*健康男性被験者 12 例に対するファムシクロビル 500 mg 経口投与後及びペンシクロビル 400 mg 静脈内投与後に求められたペンシクロビルの絶対的生物学的利用率は 77±8%である。

ファムシクロビルを 125～1,000 mg の用量範囲で単回投与した場合には、ペンシクロビルの濃度は用量に比例して上昇した。健康男性被験者に対しファムビルを単回投与した際におけるペンシクロビルの平均薬物動態パラメータを表 5 に示す。

表 5　健康成人被験者におけるペンシクロビルの平均薬物動態パラメータ*

用量	AUC (0-inf)[†]（μg hr/mL）	C_{max}[‡]（μg/mL）	t_{max}[§]（hr）
125 mg	2.24	0.8	0.9
250 mg	4.48	1.6	0.9
500 mg	8.95	3.3	0.9
1000 mg	17.9	6.6	0.9

* 17 件の試験で得られた薬物動態データに基づく。
[†] AUC (0-inf)（μg hr/mL）＝無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積。
[‡] C_{max}（μg/mL）＝最高血漿中濃度。
[§] t_{max}（hr）＝C_{max} 到達時間。

帯状疱疹患者 7 例に対しファムシクロビル 500 mg を単回経口投与した際の AUC（平均値±SD）、C_{max} 及び t_{max} はそれぞれ 12.1±1.7 μg hr/mL、4.0±0.7 μg/mL 及び 0.7±0.2 時間であった。帯状疱疹患者では健康被験者に比べ、ペンシクロビルの AUC が約 35%大きかった。この差の原因の一部は、両群の間での腎機能の違いである可能性がある。

ファムシクロビル 500 mg 1 日 3 回 7 日間の投与後にペンシクロビルの蓄積は認められない。

ファムシクロビルのカプセル製剤を食事（栄養含有量は約 910kcal、脂肪 26%）とともに投与した場合には、ペンシクロビルの C_{max} が約 50%低下し、t_{max} が 1.5 時間延長した。ペン

シクロビルの生物学的利用率（AUC）の程度に対する影響は認められなかった。ファムシクロビルを食事の 2 時間後に投与すると、食事の 2 時間前に投与した場合に比べ、C_{max} が 18%低下し、t_{max} が約 1 時間延長した。ペンシクロビルの全身生物学的利用率の程度に対する影響はみられなかったことから、ファムビルは食事とは無関係に服用することができる。

*分布：*健康男性被験者 12 例に対して 1 時間の点滴静注としてペンシクロビル 400 mg を単回静脈内投与した際の分布容積（Vdβ）は 1.08±0.17 L/kg であった。0.1～20 μg/mL の濃度範囲にわたり、血漿蛋白と結合するペンシクロビルは 20%未満である。ペンシクロビルの血液／血漿比は約 1 である。

*代謝：*ファムシクロビルを経口投与すると脱アセチル化され、酸化されてペンシクロビルが生成される。不活性な代謝物としては、6-デオキシペンシクロビル、モノアセチル化ペンシクロビル、モノアセチル化 6-デオキシペンシクロビルなどがある（それぞれ投与量の 5%、0.5%未満及び 0.5%未満が尿中にあらわれる）。血漿中又は尿中にファムシクロビルはほとんど、あるいは全く検出されない。ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 試験で、チトクローム P450 はファムシクロビルの代謝において重要な役割を果たしていないことが示された。6-デオキシペンシクロビルからペンシクロビルへの変換は、アルデヒドオキシダーゼによって触媒される。*In vitro* でアルデヒドオキシダーゼを阻害するシメチジン及びプロメタジンは、生体内でのペンシクロビルの生成に対し明らかな影響は及ぼさなかった［*薬物相互作用（7.2 項）*を参照］。

*排泄：*健康男性被験者 3 例に 1 時間の点滴として放射標識したペンシクロビルを 5 mg/kg 投与すると、24 時間後までに（投与量の 83%は最初の 6 時間に排泄）、投与した放射能のうちの約 94%が尿中に回収された。ペンシクロビルは尿中に排泄された放射能のうちの 91%を占めていた。

健康男性被験者 3 例に放射標識されたファムシクロビル 500 mg を単回経口投与すると、72 時間後までに、投与した放射能のうちの 73%及び 27%がそれぞれ尿中及び糞便中に回収された。尿中に排泄された放射能のうちの 82%をペンシクロビルが占め、7%を 6-デオキシペンシクロビルが占めていた。最初の 6 時間に投与した放射標識されたファムシクロビルのうちの約 60%が尿中に回収された。

健康男性被験者 48 例にペンシクロビルを静脈内投与した際におけるペンシクロビルの総血漿クリアランスの平均値±SD は 36.6±6.3 L/hr（0.48±0.09L/hr/kg）であった。ペンシクロビルの腎クリアランスは総血漿クリアランスのうちの 74.5±8.8%を占めていた。

健康男性被験者 109 例にファムシクロビル 500 mg を単回経口投与した際におけるペンシクロビルの腎クリアランスは 27.7±7.6 L/hr であった。ペンシクロビルの腎排泄には能動的尿細管分泌が関与している。

健康男性被験者 48 例にペンシクロビルを静脈内投与した際におけるペンシクロビルの血漿中消失半減期は 2.0±0.3 時間であり、健康男性被験者 124 例にファムシクロビル 500 mg を経口投与した際におけるペンシクロビルの血漿中消失半減期は 2.3±0.4 時間であった。帯状疱疹患者 17 例に対する単回投与時及び反復投与時の半減期はそれぞれ 2.8±1.0 時間及び 2.7±1.0 時間であった。

特殊な集団：

*高齢患者：*試験間比較に基づくと、高齢者（18 例、65～79 歳）では非高齢者に比べ、ペンシクロビルの AUC が 40%高く、腎クリアランスが 22%低くなった。この差の原因の一部は、両群の間での腎機能の違いである可能性がある。腎機能障害がない場合は、年齢に基づいたファムシクロビルの用量調節は推奨されない［*用法･用量（2.3 項）*、*特定の患者集団に対する使用（8.5 項）*を参照］。

*腎機能障害患者：*様々な程度の腎機能障害を有する被験者では、単回投与時と反復投与時のどちらの場合にも、ペンシクロビルの見かけの血漿クリアランス、腎クリアランス及び血漿からの消失速度定数が、腎機能の低下に比例して減少した［*特定の患者集団に対する使用（8.6 項）*を参照］。腎機能障害患者に対しては用量調節が推奨される［*用法･用量（2.3 項）*を参照］。

*肝機能障害患者：*代償性慢性肝疾患は、ペンシクロビルの生物学的利用率（AUC）の程度に影響を及ぼさなかった［*特定の患者集団に対する使用（8.7 項）*を参照］。代償性肝機能障害患者に対する用量調節は推奨されない。

*HIV 感染患者：*HIV 陽性患者にファムシクロビル 500 mg を単回経口投与した際におけるペンシクロビルの薬物動態パラメータは、健康被験者でみられたものと同等であった。

*性差：*男女の健康被験者各 18 例を対象に、ファムシクロビル 500 mg を単回経口投与した際のペンシクロビルの薬物動態の評価が行われた。ペンシクロビルの AUC は、男性では 9.3±1.9 μg hr/mL、女性では 11.1±2.1 μg hr/mL であった。ペンシクロビルの腎クリアランスはそれぞれ 28.5±8.9 L/hr 及び 21.8±4.3 L/hr であった。この差の原因は、両集団の間での腎機能の違いにあると考えられた。性別に基づいたファムビルの用量調節は推奨されない。

人種：黒人及び白人の被験者に対し、ファムシクロビル 500 mg の単回投与及び 1 日 1 回、1 日 2 回及び 1 日 3 回の反復投与を行った際の薬物動態パラメータを比較する後ろ向き評価が行われた。健康被験者を対象とした試験（単回投与）、様々な程度の腎機能障害を有する被験者を対象とした試験（単回投与及び反復投与）及び肝機能障害を有する被験者を対象とした試験（単回投与）において、黒人被験者と白人被験者の間でペンシクロビルの薬物動態に有意差は認められなかった。

12.4　ウイルス学的機序

作用機序：ファムビルは、単純ヘルペスウイルス 1 型（HSV-1）と 2 型（HSV-2）及び水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV）に対する抑制作用を示すペンシクロビルのプロドラッグである。HSV-1、HSV-2 又は VZV に感染した細胞内で、ペンシクロビルがウイルスのチミジンキナーゼによってリン酸化されて一リン酸型となり、これが細胞内キナーゼによって活性型であるペンシクロビル三リン酸に変換される。生化学的研究から、ペンシクロビル三リン酸はデオキシグアノシン三リン酸と競合的に HSV-2 の DNA ポリメラーゼを阻害し、その結果、ヘルペスウイルスの DNA 合成と、ひいては DNA 複製が選択的に阻害されることが示されている。培養した HSV-1 感染細胞、HSV-2 感染細胞及び VZV 感染細胞におけるペンシクロビル三リン酸の細胞内半減期はそれぞれ 10 時間、20 時間及び 7 時間である。しかし、細胞内半減期の持つ臨床的意義は明らかではない。

抗ウイルス作用：細胞培養による研究においてペンシクロビルの抑制作用が示されているヘルペスウイルスは HSV-1、HSV-2 及び VZV である。ヒト包皮線維芽細胞で増殖させた野生型株に対するペンシクロビルの抗ウイルス作用（HSV 感染から 3 日後及び VZV 感染から 10 日後）の評価が、プラーク減少法及びクリスタルバイオレット染色法を用いて行われた。HSV-1、HSV-2 及び VZV の実験室株及び臨床分離株に対するペンシクロビルの EC_{50} の中央値はそれぞれ 2 μM（範囲 1.2～2.4 μM、n=7）、2.6 μM（範囲 1.6～11 μM、n=6）及び 34μM（範囲 6.7～71μ M、n=6）であった。

耐性：ウイルスのチミジンキナーゼ（TK）遺伝子及び DNA ポリメラーゼ遺伝子の突然変異によって、HSV 及び VZV のペンシクロビル耐性変異株が出現する可能性がある。ウイルスの TK 遺伝子が突然変異を起こすと、TK の完全な失活（不活化 TK）、TK 活性レベルの低下（部分活性化 TK）、又はチミジンのリン酸化能力の喪失を伴わない本剤をリン酸化するウイルス TK の能力の変化（活性変化 TK）につながる可能性がある。プラーク減少法によるペンシクロビル耐性 HSV-1、HSV-2 及び VZV の評価でみられた EC_{50} の中央値は、それぞれ 69 μM（範囲 14～115 μM、n=6）、46μ M（範囲 4～＞395 μM、n=9）及び 92 μM（範囲 51～148 μM、n=4）であった。治療中に反応がみられない患者又はウイルス

排出の再発がみられる患者では、ペンシクロビルに対するウイルス耐性の可能性を考慮すること。

交叉耐性：HSV DNA ポリメラーゼ阻害薬との間で交叉耐性がみられる。不活性な TK となったアシクロビル耐性変異株で最も一般的なものは、ペンシクロビルにも耐性を示す。

13　非臨床毒性

13.1　発がん性、変異原性、生殖能への影響

発がん性：ラット及びマウスに対しファムシクロビルを混餌投与する 2 年間のがん原性試験が行われた。600 mg/kg/日（500～2,000 mg という、推奨される経口の 1 日投与量と、ペンシクロビルの血漿中濃度曲線下面積[24 時間 AUC]で比較すると、ヒト全身曝露量の 1.1～4.5 倍に相当する）という高用量群の雌性ラットにおいて、乳腺癌（同系統の動物で一般的にみられる腫瘍）の発生率の上昇がみられた。240 mg/kg/日（ヒト AUC の 0.7～2.7 倍）までの用量群の雄性ラット、又は 600 mg/kg/日（ヒト AUC の 0.3～1.2 倍）までの用量群の雌雄マウスでは、腫瘍発生率の上昇は報告されなかった。

変異原性：*In vitro* 試験と *in vivo* 試験の組み合わせを用いて、ファムシクロビルとペンシクロビル（ファムシクロビルの活性代謝物）の遺伝毒性の検討が行われた。細菌（*ネズミチフス菌*及び*大腸菌*）における遺伝子突然変異及び哺乳類の HeLa 83 細胞における不定期 DNA 合成を調べる *in vitro* 試験（それぞれ 10,000 及び 5,000 μg/プレートまで）では、ファムシクロビルとペンシクロビルは陰性であった。またファムシクロビルは L5178Y 細胞を用いたマウスリンフォーマアッセイ（5,000 μg/mL）、*in vivo* マウス小核試験（4,800 mg/kg）及びラット優性致死試験（5,000 mg/kg）でも陰性であった。ファムシクロビルは、染色体損傷がない場合に *in vivo* でヒトリンパ球の倍数性の増大を引き起こした（1,200 μg/mL）。L5178Y 細胞を用いたマウスリンフォーマアッセイにおいて、ペンシクロビルは代謝活性の有無にかかわらず遺伝子変突然異／染色体異常について陽性であった（1,000 μg/mL）。代謝活性のない状態でペンシクロビルはヒトリンパ球の染色体異常を引き起こした（250 μg/mL）。骨髄に強い毒性を示す用量（500 mg/kg）でペンシクロビルを静脈内投与すると、生体内でのマウス骨髄の小核発生率の上昇がみられたが、経口投与した場合には上昇はみられなかった。

生殖能への影響：ファムシクロビル又はペンシクロビルをラット、マウス及びイヌに反復投与した際に精巣毒性が認められた。精巣の変化としては、精細管の萎縮、精子数の減少、形態異常若しくは運動性低下を示す精子の出現率の上昇などがあった。雄動物の生殖に対する毒性の程度は、投与量と曝露期間に関連していた。500 mg/kg/日（ヒト AUC の 1.4～5.7 倍）での 10 週間の投与後に、雄性ラットで授胎能の低下が認められた。ラットに長期

投与（26 週間）した場合の精子毒性と精巣毒性に関する無影響量は 50 mg/kg/日（AUC の比較に基づくとヒト全身曝露量の 0.15～0.6 倍）であった。マウス（104 週間）及びイヌ（26 週間）にそれぞれ 600 mg/kg/日（ヒト AUC の 0.3～1.2 倍）及び 150 mg/kg/日（ヒト AUC の 1.3～5.1 倍）の用量で長期投与した際に、精巣毒性が認められた。

ファムシクロビルを雌性ラットに 1,000 mg/kg/日（ヒト AUC の 2.7～10.8 倍）までの用量で投与した際に、一般生殖能又は受胎能に対する影響は認められなかった。

再発型性器ヘルペスを有すること以外は健康であり、8 週間のベースライン期間における精子のプロファイルが正常であった男性 130 例に対しファムビル（250 mg 1 日 2 回、66 例）又はプラセボ（64 例）を 18 週間にわたり経口投与した 2 件のプラセボ対照試験では、投与期間中又は 8 週間の追跡調査期間中に、精子の数、運動性又は形態に対する著明な影響を示す結果は認められなかった。

13.2 動物における毒性

ラット新生児を用いた毒性試験：ラット新生児に対し分娩後 4 日目から 10 週間にわたりファムシクロビルを 0、40、125 又は 400 mg/kg/日の用量で毎日投与したところ、投与に関連した死亡又は臨床所見は認められなかった。ラット新生児に対するファムシクロビルの毒性は、成獣の場合に比べて強まってはいなかった。

14 臨床試験

14.1 口唇ヘルペス

再発型口唇ヘルペスを有する免疫能の正常な成人 701 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験が行われた。口唇ヘルペスの再発の徴候又は症状が最初にあらわれてから 1 時間以内に、患者自身がファムビル 1,500 mg の単回服用（227 例）、ファムビル 750 mg の 1 日 2 回服用（220 例）、又はプラセボの服用（254 例）を 1 日間行った。皮疹の進行が停止しなかった（丘疹期よりも進行した）患者における治癒までの期間の中央値は、ファムビル 1,500 mg 単回投与群（152 例）では 4.4 日であったのに対し、プラセボ群（168 例）では 6.2 日であった。プラセボ群とファムビル 1,500 mg 群の間での治癒までの期間の中央値の差は 1.3 日（95%CI：0.6～2.0）であった。皮疹の進行が停止した（丘疹期よりも進行しなかった）患者の割合はファムビル 1,500 mg 単回投与群で 33%、プラセボ群で 34%であり、ファムビル群とプラセボ群の間で差は認められなかった。疼痛と圧痛が消失するまでの期間の中央値は、ファムビル 1,500 mg 単回投与群では 1.7 日であったのに対し、プラセボ群では 2.9 日であった。

14.2 性器ヘルペス

再発：再発型性器ヘルペスを有する免疫能の正常な成人 329 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験が行われた。性器ヘルペスの再発の徴候又は症状が最初にあらわれてから 6 時間以内に、患者自身がファムビル 1,000 mg の 1 日 2 回服用（163 例）又はプラセボの服用（166 例）を 1 日間行った。皮疹の進行が停止しなかった（丘疹期よりも進行した）患者における治癒までの期間の中央値は、ファムビル群（125 例）では 4.3 日であったのに対し、プラセボ群（145 例）では 6.1 日であった。プラセボ群とファムビル群の間での治癒までの期間の中央値の差は 1.2 日（95%CI：0.5～2.0）であった。皮疹の進行が停止した（紅斑よりも病変が進展しなかった）患者の割合はファムビル群では 23%であったのに対し、プラセボ群では 13%であった。すべての症状（ピリピリ感、そう痒、灼熱感、疼痛、圧痛など）が消失するまでの期間の中央値は、ファムビル群では 3.3 日であったのに対し、プラセボ群では 5.4 日であった。

再発型性器ヘルペスを有する免疫能の正常な黒人及びアフリカ系米国人の成人 304 例を対象として無作為化（2：1）二重盲検プラセボ対照試験が行われた。性器ヘルペスの再発の徴候又は症状が最初にあらわれてから 6 時間以内に、患者自身がファムビル 1,000 mg の 1 日 2 回服用（206 例）又はプラセボの服用（98 例）を 1 日間行った。皮疹の進行が停止しなかった患者における治癒までの期間の中央値は、ファムビル群（152 例）では 5.4 日であったのに対し、プラセボ群（78 例）では 4.8 日であった。プラセボ群とファムビル群の間での治癒までの期間の中央値の差は－0.26 日（95%CI：－0.98～0.40）であった。

抑制療法：1 年当たり 6 回以上の性器ヘルペスの再発の既往を有する免疫能の正常な成人 934 例を対象とした 2 件の 12 カ月間の無作為化二重盲検プラセボ対照試験が行われた。ファムビル 125 mg 1 日 3 回群、250 mg 1 日 2 回群、250 mg 1 日 3 回群、プラセボ群の間で比較が行われた。12 カ月後の時点で、ファムビル群患者の 60～65%及びプラセボ群患者の 25%が投与を継続していた。250 mg 1 日 2 回群における 6 カ月後及び 12 カ月後の時点での再発率を表 6 に示す。

表 6　抑制療法を受けた成人の再発型性器ヘルペス患者における 6 カ月後及び 12 カ月後の時点での再発率

	6 カ月後における再発率		12 カ月後における再発率	
	ファムビル 250 mg 1 日 2 回群（n=236）	プラセボ群（n=233）	ファムビル 250 mg 1 日 2 回群（n=236）	プラセボ群（n=233）
再発なし	39%	10%	29%	6%
再発[†]	47%	74%	53%	78%
追跡不能[‡]	14%	16%	17%	16%

[†] 患者報告データに基づく。必ずしも医師が確認を行ったものではない。
[‡] 中止するより前の最後の来院の時点で再発がみられなかった患者。

ファムビル群患者における再発回数の中央値はプラセボ群患者の約 1/5 であった。ファムビルの高用量投与と有効性の向上には関係性はなかった。

14.3　HIV 感染患者における再発型口唇ヘルペス又は性器ヘルペス

無作為化二重盲検試験において、再発型口唇ヘルペス又は性器ヘルペスを有する HIV 感染患者に対し、病変の出現から 48 時間以内にファムシクロビル 500 mg 1 日 2 回 7 日間の投与を行った場合（150 例）と、アシクロビル 400 mg 1 日 5 回 7 日間の投与を行った場合（143 例）との比較が行われた。患者の約 40%では CD_4^+数が 200 個/mm^3 未満であり、患者の 54%で肛門性器病変がみられ、35%で口唇病変がみられた。新規病変の形成の抑制及び完全治癒までの期間の点において、ファムシクロビル群はアシクロビル経口投与群と同等であった。

14.4　帯状疱疹

合併症を伴わない帯状疱疹を有する免疫能の正常な成人 964 例を対象とした 2 件の無作為化二重盲検試験（プラセボ対照試験 1 件と実薬対照試験 1 件）が行われた。最初の病変の出現から 72 時間以内に投与が開始され、7 日間にわたり継続された。

プラセボ対照試験において、419 例に対しファムビル 500 mg 1 日 3 回（138 例）、ファムビル 750 mg 1 日 3 回（135 例）、又はプラセボ（146 例）の投与が行われた。完全痂皮化までの期間の中央値は、ファムビル 500 mg 群では 5 日であったのに対し、プラセボ群では 7 日であった。完全痂皮化、小水疱の消失、潰瘍の消失、痂皮の消失がみられるまでの期間は、全対象集団でみた場合にはファムビル 500 mg 群の方がプラセボ群よりも短かった。発疹の出現から 48 時間以内に投与を開始した場合にはファムビルの効果がより高くなった。

また、このことは 50 歳以上の患者でより顕著であった。ウイルス培養陽性が 1 回以上認められた患者（65.2%）では、ファムビル群の方がプラセボ群よりもウイルス排出期間の中央値が短かった（それぞれ 1 日及び 2 日）。

皮疹治癒前における疼痛持続期間には、ファムビル群とプラセボ群の間で全体的な差は認められなかった。また、皮疹治癒後における疼痛（帯状疱疹後神経痛）の発現率にも群間差は認められなかった。帯状疱疹後神経痛を発症した 186 例（全対象集団のうちの 44.4%）における帯状疱疹後神経痛の罹患期間の中央値は、ファムビル 500 mg 群の方がプラセボ群よりも短かった（それぞれ 63 日及び 119 日）。より高用量のファムビル投与でも付加的な有効性はみられなかった。

実薬対照試験において 545 例に対し 3 種類の用量のファムビルの 1 日 3 回投与又はアシクロビル 800 mg の 1 日 5 回投与が行われた。病変の完全痂皮化までの期間及び急性疼痛消失までの期間は全群で同等であり、ファムビル群とアシクロビル群の間で帯状疱疹後神経痛の消失までの期間に統計学的有意差は認められなかった。

16　包装／貯法及び取扱方法

ファムビル錠は以下のフィルムコート錠として提供される：125 mg（30 錠入りボトル）、250 mg（30 錠入りボトル）、500 mg（30 錠入りボトル、50 錠梱包（医療機関用））。

- ファムビル 125 mg 錠：
  一方の面に「FAMVIR」、もう一方の面に「125」と刻印された、両凸型白色円形の縁の尖ったフィルムコート錠
  125 mg 30 錠入りボトル..... NDC 0078-0366-15

- ファムビル 250 mg 錠：
  一方の面に「FAMVIR」、もう一方の面に「250」と刻印された、両凸型白色円形の縁の尖ったフィルムコート錠
  250 mg 30 錠入りボトル..... NDC 0078-0367-15

- ファムビル 500 mg 錠：
  一方の面に「FAMVIR」、もう一方の面に「500」と刻印された、両凸型白色長円形のフィルムコート錠
  500 mg 30 錠入りボトル..... NDC 0078-0368-15
  500 mg 50 錠梱包..... NDC 0078-0368-64

25℃（77°F）で保存。15～30℃（59～86°F）への逸脱は許容［USP の Controlled Room Temperature を参照］。

17　服薬指導に関する情報

FDA に承認された患者向け添付文書（患者向け情報）を参照。

自動車の運転や機械の操作に対してファムビルが影響を及ぼすことを示す証拠は存在しない。しかし、ファムビル服用中に浮動性めまい、傾眠、錯乱又はその他の中枢神経系障害があらわれた患者には、自動車運転又は機械操作を控えさせること。

ファムビルは乳糖を含有するため（ファムビル 125 mg 錠、250 mg 錠及び 500 mg 錠はそれぞれ乳糖 26.9 mg、53.7 mg 及び 107.4 mg を含有する）、まれな遺伝性疾患（ガラクトース不耐症、重度のラクターゼ欠乏症、又はグルコース・ガラクトース吸収不良症）を有する患者に対しては、ファムビル服用前に医療提供者と話し合うよう助言すること。

17.1　口唇ヘルペス

口唇ヘルペスの再発を示す最も初期の徴候又は症状（ピリピリ感、そう痒、灼熱感、疼痛、病変など）が出現した時点で服用を開始するよう患者に助言すること。口唇ヘルペスのための服用は 1 回を超えないよう患者に指導すること。ファムビルは口唇ヘルペスに対する根治治療ではないことを患者に伝えること。

17.2　性器ヘルペス

ファムビルは性器ヘルペスに対する根治治療ではないことを患者に伝えること。ファムビルによって他人への伝染を防げるかどうかを評価したデータは存在しない。性器ヘルペスは性感染症であることから、パートナーへの感染を避けるために、病変ないし症状がみられる場合には、病変に触れること又は性交を避けさせること。性器ヘルペスは、無症候性ウイルス排出を通じて、症状を伴わずに伝染する場合が多いことから、より安全な性行為のために患者に指導を受けさせること。

再発型性器ヘルペスに対する発症時治療が必要な場合には、最初の徴候又は症状が出現した時点で治療を開始するよう患者に助言すること。

1 年以上にわたる長期抑制療法の安全性又は有効性に関するデータは存在しない。

17.3　帯状疱疹

帯状疱疹の発疹の出現から 72 時間後以降に開始した治療に関するデータは存在しない。帯状疱疹の診断後できるだけ早期に投与を開始するよう患者に助言すること。

英国 FAMVIR 125 mg

添付文書

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Famvir 125 mg film-coated tablets

Famciclovir 125 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 125 mg famciclovir.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet)

White, round, biconvex tablets, debossed with 'FAMVIR' or 'FV' on one side and 125 on the reverse side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic Indications

Varicella zoster virus (VZV) infections – herpes zoster
Famvir is indicated for
- the treatment of herpes zoster and ophthalmic zoster in immunocompetent adults (see section 4.4)
- the treatment of herpes zoster in immunocompromised adults (see section 4.4)

Herpes simplex virus (HSV) infections – genital herpes
Famvir is indicated for
- the treatment of first and recurrent episodes of genital herpes in immunocompetent adults
- the treatment of recurrent episodes of genital herpes in immunocompromised adults
- the suppression of recurrent genital herpes in immunocompetent and immunocompromised adults

Clinical studies have not been conducted in HSV-infected patients immunocompromised for other causes than HIV-infection (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Herpes zoster in immunocompetent adults
500 mg three times daily for seven days.

Treatment should be initiated as soon as possible after a diagnosis of herpes zoster.

Herpes zoster in immunocompromised adults
500 mg three times daily for ten days.

Treatment should be initiated as soon as possible after a diagnosis of herpes zoster.

Genital herpes in immunocompetent adults
First episode of genital herpes: 250 mg three times daily for five days. Initiation of treatment is recommended as soon as possible after a diagnosis of first episode of genital herpes.

Episodic treatment of recurrent genital herpes: 125 mg twice daily for five days. Initiation of treatment is recommended as soon as possible after onset of prodromal symptoms (e.g. tingling, itching, burning, pain) or lesions.

Recurrent genital herpes in immunocompromised adults
Episodic treatment of recurrent genital herpes: 500 mg twice daily for seven days. Initiation of treatment is recommended as soon as possible after onset of prodromal symptoms (e.g. tingling, itching, burning, pain) or lesions.

Suppression of recurrent genital herpes in immunocompetent adults
250 mg twice daily. Suppressive therapy should be discontinued after a maximum of 12 months of continuous antiviral therapy to reassess recurrence frequency and severity. The minimum period of reassessment should include two recurrences. Patients who continue to have significant disease may restart suppressive therapy.

Suppression of recurrent genital herpes in immunocompromised adults
500 mg twice daily.

Patients with renal impairment
Because reduced clearance of penciclovir is related to reduced renal function, as measured by creatinine clearance, special attention should be given to doses in patients with impaired renal function. Dose recommendations for adult patients with renal impairment are provided in Table 1.

Table 1 Dose recommendations for adult patients with renal impairment

Indication and nominal dose regimen	**Creatinine clearance [ml/min]**	**Adjusted dose regimen**
Herpes zoster in immunocompetent adults		
500 mg three times daily for 7 days	≥ 60	500 mg three times daily for 7 days
	40 to 59	500 mg twice daily for 7 days
	20 to 39	500 mg once daily for 7 days
	< 20	250 mg once daily for 7 days
	Haemodialysis patients	250 mg following each dialysis during 7 days
Herpes zoster in immunocompromised adults		
500 mg three times daily for 10 days	≥ 60	500 mg three times daily for 10 days
	40 to 59	500 mg twice daily for 10 days
	20 to 39	500 mg once daily for 10 days
	< 20	250 mg once daily for 10 days
	Haemodialysis patients	250 mg following each dialysis during 10 days

Genital herpes in immunocompetent adults – first episode of genital herpes		
250 mg three times daily for 5 days	≥ 40	250 mg three times daily for 5 days
	20 to 39	250 mg twice daily for 5 days
	< 20	250 mg once daily for 5 days
	Haemodialysis patients	250 mg following each dialysis during 5 days
Genital herpes in immunocompetent adults – episodic treatment of recurrent genital herpes		
125 mg twice daily for 5 days	≥ 20	125 mg twice daily for 5 days
	< 20	125 mg once daily for 5 days
	Haemodialysis patients	125 mg following each dialysis during 5 days
Genital herpes in immunocompromised adults – episodic treatment of recurrent genital herpes		
500 mg twice daily for 7 days	≥ 40	500 mg twice daily for 7 days
	20 to 39	500 mg once daily for 7 days
	< 20	250 mg once daily for 7 days
	Haemodialysis patients	250 mg following each dialysis during 7 days
Suppression of recurrent genital herpes in immunocompetent adults		
250 mg twice daily	≥ 40	250 mg twice daily
	20 to 39	125 mg twice daily
	< 20	125 mg once daily
	Haemodialysis patients	125 mg following each dialysis
Suppression of recurrent genital herpes in immunocompromised adults		
500 mg twice daily	≥ 40	500 mg twice daily
	20 to 39	500 mg once daily
	< 20	250 mg once daily
	Haemodialysis patients	250 mg following each dialysis

Patients with renal impairment on haemodialysis

Since 4 h haemodialysis resulted in up to 75% reduction in plasma penciclovir concentrations, famciclovir should be administered immediately following dialysis. The recommended dose regimens for haemodialysis patients are included in Table 1.

Patients with hepatic impairment

No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. No data are available for patients with severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Elderly patients (≥ 65 years)
Dose modification is not required unless renal function is impaired.

Paediatric population:
The safety and efficacy of famciclovir in children and adolescents aged less than 18 years have not been established. Currently available data are described in sections 5.1 and 5.2.

Method of administration
Famvir can be taken without regard to meals (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.
Hypersensitivity to penciclovir.

4.4 Special warnings and precautions for use

Use in patients with renal impairment
In patients with impaired renal function dose adjustment is necessary (see sections 4.2 and 4.9).

Use in patients with hepatic impairment
Famciclovir has not been studied in patients with severe hepatic impairment. Conversion of famciclovir to its active metabolite penciclovir may be impaired in these patients resulting in lower penciclovir plasma concentrations, and thus a decrease of efficacy of famciclovir may occur.

Use for zoster treatment
Clinical response should be closely monitored, particularly in immunocompromised patients. Consideration should be given to intravenous antiviral therapy when response to oral therapy is considered insufficient.

Patients with complicated herpes zoster, i.e. those with visceral involvement, disseminated zoster, motor neuropathies, encephalitis and cerebrovascular complications should be treated with intravenous antiviral therapy.
Moreover, immunocompromised patients with ophthalmic zoster or those with a high risk for disease dissemination and visceral organ involvement should be treated with intravenous antiviral therapy.

Transmission of genital herpes
Patients should be advised to avoid intercourse when symptoms are present even if treatment with an antiviral has been initiated. During suppressive treatment with antiviral agents, the frequency of viral shedding is significantly reduced. However, transmission is still possible. Therefore, in addition to therapy with famciclovir, it is recommended that patients use safer sex practices.

Other
Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other medicinal products on famciclovir
No clinically significant interactions have been identified.

Concurrent use of probenecid may result in increased plasma concentrations of penciclovir, the active metabolite of famciclovir, by competing for elimination.

Therefore, patients receiving famciclovir at a dose of 500 mg three times daily co-administered with probenecid, should be monitored for toxicity. If patients experience severe dizziness, somnolence,

confusion or other central nervous system disturbances, a dose reduction of famciclovir to 250 mg three times daily may be considered.

Famciclovir needs aldehyde oxidase to be converted into penciclovir, its active metabolite. Raloxifen has been shown to be a potent inhibitor of this enzyme *in vitro*. Co-administration of raloxifene could affect the formation of penciclovir and thus the efficacy of famciclovir. When raloxifen is co-administered with famciclovir the clinical efficacy of the antiviral therapy should be monitored.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy
There is a limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of famciclovir in pregnant women. Based on these limited amounts of information, the cumulative analysis of both prospective and retrospective pregnancy cases did not provide evidence indicating that the product causes any specific foetal defect or congenital anomaly. Animal studies have not shown any embryotoxic or teratogenic effects with famciclovir or penciclovir (the active metabolite of famciclovir). Famciclovir should only be used during pregnancy when the potential benefits of treatment outweigh the potential risks.

Lactation
It is unknown whether famciclovir is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of penciclovir in breast milk. If the woman's condition mandates treatment with famciclovir, discontinuation of breast-feeding may be considered.

Fertility
Clinical data do not indicate an impact of famciclovir on male fertility following long-term treatment at an oral dose of 250 mg twice daily (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, patients who experience dizziness, somnolence, confusion or other central nervous system disturbances while taking Famvir should refrain from driving or operating machinery.

4.8 Undesirable effects

Headache and nausea have been reported in clinical studies. These were generally mild or moderate in nature and occurred at a similar incidence in patients receiving placebo treatment. All other adverse reactions were added during postmarketing.

The pooled global placebo or active controlled clinical trials (n=2326 for Famvir arm) were retrospectively reviewed to obtain a frequency category for all adverse reactions mentioned below. The following table specifies the estimated frequency of adverse reactions based on all the spontaneous reports and literature cases that have been reported for Famvir since its introduction to the market.

Adverse reactions (Table 2) are ranked under headings of frequency, using the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from available data).

Table 2 Adverse reactions

Blood and lymphatic system disorders	
Rare:	Thrombocytopenia.

Psychiatric disorders		
	Uncommon:	Confusion (predominantly in elderly).
	Rare:	Hallucinations.
Nervous system disorders		
	Very common:	Headache.
	Common:	Dizziness.
	Uncommon:	Somnolence (predominantly in elderly).
Gastrointestinal disorders		
	Common:	Nausea, vomiting.
Hepatobiliary disorders		
	Common:	Abnormal liver function tests.
	Rare:	Cholestatic jaundice.
Skin and subcutaneous tissue disorders		
	Common:	Rash, pruritus.
	Uncommon:	Angioedema (e.g. face oedema, eyelid oedema, periorbital oedema, pharyngeal oedema), urticaria.
	Not known:	Serious skin reactions (e.g. erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis).

Overall, adverse reactions reported from clinical studies with immunocompromised patients were similar to those reported in the immunocompetent population. Nausea, vomiting and abnormal liver function tests were reported more frequently, especially at higher doses.

4.9 Overdose

Overdose experience with famciclovir is limited. In the event of an overdose supportive and symptomatic therapy should be given as appropriate. Acute renal failure has been reported rarely in patients with underlying renal disease where the famciclovir dose has not been appropriately reduced for the level of renal function. Penciclovir is dialysable; plasma concentrations are reduced by approximately 75% following 4 h haemodialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Nucleosides and nucleotides excluding reverse transcriptase inhibitors, ATC code: JO5AB09

Mechanism of action
Famciclovir is the oral prodrug of penciclovir. Famciclovir is rapidly converted *in vivo* into penciclovir, which has *in vitro* activity against herpes simplex viruses (HSV types 1 and 2), varicella zoster virus, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus.

The antiviral effect of orally administered famciclovir has been demonstrated in several animal models: this effect is due to *in vivo* conversion to penciclovir. In virus-infected cells the viral thymidine kinase (TK) phosphorylates penciclovir to a monophosphate form that, in turn, is converted to penciclovir triphosphate by cellular kinases. This triphosphate persists in infected cells in excess of 12 hours and inhibits viral DNA chain elongation by competitive inhibition with deoxyguanosine triphosphate for incorporation into the growing viral DNA, thus halting virus replication of viral DNA. In uninfected cells treated with penciclovir, concentrations of penciclovir-triphosphate are only barely

detectable. Hence the probability of toxicity to mammalian host cells is low and uninfected cells are unlikely to be affected by therapeutic concentrations of penciclovir.

Resistance
Like aciclovir, the most common form of resistance encountered among HSV strains is a deficiency in the production of the thymidine kinase (TK) enzyme. Such TK deficient strains would generally be expected to be cross-resistant to both penciclovir and aciclovir.

Results from 11 worldwide clinical studies involving penciclovir (topical or intravenous formulations) or famciclovir in immunocompetent or immunocompromised patients, including studies of up to 12 months treatment with famciclovir, have shown a small overall frequency of penciclovir resistant isolates: 0.2% (2/913) in immunocompetent patients and 2.1% (6/288) in immunocompromised patients. The resistant isolates were mostly found at the start of treatment or in a placebo group, with resistance occurring on or after treatment with famciclovir or penciclovir only in two immunocompromised patients.

Clinical efficacy
In placebo-controlled and active-controlled studies both in immunocompetent and immunocompromised patients with uncomplicated herpes zoster, famciclovir was effective in the resolution of lesions. In an active-controlled clinical study, famciclovir was shown to be effective in the treatment of ophthalmic zoster in immunocompetent patients.

Efficacy of famciclovir in immunocompetent patients with first episode of genital herpes was shown in three active-controlled studies. Two placebo-controlled studies in immunocompetent patients and one-active controlled study in HIV-infected patients with recurrent genital herpes showed that famciclovir was effective.

Two placebo-controlled 12-month studies in immunocompetent patients with recurrent genital herpes showed that famciclovir-treated patients had a significant reduction of recurrences as compared to placebo-treated patients. Placebo-controlled and uncontrolled studies of up to 16 weeks duration showed that famciclovir was effective in the suppression of recurrent genital herpes in HIV-infected patients; the placebo-controlled study showed that famciclovir significantly decreased the proportion of days of both symptomatic and asymptomatic HSV shedding.

Paediatric population
Famciclovir experimental oral granules were evaluated in 169 paediatric patients 1 month to ≤12 years of age. One hundred of these patients were 1 to ≤12 years of age and were treated with famciclovir oral granules (doses ranged from 150 mg to 500 mg) either twice (47 patients with herpes simplex virus infections) or three times (53 patients with chickenpox) daily for 7 days. The remaining 69 patients (18 patients 1 to ≤12 months, 51 patients 1 to ≤12 years) participated in single-dose pharmacokinetic and safety studies using famciclovir oral granules (doses ranged from 25 mg to 500 mg). Famciclovir weight-based doses were selected to provide penciclovir systemic exposures similar to the penciclovir systemic exposures observed in adults after administration of 500 mg famciclovir. None of these studies comprised a control group; therefore a conclusion on the efficacy of the investigated regimens is not possible. The safety profile was similar to that seen in adults. However, systemic drug exposure in infants < 6 months of age was low, thus precluding any assessment of famciclovir's safety in this age group.

5.2 Pharmacokinetic properties

General characteristics

Absorption
Famciclovir is the oral prodrug of the antivirally active compound penciclovir. Following oral administration, famciclovir is rapidly and extensively absorbed and converted to penciclovir. Bioavailability of penciclovir after oral administration of famciclovir was 77%. Mean peak plasma

concentration of penciclovir, following a 125 mg, 250 mg, 500 mg and 750 mg oral dose of famciclovir, was 0.8 microgram/ml, 1.6 micrograms/ml, 3.3 micrograms/ml and 5.1 micrograms/ml, respectively, and occurred at a median time of 45 minutes post-dose.

Plasma concentration-time curves of penciclovir are similar following single and repeat (t.i.d. and b.i.d.) dosing, indicating that there is no accumulation of penciclovir on repeated dosing with famciclovir.

The extent of systemic availability (AUC) of penciclovir from oral famciclovir is unaffected by food.

Distribution
Penciclovir and its 6-deoxy precursor are poorly (< 20%) bound to plasma proteins.

Metabolism and elimination
Famciclovir is eliminated principally as penciclovir and its 6-deoxy precursor, which are excreted in urine. No unchanged famciclovir has been detected in urine. Tubular secretion contributes to the renal elimination of penciclovir.

The terminal plasma half-life of penciclovir after both single and repeat dosing with famciclovir was approximately 2 hours.

Evidence from preclinical studies has shown no potential for induction of cytochrome P450 enzymes and inhibition of CYP3A4.

Characteristics in special populations
Patients with herpes zoster infection
Uncomplicated herpes zoster infection does not significantly alter the pharmacokinetics of penciclovir measured after the oral administration of famciclovir. The terminal plasma half-life of penciclovir in patients with herpes zoster was 2.8 h and 2.7 h, respectively, after single and repeated dosing of famciclovir.

Subjects with renal impairment
The apparent plasma clearance, renal clearance, and plasma elimination rate constant of penciclovir decreased linearly with reductions in renal function, both after single and repeated dosing. Dose adjustment is necessary in patients with renal impairment (see section 4.2).

Subjects with hepatic impairment
Mild and moderate hepatic impairment had no effect on the extent of systemic availability of penciclovir following oral administration of famciclovir. No dose adjustment is recommended for patients with mild and moderate hepatic impairment (see sections 4.2 and 4.4). The pharmacokinetics of penciclovir have not been evaluated in patients with severe hepatic impairment. Conversion of famciclovir to the active metabolite penciclovir may be impaired in these patients resulting in lower penciclovir plasma concentrations, and thus possibly a decrease of efficacy of famciclovir.

Paediatric population
Repeated oral dosing of famciclovir (250 or 500 mg three times daily) to paediatric patients (6-11 years) infected with hepatitis B did not have a notable effect on the pharmacokinetics of penciclovir compared to single dose data. There was no accumulation of penciclovir. In children (1-12 years) with herpes simplex virus infection or chickenpox given single oral doses of famciclovir (see section 5.1), the apparent clearance of penciclovir increased with body weight in a nonlinear manner. The plasma elimination half-life of penciclovir tended to decrease with decreasing age, from an average of 1.6 hours in the patients aged 6-12 years to 1.2 hours in patients aged 1-<2 years.

Elderly patients (≥ 65 years)
Based on cross-study comparisons, the mean penciclovir AUC was about 30% higher and penciclovir renal clearance about 20% lower after oral administration of famciclovir in elderly volunteers

(65-79 years) compared to younger volunteers. Partly this difference may be due to differences in renal function between the two age groups. No dose adjustment based on age is recommended unless renal function is impaired (see section 4.2).

Gender
Small differences in renal clearance of penciclovir between females and males have been reported and were attributed to gender differences in renal function. No dose adjustment based on gender is recommended.

5.3 Preclinical safety data

General toxicity
Studies on safety pharmacology and repeated dose toxicity reveal no special hazard for humans.

Genotoxicity
Famciclovir was not found to be genotoxic in a comprehensive battery of *in vivo* and *in vitro* tests designed to detect gene mutation, chromosomal damage and repairable damage to DNA. Penciclovir, in common with other substances of this class, has been shown to cause chromosomal damage, but did not induce gene mutation in bacterial or mammalian cell systems, nor was there evidence of increased DNA repair *in vitro*.

Carcinogenicity
At high doses in female rats, there was an increased incidence of mammary adenocarcinoma, a tumour commonly observed in the strain of rats used in the carcinogenicity study. There was no effect on the incidence of neoplasia in male rats or in mice of either sex.

Reproductive toxicity
Impaired fertility (including histopathological changes in the testis, altered sperm morphology, reduced sperm concentration and motility, and reduced fertility) was observed in male rats given 500 mg/kg/day. Furthermore, degenerative changes of the testicular epithelium were noted in the general toxicity studies. This finding was reversible and has also been observed with other substances of this class. Animal studies did not indicate any negative effect on female fertility.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:
Hydroxypropyl Cellulose
Lactose Anhydrous
Sodium Starch Glycollate
Magnesium Stearate

Tablet coat:
Hydroxypropyl Methyl Cellulose
Titanium Dioxide
Polyethylene Glycol

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30ºC. Store in the original package.

6.5 Nature and contents of container

Famvir is supplied in PVC/PVdC/Aluminium blister packs containing 10 tablets.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey
GU16 7SR
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

PL 00101/0625

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

21 April 1995/08 July 2011

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

7 September 2011

Legal Category:

POM

英国 FAMVIR 125 mg

添付文書　和訳

製品概要

1. 製剤の名称

ファムビル 125 mg フィルムコート錠

ファムシクロビル 125 mg フィルムコート錠

2. 性状・組成

それぞれ1錠中にファムシクロビル125 mgを含有する。

すべての添加剤の一覧は6.1項を参照。

3. 剤型

フィルムコート錠（錠剤）

一方の面に「FAMVIR」又は「FV」、反対の面に「125」と刻印された、両凸型白色円形の錠剤

4. 臨床上の特徴

4.1 効能・効果

水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV）感染症 - 帯状疱疹
ファムビルは以下を適応とする。
– 免疫能の正常な成人における帯状疱疹及び眼部帯状疱疹の治療（4.4 項を参照）
– 免疫不全状態の成人における帯状疱疹の治療（4.4 項を参照）

単純ヘルペスウイルス（HSV）感染症 - 性器ヘルペス
ファムビルは以下を適応とする。
– 免疫能の正常な成人における初発型性器ヘルペス又は再発型性器ヘルペスの治療
– 免疫不全状態の成人における再発型性器ヘルペスの治療
– 免疫能の正常な成人及び免疫不全状態の成人における再発型性器ヘルペスに対する抑制療法

HIV 感染以外の原因により免疫不全状態となっている HSV 感染患者を対象とした臨床試験は実施されていない（5.1 項を参照）。

4.2 用法・用量

免疫能の正常な成人における帯状疱疹
500 mg 1 日 3 回 7 日間

帯状疱疹の診断後できるだけ早期に投与を開始すること。

免疫不全状態の成人における帯状疱疹
500 mg 1 日 3 回 10 日間

帯状疱疹の診断後できるだけ早期に投与を開始すること。

免疫能の正常な成人における性器ヘルペス

初発型性器ヘルペス：250 mg 1 日 3 回 5 日間。初発型性器ヘルペスとの診断後できるだけ早期に投与を開始することが推奨される。

再発型性器ヘルペスに対する発症時治療：125 mg 1 日 2 回 5 日間。前駆症状（ピリピリ感、そう痒、灼熱感、疼痛など）又は病変の出現後できるだけ早期に投与を開始することが推奨される。

免疫不全状態の成人における再発型性器ヘルペス
再発型性器ヘルペスに対する発症時治療：500 mg 1 日 2 回 7 日間。前駆症状（ピリピリ感、そう痒、灼熱感、疼痛など）又は病変の出現後できるだけ早期に投与を開始することが推奨される。

免疫能の正常な成人における再発型性器ヘルペスに対する抑制療法
250 mg 1 日 2 回。抗ウイルス療法を最長で 12 カ月間継続したら抑制療法を中止し、再発頻度と重症度を再評価すること。再評価の期間は最短で、2 回の再発が含まれるようにすること。重大な状態が継続してみられる患者には、抑制療法を再開することができる。

免疫不全状態の成人における再発型性器ヘルペスに対する抑制療法
500 mg 1 日 2 回。

腎機能障害患者
クレアチニンクリアランスの測定値に基づく腎機能の低下と、ペンシクロビルのクリアランス低下との間には関連がみられることから、腎機能障害患者に投与する際には特別な注意を払うこと。腎機能障害成人患者に対する推奨用法・用量を表 1 に示す。

表 1　腎機能障害成人患者に対する推奨用法・用量

適応症及び通常の用法・用量	**クレアチニンクリアランス［mL/分］**	**調節後の用法・用量**
免疫能の正常な成人の帯状疱疹		
500 mg 1 日 3 回 7 日間	≧60	500 mg 1 日 3 回 7 日間
	40～59	500 mg 1 日 2 回 7 日間
	20～39	500 mg 1 日 1 回 7 日間
	＜20	250 mg 1 日 1 回 7 日間
	血液透析患者	7 日間のうち各透析実施後に 250 mg
免疫不全状態の成人の帯状疱疹		
500 mg 1 日 3 回 10 日間	≧60	500 mg 1 日 3 回 10 日間
	40～59	500 mg 1 日 2 回 10 日間
	20～39	500 mg 1 日 1 回 10 日間
	＜20	250 mg 1 日 1 回 10 日間
	血液透析患者	10 日間のうち各透析実施後に 250 mg

免疫能の正常な成人の性器ヘルペス - 初発型性器ヘルペス		
250 mg 1 日 3 回 5 日間	≧40	250 mg 1 日 3 回 5 日間
	20～39	250 mg 1 日 2 回 5 日間
	＜20	250 mg 1 日 1 回 5 日間
	血液透析患者	5 日間のうち各透析実施後に 250 mg
免疫能の正常な成人の性器ヘルペス - 再発型性器ヘルペスに対する発症時治療		
125 mg 1 日 2 回 5 日間	≧20	125 mg 1 日 2 回 5 日間
	＜20	125 mg 1 日 1 回 5 日間
	血液透析患者	5 日間のうち各透析実施後に 125 mg
免疫不全状態の成人の性器ヘルペス - 再発型性器ヘルペスに対する発症時治療		
500 mg 1 日 2 回 7 日間	≧40	500 mg 1 日 2 回 7 日間
	20～39	500 mg 1 日 1 回 7 日間
	＜20	250 mg 1 日 1 回 7 日間
	血液透析患者	7 日間のうち各透析実施後に 250 mg
免疫能の正常な成人の再発型性器ヘルペスに対する抑制療法		
250 mg 1 日 2 回	≧40	250 mg 1 日 2 回
	20～39	125 mg 1 日 2 回
	＜20	125 mg 1 日 1 回
	血液透析患者	各透析実施後に 125 mg
免疫不全状態の成人の再発型性器ヘルペスに対する抑制療法		
500 mg 1 日 2 回	≧40	500 mg 1 日 2 回
	20～39	500 mg 1 日 1 回
	＜20	250 mg 1 日 1 回
	血液透析患者	各透析実施後に 250 mg

血液透析を受けている腎機能障害患者
4 時間の血液透析によるペンシクロビルの血漿中濃度の低下は 75%にのぼることから、透析後直ちにファムシクロビルを投与すること。血液透析患者に対する推奨用法・用量を表 1 に示す。

肝機能障害患者
軽度又は中等度の肝機能障害患者に対しては用量調節を行う必要はない。重度の肝機能障害患者に関するデータは得られていない（4.4 項及び 5.2 項を参照）。

高齢患者（65 歳以上）
腎機能障害がない場合は、用量調節を行う必要はない。

小児：

18 歳未満の小児及び青年におけるファムシクロビルの安全性と有効性は確立されていない。現時点で得られているデータを 5.1 項及び 5.2 項に示す。

投与方法
ファムビルは食事とは無関係に服用することができる（5.2 項を参照）。

4.3　禁忌

本剤の有効成分又はいずれかの添加剤に対する過敏症
ペンシクロビルに対する過敏症

4.4　使用にあたっての特別な警告・注意

腎機能障害患者に対する使用
腎機能障害患者に対しては用量調節が必要である（4.2 項及び 4.9 項を参照）。

肝機能障害患者に対する使用
重度の肝機能障害患者を対象としたファムシクロビルの試験は実施されていない。このような患者ではファムシクロビルからその活性代謝物であるペンシクロビルへの代謝が障害されている可能性があり、その結果ペンシクロビルの血漿中濃度が低下してファムシクロビルの有効性が低下する可能性がある。

帯状疱疹治療のための使用
特に免疫不全状態の患者については、患者の状態を綿密に観察すること。
経口療法による治療が不十分であると考えられた場合には、静注による抗ウイルス療法を考慮すること。

合併症を伴う帯状疱疹（すなわち内臓病変、汎発性帯状疱疹、運動性ニューロパチー、脳炎、脳血管性合併症を伴うもの）がみられる患者には、静注による抗ウイルス療法を行うこと。
更に、眼部帯状疱疹の免疫不全状態の患者又は病変の播種や内臓への影響が生じるリスクが高い免疫不全状態の患者に対しては、静注による抗ウイルス療法を行うこと。

性器ヘルペスの伝染
抗ウイルス薬投与を開始しても症状がみられる場合には、患者に性交を避けるよう助言すること。
抗ウイルス薬による抑制療法を行っている間にはウイルス排出の頻度が大幅に低下するものの、やはり感染は起こり得る。したがって、ファムシクロビルの投与に加えて、患者がより安全な性行為を行うことが推奨される。

その他
まれな遺伝性疾患（ガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症、又はグルコース・ガラクトース吸収不良症）を有する患者には、本剤を服用させないこと。

4.5　他剤との相互作用及びその他の相互作用

ファムシクロビルに対する他剤の影響
臨床的に重要な相互作用は確認されていない。

プロベネシドを併用すると、排泄競合により、ペンシクロビル（ファムシクロビルの活性代謝物）の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

そのため、ファムシクロビル 500 mg 1 日 3 回とプロベネシドの同時投与を行う患者については、毒性について観察すること。重度の浮動性めまい、傾眠、錯乱又はその他の中枢神経系障害があらわれた場合には、ファムシクロビル 250 mg 1 日 3 回への減量を考慮することができる。

ファムシクロビルがその活性代謝物であるペンシクロビルに代謝されるためにはアルデヒドオキシダーゼが必要である。ラロキシフェンはこの酵素を *in vitro* で強力に阻害することが示されている。ラロキシフェンを同時投与するとペンシクロビルの生成、ひいてはファムシクロビルの有効性に影響が及ぶ可能性がある。ラロキシフェンをファムシクロビルと同時投与する際には、抗ウイルス療法の臨床的有効性を観察すること。

4.6 妊婦及び授乳婦

妊娠
妊婦に対するファムシクロビルの使用に関するデータは少ない（妊娠中の使用実績は 300 例未満）。これら少数の情報に基づいた妊娠例に関する前向き解析と後ろ向き解析を併せた結果からは、本剤が特定の胎児異常又は先天異常を引き起こすことを示唆する結果は認められなかった。動物試験において、ファムシクロビル又はペンシクロビル（ファムシクロビルの活性代謝物）に胚毒性又は催奇形性はみられていない。妊娠中におけるファムシクロビルの使用は、投与に伴う潜在的な有益性が潜在的な危険性を上回る場合にのみ行うこと。

授乳
ファムシクロビルがヒト乳汁中に移行するかどうかは明らかではない。動物試験では、ペンシクロビルが乳汁中に移行することが示されている。ファムシクロビルの投与を要する病態である場合には、授乳の中止を考慮すること。

生殖能
臨床データからは、ファムシクロビルを 250 mg 1 日 2 回経口投与として長期投与した場合における男性の生殖能への影響は示されていない（5.3 項を参照）。

4.7 自動車の運転や又は機械の操作に及ぼす影響

自動車運転又は機械使用の能力に対する影響に関する試験は実証されていない。しかし、ファムビル服用中に浮動性めまい、傾眠、錯乱又はその他の中枢神経系障害があらわれた患者には、自動車運転又は機械操作を控えさせること。

4.8 有害事象

臨床試験において頭痛と悪心が報告されている。これらは概して軽度又は中等度のものであり、発現率はプラセボ群患者と同等であった。他の副作用はすべて市販後に追加されたものである。

全世界で、プラセボまたは実薬対照試験において計 2,326 例に対してファムシクロビルが投与されている。これらの臨床試験の後ろ向き検討が行われ、下記のすべての副作用について発現頻度がカテゴリー分類された。下表は、ファムビルの市販以降報告された全ての自発報告及び文献症例報告に基づいて推定された副作用の発現頻度を示している。

以下の頻度基準を用いて、副作用（表 2）を各頻度に順位付けする：
極めて高頻度（≧1/10）、高頻度（≧1/100～＜1/10）、低頻度（≧1/1,000～＜1/100）、まれ（≧1/10,000～＜1/1,000）、極めてまれ（＜1/10,000）、不明（データからは発現頻度を推定できない）。

表 2　　副作用

血液及びリンパ系障害	
まれ:	血小板減少症
精神障害	
低頻度:	錯乱（主に高齢者で発現）
まれ:	幻覚

神経系障害		
	極めて高頻度:	頭痛.
	高頻度:	浮動性めまい
	低頻度:	傾眠（主に高齢者で発現）
胃腸障害		
	高頻度:	悪心、嘔吐
肝胆道系障害		
	高頻度:	肝機能検査異常
	まれ:	胆汁うっ滞性黄疸
皮膚及び皮下組織障害		
	高頻度:	発疹、そう痒症
	低頻度:	血管浮腫（顔面浮腫、眼瞼浮腫、眼窩周囲浮腫、咽頭浮腫など）、蕁麻疹
	不明:	重篤な皮膚反応（多形紅斑、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死融解症など）

全体として、臨床試験で免疫不全状態の患者から報告された副作用は、免疫能の正常な集団から報告されたものと類似していた。悪心、嘔吐、肝機能検査異常は、特に高用量の場合に、より高頻度に報告された。

4.9 過量投与

ファムシクロビルの過量投与に関する経験は少ない。過量投与が起こった場合には、適宜、支持療法及び対症療法を行うこと。腎疾患を基礎に持った患者に対し腎機能レベルに照らしたファムシクロビルの適切な減量がなされなかった場合に、まれに急性腎不全が報告されている。ペンシクロビルは透析が可能であり、4 時間の血液透析で血漿中濃度は約 75%低下する。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：逆転写酵素阻害薬以外のヌクレオシド及びヌクレオチド、ATC コード：JO5AB09

作用機序
ファムシクロビルはペンシクロビルの経口プロドラッグである。ファムシクロビルは生体内で速やかにペンシクロビルに変換され、ペンシクロビルは *in vitro* において単純ヘルペスウイルス（HSV 1 型及び 2 型）、水痘・帯状疱疹ウイルス、エプスタイン・バーウイルス及びサイトメガロウイルスに対して活性を示す。

ファムシクロビルを経口投与した場合の抗ウイルス作用がいくつかの動物モデルで示されているが、この作用は生体内でペンシクロビルに代謝されたことによるものである。ウイルス感染細胞内で、ペンシクロビルがウイルスのチミジンキナーゼ（TK）によってリン酸化されて一リン酸型となり、これが細胞内キナーゼによってペンシクロビル三リン酸に変換される。ペンシクロビル三リン酸は感染細胞内に 12 時間以上留まり、伸長中のウイルスの DNA へのデオキシグアノシン三リン酸の取込みを競合的に阻害することによりウイルス DNA 鎖の伸長を阻害して、ウイルス DNA の複製を停止させる。ペンシクロビル処理した非感染細胞では、かろうじて検出できる濃度のペンシクロビル三リン酸が存在するにすぎない。したがって、哺乳類宿主細胞に毒性が生じる可能性は低く、治療濃度のペンシクロビルによって非感染細胞が影響を受ける可能性は低い。

耐性
アシクロビルの場合と同様に、HSV 株の間でみられる最も多い耐性の形態は、チミジンキナーゼ（TK）酵素産生の欠損である。このような TK 欠損株は一般にペンシクロビルとアシクロビルの双方に交叉耐性を示すと予測できる。

免疫能の正常な患者と免疫不全状態の患者を対象として世界で実施されたペンシクロビル（局所投与製剤又は静脈内投与製剤）又はファムシクロビルに関する 11 件の臨床試験（ファムシクロビルの 12 カ月間までの投与を行った試験を含む）の結果から、ペンシクロビル耐性分離株の全体としての出現頻度は、免疫能の正常な患者では 0.2%（2/913 例）、免疫不全状態の患者では 2.1%（6/288 例）と、低いことが示されている。ほとんどの場合、耐性分離株は投与開始時点でみられるか又はプラセボ群でみられており、ファムシクロビル又はペンシクロビルの投与期間中又は投与期間後に耐性があらわれたのは免疫不全状態の 2 例においてのみであった。

臨床的有効性
合併症を伴わない帯状疱疹を有する免疫能の正常な患者と免疫不全状態の患者を対象としたプラセボ対照試験及び実薬対照試験において、ファムシクロビルは病変を回復させるのに効果的であった。実薬対照臨床試験では、免疫能の正常な眼部帯状疱疹患者の治療にファムシクロビルが効果的であることが示された。

免疫能の正常な患者での初発型性器ヘルペスにおけるファムシクロビルの有効性は、3 件の実薬対照試験で示された。再発型性器ヘルペスを有する免疫能の正常な患者を対象とした 2 件のプラセボ対照試験と HIV 感染患者を対象とした 1 件の実薬対照試験において、ファムシクロビルは効果的であることが示された。

免疫能の正常な再発型性器ヘルペス患者を対象とした 2 件の 12 カ月間のプラセボ対照試験において、ファムシクロビル群はプラセボ群に比べ再発が有意に少ないことが示された。16 週間までのプラセボ対照試験及び非対照試験では、HIV 感染患者における再発型性器ヘルペスに対する抑制療法としてファムシクロビルが効果的であることが示された。プラセボ対照試験では、症候性及び無症候性の HSV の排出がみられる日数の割合がファムシクロビルによって有意に減少することが示された。

小児
生後 1 カ月～12 歳以下の小児患者 169 例を対象として、ファムシクロビルの経口顆粒製剤開発品の評価が行われた。これらのうち 1～12 歳以下であった 100 例に対し、ファムシクロビルの経口顆粒剤（用量範囲 150～500 mg）の 1 日 2 回（単純ヘルペスウイルス感染患者 47 例）又は 1 日 3 回（水痘患者 53 例）の投与が 7 日間にわたり行われた。それ以外の 69 例（生後 1～12 カ月以下の 18 例と 1～12 歳以下の 51 例）は、ファムシクロビルの経口顆粒剤（用量範囲 25～500 mg）を用いた、単回投与時の薬物動態と安全性を検討する試験に参加した。成人にファムシクロビル 500 mg を投与した際と同等のペンシクロビルの全身曝露量が得られるような、ファムシクロビルの体重ベースの用量が選択された。これらの試験ではいずれも対照群が設けられていなかったため、検討している用法・用量での有効性に関する結論を得ることはできない。安全性プロファイルは成人でみられたものと類似していた。しかし、生後 6 カ月未満の乳児における薬物の全身曝露量は小さかったことから、この年齢層におけるファムシクロビルの安全性は評価することができない。

5.2 薬物動態学的性質

一般的特性

吸収
ファムシクロビルは、抗ウイルス活性を有する化合物であるペンシクロビルの経口プロドラッグである。ファムシクロビルを経口投与すると速やかにその多くが吸収されて、ペンシクロビルに代謝される。ファムシクロビルを経口投与した際のペンシクロビルの生物学的利用率は 77%であった。ファムシクロビル 125 mg、250 mg、500 mg 及び 750 mg を経口投与した際におけるペンシクロビル

の最高血漿中濃度の平均値はそれぞれ 0.8 μg/mL、1.6 μg/mL、3.3 μg/mL 及び 5.1 μg/mL であり、到達時間中央値は投与 45 分後であった。

ペンシクロビルの血漿中濃度 - 時間曲線は単回投与時と反復投与時（1 日 3 回及び 1 日 2 回）で類似していることから、ファムシクロビルの反復投与時にペンシクロビルの蓄積は起こらないことが示されている。

ファムシクロビル経口投与時のペンシクロビルの全身生物学的利用率（AUC）の程度は、食事の影響を受けない。

分布
ペンシクロビル及びその前駆体である 6-デオキシ体と、血漿蛋白との結合性は低い（＜20%）。

代謝及び排泄
ファムシクロビルは主にペンシクロビル及びその前駆体である 6-デオキシ体として尿中に排泄される。尿中に未変化体のファムシクロビルは検出されていない。ペンシクロビルの腎排泄には尿細管分泌が関与している。

ペンシクロビルの血漿中終末相半減期は、ファムシクロビルの単回投与時と反復投与時のどちらの場合も約 2 時間であった。

非臨床試験で得られた結果から、チトクローム P450 酵素の誘導及び CYP3A4 の阻害が起こる可能性はないことが示されている。

特殊な集団における特性
帯状疱疹感染患者
合併症を伴わない帯状疱疹感染は、ファムシクロビルの経口投与後に測定されるペンシクロビルの薬物動態を大きくは変化させない。帯状疱疹患者にファムシクロビルを単回投与及び反復投与した際におけるペンシクロビルの血漿中終末相半減期は、それぞれ 2.8 時間及び 2.7 時間であった。

腎機能障害患者
単回投与時と反復投与時のどちらの場合も、ペンシクロビルの見かけの血漿クリアランス、腎クリアランス及び血漿からの消失速度定数は腎機能の低下に比例して減少した。腎機能障害患者に対しては用量調節が必要である（4.2 項を参照）。

肝機能障害患者
軽度及び中等度の肝機能障害は、ファムシクロビル経口投与時のペンシクロビルの全身生物学的利用率の程度に影響を及ぼさなかった。軽度及び中等度の肝機能障害患者に対する用量調節は推奨されない（4.2 項及び 4.4 項を参照）。重度の肝機能障害患者におけるペンシクロビルの薬物動態の評価は行われていない。このような患者ではファムシクロビルからその活性代謝物であるペンシクロビルへの代謝が障害されている可能性があり、その結果ペンシクロビルの血漿中濃度が低下してファムシクロビルの有効性が低下する可能性がある。

小児
B 型肝炎に感染した小児患者（6～11 歳）にファムシクロビルを反復経口投与（250 mg 又は 500 mg 1 日 3 回）した際には、単回投与時のデータと比較して、ペンシクロビルの薬物動態に対する顕著な影響は認められなかった。ペンシクロビルの蓄積は認められなかった。単純ヘルペスウイルス又は水痘に感染した小児（1～12 歳）にファムシクロビルを単回経口投与した場合には（5.1 項を参照）、ペンシクロビルの見かけのクリアランスが体重に対して非線形に増加した。ペンシクロビルの血漿中消失半減期は年齢の低下に伴って短縮する傾向があり、その平均値は 6～12 歳の患者における 1.6 時間から 1～2 歳未満の患者における 1.2 時間までの範囲となった。

高齢患者（65 歳以上）
試験間比較に基づくと、高齢被験者（65～79 歳）では非高齢被験者に比べ、ファムシクロビル経口投与時のペンシクロビルの平均 AUC が約 30%高く、腎クリアランスが約 20%低くなった。この差の原因の一部は、両年齢群の間での腎機能の違いである可能性がある。腎機能障害がない場合は、年齢に基づいた用量調節は推奨されない（4.2 項を参照）。

性差
ペンシクロビルの腎クリアランスにはわずかに男女間差があることが報告されているが、これは腎機能の性差によるものと考えられた。性別に基づいた用量調節は推奨されない。

5.3 非臨床試験安全性データ

一般毒性
安全性薬理試験及び反復投与毒性試験において、ヒトに対する特別な危険は明らかとなっていない。

遺伝毒性
遺伝子突然変異、染色体損傷及び修復可能な DNA 損傷を検出するよう計画された *in vivo* 試験と *in vitro* 試験の包括的な組合せにおいて、ファムシクロビルは遺伝毒性を示さないことが明らかとなった。ペンシクロビルは、この薬効分類に属する他の物質と同じように、染色体損傷を引き起こすことが示されているが、細菌もしくは哺乳類細胞の試験系において遺伝子突然変異を誘発せず、また *in vitro* において DNA 修復が増加するという証拠はみられなかった。

発がん性
高用量群の雌性ラットにおいて、がん原性試験に用いられるこの系統のラットで一般的にみられる腫瘍である乳腺癌の発生率の上昇がみられた。雄性ラット又は雌雄マウスでは、腫瘍発生率に対する影響は認められなかった。

生殖発生毒性
500 mg/kg/日群の雄性ラットにおいて授胎能障害（精巣の病理組織学的変化、精子の形態変化、精子の濃度と運動性の低下、授胎能の低下）が認められた。更に、一般毒性試験において精巣上皮の萎縮性変化が認められた。この所見は可逆的なものであり、この薬効分類に属する他の物質でもみられている。動物試験において雌受胎能への悪影響は示されなかった。

6. 製剤学的特性

6.1 添加剤の一覧

錠剤の素錠部分:
ヒドロキシプロピルセルロース
無水乳糖
デンプングリコール酸ナトリウム
ステアリン酸マグネシウム

錠剤のコーティング部分:
ヒドロキシプロピルメチルセルロース
二酸化チタン
ポリエチレングリコール

6.2 配合禁忌

非該当

6.3　保存期間

3 年間

6.4　保存に関する特別な注意

30℃を超える温度で保存しないこと。元の包装内で保存すること。

6.5　容器の性状及び成分

ファムビルは、10 錠入りの PVC／PVdC／アルミニウムブリスター包装で提供される。

6.6　廃棄に関する特別な注意

未使用品又は廃棄品の廃棄は、当該地域の要件に従って行うこと。

7.　製造販売業者

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey
GU16 7SR
United Kingdom

8.　製造販売承認番号

PL 00101/0625

9.　初回承認日/承認更新日

1995 年 4 月 21 日/2011 年 7 月 8 日

10.　本文改訂日

2011 年 9 月 7 日

法的区分：

処方箋医薬品（POM）

英国 FAMVIR 250 mg

添付文書

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Famvir 250 mg film-coated tablets

Famciclovir 250 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 250 mg famciclovir.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet)

White, round, biconvex tablets, debossed with 'FAMVIR' or 'FV' on one side and 250 on the reverse side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic Indications

Varicella zoster virus (VZV) infections – herpes zoster
Famvir is indicated for
- the treatment of herpes zoster and ophthalmic zoster in immunocompetent adults (see section 4.4)
- the treatment of herpes zoster in immunocompromised adults (see section 4.4)

Herpes simplex virus (HSV) infections – genital herpes
Famvir is indicated for
- the treatment of first and recurrent episodes of genital herpes in immunocompetent adults
- the treatment of recurrent episodes of genital herpes in immunocompromised adults
- the suppression of recurrent genital herpes in immunocompetent and immunocompromised adults

Clinical studies have not been conducted in HSV-infected patients immunocompromised for other causes than HIV-infection (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Herpes zoster in immunocompetent adults
500 mg three times daily for seven days.

Treatment should be initiated as soon as possible after a diagnosis of herpes zoster.

Herpes zoster in immunocompromised adults
500 mg three times daily for ten days.

Treatment should be initiated as soon as possible after a diagnosis of herpes zoster.

Genital herpes in immunocompetent adults
First episode of genital herpes: 250 mg three times daily for five days. Initiation of treatment is recommended as soon as possible after a diagnosis of first episode of genital herpes.

Episodic treatment of recurrent genital herpes: 125 mg twice daily for five days. Initiation of treatment is recommended as soon as possible after onset of prodromal symptoms (e.g. tingling, itching, burning, pain) or lesions.

Recurrent genital herpes in immunocompromised adults
Episodic treatment of recurrent genital herpes: 500 mg twice daily for seven days. Initiation of treatment is recommended as soon as possible after onset of prodromal symptoms (e.g. tingling, itching, burning, pain) or lesions.

Suppression of recurrent genital herpes in immunocompetent adults
250 mg twice daily. Suppressive therapy should be discontinued after a maximum of 12 months of continuous antiviral therapy to reassess recurrence frequency and severity. The minimum period of reassessment should include two recurrences. Patients who continue to have significant disease may restart suppressive therapy.

Suppression of recurrent genital herpes in immunocompromised adults
500 mg twice daily.

Patients with renal impairment
Because reduced clearance of penciclovir is related to reduced renal function, as measured by creatinine clearance, special attention should be given to doses in patients with impaired renal function. Dose recommendations for adult patients with renal impairment are provided in Table 1.

Table 1 Dose recommendations for adult patients with renal impairment

Indication and nominal dose regimen	**Creatinine clearance [ml/min]**	**Adjusted dose regimen**
Herpes zoster in immunocompetent adults		
500 mg three times daily for 7 days	≥ 60	500 mg three times daily for 7 days
	40 to 59	500 mg twice daily for 7 days
	20 to 39	500 mg once daily for 7 days
	< 20	250 mg once daily for 7 days
	Haemodialysis patients	250 mg following each dialysis during 7 days
Herpes zoster in immunocompromised adults		
500 mg three times daily for 10 days	≥ 60	500 mg three times daily for 10 days
	40 to 59	500 mg twice daily for 10 days
	20 to 39	500 mg once daily for 10 days
	< 20	250 mg once daily for 10 days
	Haemodialysis patients	250 mg following each dialysis during 10 days

Genital herpes in immunocompetent adults – first episode of genital herpes		
250 mg three times daily for 5 days	≥ 40	250 mg three times daily for 5 days
	20 to 39	250 mg twice daily for 5 days
	< 20	250 mg once daily for 5 days
	Haemodialysis patients	250 mg following each dialysis during 5 days
Genital herpes in immunocompetent adults – episodic treatment of recurrent genital herpes		
125 mg twice daily for 5 days	≥ 20	125 mg twice daily for 5 days
	< 20	125 mg once daily for 5 days
	Haemodialysis patients	125 mg following each dialysis during 5 days
Genital herpes in immunocompromised adults – episodic treatment of recurrent genital herpes		
500 mg twice daily for 7 days	≥ 40	500 mg twice daily for 7 days
	20 to 39	500 mg once daily for 7 days
	< 20	250 mg once daily for 7 days
	Haemodialysis patients	250 mg following each dialysis during 7 days
Suppression of recurrent genital herpes in immunocompetent adults		
250 mg twice daily	≥ 40	250 mg twice daily
	20 to 39	125 mg twice daily
	< 20	125 mg once daily
	Haemodialysis patients	125 mg following each dialysis
Suppression of recurrent genital herpes in immunocompromised adults		
500 mg twice daily	≥ 40	500 mg twice daily
	20 to 39	500 mg once daily
	< 20	250 mg once daily
	Haemodialysis patients	250 mg following each dialysis

Patients with renal impairment on haemodialysis

Since 4 h haemodialysis resulted in up to 75% reduction in plasma penciclovir concentrations, famciclovir should be administered immediately following dialysis. The recommended dose regimens for haemodialysis patients are included in Table 1.

Patients with hepatic impairment

No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. No data are available for patients with severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Elderly patients (≥ 65 years)
Dose modification is not required unless renal function is impaired.

Paediatric population:
The safety and efficacy of famciclovir in children and adolescents aged less than 18 years have not been established. Currently available data are described in sections 5.1 and 5.2.

Method of administration
Famvir can be taken without regard to meals (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.
Hypersensitivity to penciclovir.

4.4 Special warnings and precautions for use

Use in patients with renal impairment
In patients with impaired renal function dose adjustment is necessary (see sections 4.2 and 4.9).

Use in patients with hepatic impairment
Famciclovir has not been studied in patients with severe hepatic impairment. Conversion of famciclovir to its active metabolite penciclovir may be impaired in these patients resulting in lower penciclovir plasma concentrations, and thus a decrease of efficacy of famciclovir may occur.

Use for zoster treatment
Clinical response should be closely monitored, particularly in immunocompromised patients. Consideration should be given to intravenous antiviral therapy when response to oral therapy is considered insufficient.

Patients with complicated herpes zoster, i.e. those with visceral involvement, disseminated zoster, motor neuropathies, encephalitis and cerebrovascular complications should be treated with intravenous antiviral therapy.
Moreover, immunocompromised patients with ophthalmic zoster or those with a high risk for disease dissemination and visceral organ involvement should be treated with intravenous antiviral therapy.

Transmission of genital herpes
Patients should be advised to avoid intercourse when symptoms are present even if treatment with an antiviral has been initiated. During suppressive treatment with antiviral agents, the frequency of viral shedding is significantly reduced. However, transmission is still possible. Therefore, in addition to therapy with famciclovir, it is recommended that patients use safer sex practices.

Other
Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other medicinal products on famciclovir
No clinically significant interactions have been identified.

Concurrent use of probenecid may result in increased plasma concentrations of penciclovir, the active metabolite of famciclovir, by competing for elimination.

Therefore, patients receiving famciclovir at a dose of 500 mg three times daily co-administered with probenecid, should be monitored for toxicity. If patients experience severe dizziness, somnolence, confusion or other central nervous system disturbances, a dose reduction of famciclovir to 250 mg three times daily may be considered.

Famciclovir needs aldehyde oxidase to be converted into penciclovir, its active metabolite. Raloxifen has been shown to be a potent inhibitor of this enzyme *in vitro*. Co-administration of raloxifene could affect the formation of penciclovir and thus the efficacy of famciclovir. When raloxifen is co-administered with famciclovir the clinical efficacy of the antiviral therapy should be monitored.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy
There is a limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of famciclovir in pregnant women. Based on these limited amounts of information, the cumulative analysis of both prospective and retrospective pregnancy cases did not provide evidence indicating that the product causes any specific foetal defect or congenital anomaly. Animal studies have not shown any embryotoxic or teratogenic effects with famciclovir or penciclovir (the active metabolite of famciclovir). Famciclovir should only be used during pregnancy when the potential benefits of treatment outweigh the potential risks.

Lactation
It is unknown whether famciclovir is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of penciclovir in breast milk. If the woman's condition mandates treatment with famciclovir, discontinuation of breast-feeding may be considered.

Fertility
Clinical data do not indicate an impact of famciclovir on male fertility following long-term treatment at an oral dose of 250 mg twice daily (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, patients who experience dizziness, somnolence, confusion or other central nervous system disturbances while taking Famvir should refrain from driving or operating machinery.

4.8 Undesirable effects

Headache and nausea have been reported in clinical studies. These were generally mild or moderate in nature and occurred at a similar incidence in patients receiving placebo treatment. All other adverse reactions were added during postmarketing.

The pooled global placebo or active controlled clinical trials (n=2326 for Famvir arm) were retrospectively reviewed to obtain a frequency category for all adverse reactions mentioned below. The following table specifies the estimated frequency of adverse reactions based on all the spontaneous reports and literature cases that have been reported for Famvir since its introduction to the market.

Adverse reactions (Table 2) are ranked under headings of frequency, using the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from available data).

Table 2 Adverse reactions

Blood and lymphatic system disorders	
Rare:	Thrombocytopenia.
Psychiatric disorders	

	Uncommon:	Confusion (predominantly in elderly).
	Rare:	Hallucinations.
Nervous system disorders		
	Very common:	Headache.
	Common:	Dizziness.
	Uncommon:	Somnolence (predominantly in elderly).
Gastrointestinal disorders		
	Common:	Nausea, vomiting.
Hepatobiliary disorders		
	Common:	Abnormal liver function tests.
	Rare:	Cholestatic jaundice.
Skin and subcutaneous tissue disorders		
	Common:	Rash, pruritus.
	Uncommon:	Angioedema (e.g. face oedema, eyelid oedema, periorbital oedema, pharyngeal oedema), urticaria.
	Not known:	Serious skin reactions (e.g. erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis).

Overall, adverse reactions reported from clinical studies with immunocompromised patients were similar to those reported in the immunocompetent population. Nausea, vomiting and abnormal liver function tests were reported more frequently, especially at higher doses.

4.9 Overdose

Overdose experience with famciclovir is limited. In the event of an overdose supportive and symptomatic therapy should be given as appropriate. Acute renal failure has been reported rarely in patients with underlying renal disease where the famciclovir dose has not been appropriately reduced for the level of renal function. Penciclovir is dialysable; plasma concentrations are reduced by approximately 75% following 4 h haemodialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Nucleosides and nucleotides excluding reverse transcriptase inhibitors, ATC code: JO5AB09

Mechanism of action
Famciclovir is the oral prodrug of penciclovir. Famciclovir is rapidly converted *in vivo* into penciclovir, which has *in vitro* activity against herpes simplex viruses (HSV types 1 and 2), varicella zoster virus, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus.

The antiviral effect of orally administered famciclovir has been demonstrated in several animal models: this effect is due to *in vivo* conversion to penciclovir. In virus-infected cells the viral thymidine kinase (TK) phosphorylates penciclovir to a monophosphate form that, in turn, is converted to penciclovir triphosphate by cellular kinases. This triphosphate persists in infected cells in excess of 12 hours and inhibits viral DNA chain elongation by competitive inhibition with deoxyguanosine triphosphate for incorporation into the growing viral DNA, thus halting virus replication of viral DNA. In uninfected cells treated with penciclovir, concentrations of penciclovir-triphosphate are only barely detectable. Hence the probability of toxicity to mammalian host cells is low and uninfected cells are unlikely to be affected by therapeutic concentrations of penciclovir.

Resistance
Like aciclovir, the most common form of resistance encountered among HSV strains is a deficiency in the production of the thymidine kinase (TK) enzyme. Such TK deficient strains would generally be expected to be cross-resistant to both penciclovir and aciclovir.

Results from 11 worldwide clinical studies involving penciclovir (topical or intravenous formulations) or famciclovir in immunocompetent or immunocompromised patients, including studies of up to 12 months treatment with famciclovir, have shown a small overall frequency of penciclovir resistant isolates: 0.2% (2/913) in immunocompetent patients and 2.1% (6/288) in immunocompromised patients. The resistant isolates were mostly found at the start of treatment or in a placebo group, with resistance occurring on or after treatment with famciclovir or penciclovir only in two immunocompromised patients.

Clinical efficacy
In placebo-controlled and active-controlled studies both in immunocompetent and immunocompromised patients with uncomplicated herpes zoster, famciclovir was effective in the resolution of lesions. In an active-controlled clinical study, famciclovir was shown to be effective in the treatment of ophthalmic zoster in immunocompetent patients.

Efficacy of famciclovir in immunocompetent patients with first episode of genital herpes was shown in three active-controlled studies. Two placebo-controlled studies in immunocompetent patients and one-active controlled study in HIV-infected patients with recurrent genital herpes showed that famciclovir was effective.

Two placebo-controlled 12-month studies in immunocompetent patients with recurrent genital herpes showed that famciclovir-treated patients had a significant reduction of recurrences as compared to placebo-treated patients. Placebo-controlled and uncontrolled studies of up to 16 weeks duration showed that famciclovir was effective in the suppression of recurrent genital herpes in HIV-infected patients; the placebo-controlled study showed that famciclovir significantly decreased the proportion of days of both symptomatic and asymptomatic HSV shedding.

Paediatric population
Famciclovir experimental oral granules were evaluated in 169 paediatric patients 1 month to ≤12 years of age. One hundred of these patients were 1 to ≤12 years of age and were treated with famciclovir oral granules (doses ranged from 150 mg to 500 mg) either twice (47 patients with herpes simplex virus infections) or three times (53 patients with chickenpox) daily for 7 days. The remaining 69 patients (18 patients 1 to ≤12 months, 51 patients 1 to ≤12 years) participated in single-dose pharmacokinetic and safety studies using famciclovir oral granules (doses ranged from 25 mg to 500 mg). Famciclovir weight-based doses were selected to provide penciclovir systemic exposures similar to the penciclovir systemic exposures observed in adults after administration of 500 mg famciclovir. None of these studies comprised a control group; therefore a conclusion on the efficacy of the investigated regimens is not possible. The safety profile was similar to that seen in adults. However, systemic drug exposure in infants < 6 months of age was low, thus precluding any assessment of famciclovir's safety in this age group.

5.2 Pharmacokinetic properties

General characteristics

Absorption
Famciclovir is the oral prodrug of the antivirally active compound penciclovir. Following oral administration, famciclovir is rapidly and extensively absorbed and converted to penciclovir. Bioavailability of penciclovir after oral administration of famciclovir was 77%. Mean peak plasma concentration of penciclovir, following a 125 mg, 250 mg, 500 mg and 750 mg oral dose of famciclovir, was 0.8 microgram/ml, 1.6 micrograms/ml, 3.3 micrograms/ml and 5.1 micrograms/ml, respectively, and occurred at a median time of 45 minutes post-dose.

Plasma concentration-time curves of penciclovir are similar following single and repeat (t.i.d. and b.i.d.) dosing, indicating that there is no accumulation of penciclovir on repeated dosing with famciclovir.

The extent of systemic availability (AUC) of penciclovir from oral famciclovir is unaffected by food.

Distribution
Penciclovir and its 6-deoxy precursor are poorly (< 20%) bound to plasma proteins.

Metabolism and elimination
Famciclovir is eliminated principally as penciclovir and its 6-deoxy precursor, which are excreted in urine. No unchanged famciclovir has been detected in urine. Tubular secretion contributes to the renal elimination of penciclovir.

The terminal plasma half-life of penciclovir after both single and repeat dosing with famciclovir was approximately 2 hours.

Evidence from preclinical studies has shown no potential for induction of cytochrome P450 enzymes and inhibition of CYP3A4.

Characteristics in special populations
Patients with herpes zoster infection
Uncomplicated herpes zoster infection does not significantly alter the pharmacokinetics of penciclovir measured after the oral administration of famciclovir. The terminal plasma half-life of penciclovir in patients with herpes zoster was 2.8 h and 2.7 h, respectively, after single and repeated dosing of famciclovir.

Subjects with renal impairment
The apparent plasma clearance, renal clearance, and plasma elimination rate constant of penciclovir decreased linearly with reductions in renal function, both after single and repeated dosing. Dose adjustment is necessary in patients with renal impairment (see section 4.2).

Subjects with hepatic impairment
Mild and moderate hepatic impairment had no effect on the extent of systemic availability of penciclovir following oral administration of famciclovir. No dose adjustment is recommended for patients with mild and moderate hepatic impairment (see sections 4.2 and 4.4). The pharmacokinetics of penciclovir have not been evaluated in patients with severe hepatic impairment. Conversion of famciclovir to the active metabolite penciclovir may be impaired in these patients resulting in lower penciclovir plasma concentrations, and thus possibly a decrease of efficacy of famciclovir.

Paediatric population
Repeated oral dosing of famciclovir (250 or 500 mg three times daily) to paediatric patients (6-11 years) infected with hepatitis B did not have a notable effect on the pharmacokinetics of penciclovir compared to single dose data. There was no accumulation of penciclovir. In children (1-12 years) with herpes simplex virus infection or chickenpox given single oral doses of famciclovir (see section 5.1), the apparent clearance of penciclovir increased with body weight in a nonlinear manner. The plasma elimination half-life of penciclovir tended to decrease with decreasing age, from an average of 1.6 hours in the patients aged 6-12 years to 1.2 hours in patients aged 1-<2 years.

Elderly patients (≥ 65 years)
Based on cross-study comparisons, the mean penciclovir AUC was about 30% higher and penciclovir renal clearance about 20% lower after oral administration of famciclovir in elderly volunteers (65-79 years) compared to younger volunteers. Partly this difference may be due to differences in renal function between the two age groups. No dose adjustment based on age is recommended unless renal function is impaired (see section 4.2).

Gender
Small differences in renal clearance of penciclovir between females and males have been reported and were attributed to gender differences in renal function. No dose adjustment based on gender is recommended.

5.3 Preclinical safety data

General toxicity
Studies on safety pharmacology and repeated dose toxicity reveal no special hazard for humans.

Genotoxicity
Famciclovir was not found to be genotoxic in a comprehensive battery of *in vivo* and *in vitro* tests designed to detect gene mutation, chromosomal damage and repairable damage to DNA. Penciclovir, in common with other substances of this class, has been shown to cause chromosomal damage, but did not induce gene mutation in bacterial or mammalian cell systems, nor was there evidence of increased DNA repair *in vitro*.

Carcinogenicity
At high doses in female rats, there was an increased incidence of mammary adenocarcinoma, a tumour commonly observed in the strain of rats used in the carcinogenicity study. There was no effect on the incidence of neoplasia in male rats or in mice of either sex.

Reproductive toxicity
Impaired fertility (including histopathological changes in the testis, altered sperm morphology, reduced sperm concentration and motility, and reduced fertility) was observed in male rats given 500 mg/kg/day. Furthermore, degenerative changes of the testicular epithelium were noted in the general toxicity studies. This finding was reversible and has also been observed with other substances of this class. Animal studies did not indicate any negative effect on female fertility.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:
Hydroxypropyl Cellulose
Lactose Anhydrous
Sodium Starch Glycollate
Magnesium Stearate

Tablet coat:
Hydroxypropyl Methyl Cellulose
Titanium Dioxide
Polyethylene Glycol

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30ºC. Store in the original package.

6.5 Nature and contents of container

Famvir is supplied in PVC/PVdC/Aluminium blister packs containing 3, 15, 21 or 56 tablets.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey
GU16 7SR
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

PL 00101/0624

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

11 December 1993/08 July 2011

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

7 September 2011

Legal Category:

POM

英国 FAMVIR 250 mg

添付文書　和訳

製品概要

1. 製剤の名称

ファムビル 250 mg フィルムコート錠

ファムシクロビル 250 mg フィルムコート錠

2. 性状・組成

それぞれ1錠中にファムシクロビル250 mgを含有する。

すべての添加剤の一覧は6.1項を参照。

3. 剤型

フィルムコート錠（錠剤）

一方の面に「FAMVIR」又は「FV」、反対の面に「250」と刻印された、両凸型白色円形の錠剤

4. 臨床上の特徴

4.1 効能・効果

水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV）感染症 - 帯状疱疹
ファムビルは以下を適応とする。
– 免疫能の正常な成人における帯状疱疹及び眼部帯状疱疹の治療（4.4 項を参照）
– 免疫不全状態の成人における帯状疱疹の治療（4.4 項を参照）

単純ヘルペスウイルス（HSV）感染症 - 性器ヘルペス
ファムビルは以下を適応とする。
– 免疫能の正常な成人における初発型性器ヘルペス又は再発型性器ヘルペスの治療
– 免疫不全状態の成人における再発型性器ヘルペスの治療
– 免疫能の正常な成人及び免疫不全状態の成人における再発型性器ヘルペスに対する抑制療法

HIV 感染以外の原因により免疫不全状態となっている HSV 感染患者を対象とした臨床試験は実施されていない（5.1 項を参照）。

4.2 用法・用量

免疫能の正常な成人における帯状疱疹
500 mg 1 日 3 回 7 日間

帯状疱疹の診断後できるだけ早期に投与を開始すること。

免疫不全状態の成人における帯状疱疹
500 mg 1 日 3 回 10 日間

帯状疱疹の診断後できるだけ早期に投与を開始すること。

免疫能の正常な成人における性器ヘルペス

初発型性器ヘルペス：250 mg 1 日 3 回 5 日間。初発型性器ヘルペスとの診断後できるだけ早期に投与を開始することが推奨される。

再発型性器ヘルペスに対する発症時治療：125 mg 1 日 2 回 5 日間。前駆症状（ピリピリ感、そう痒、灼熱感、疼痛など）又は病変の出現後できるだけ早期に投与を開始することが推奨される。

免疫不全状態の成人における再発型性器ヘルペス
再発型性器ヘルペスに対する発症時治療：500 mg 1 日 2 回 7 日間。前駆症状（ピリピリ感、そう痒、灼熱感、疼痛など）又は病変の出現後できるだけ早期に投与を開始することが推奨される。

免疫能の正常な成人における再発型性器ヘルペスに対する抑制療法
250 mg 1 日 2 回。抗ウイルス療法を最長で 12 カ月間継続したら抑制療法を中止し、再発頻度と重症度を再評価すること。再評価の期間は最短で、2 回の再発が含まれるようにすること。重大な状態が継続してみられる患者には、抑制療法を再開することができる。

免疫不全状態の成人における再発型性器ヘルペスに対する抑制療法
500 mg 1 日 2 回。

腎機能障害患者
クレアチニンクリアランスの測定値に基づく腎機能の低下と、ペンシクロビルのクリアランス低下との間には関連がみられることから、腎機能障害患者に投与する際には特別な注意を払うこと。腎機能障害成人患者に対する推奨用法・用量を表 1 に示す。

表 1　腎機能障害成人患者に対する推奨用法・用量

適応症及び通常の用法・用量	**クレアチニンクリアランス［mL/分］**	**調節後の用法・用量**
免疫能の正常な成人の帯状疱疹		
500 mg 1 日 3 回 7 日間	≧60	500 mg 1 日 3 回 7 日間
	40～59	500 mg 1 日 2 回 7 日間
	20～39	500 mg 1 日 1 回 7 日間
	＜20	250 mg 1 日 1 回 7 日間
	血液透析患者	7 日間のうち各透析実施後に 250 mg
免疫不全状態の成人の帯状疱疹		
500 mg 1 日 3 回 10 日間	≧60	500 mg 1 日 3 回 10 日間
	40～59	500 mg 1 日 2 回 10 日間
	20～39	500 mg 1 日 1 回 10 日間
	＜20	250 mg 1 日 1 回 10 日間
	血液透析患者	10 日間のうち各透析実施後に 250 mg

免疫能の正常な成人の性器ヘルペス - 初発型性器ヘルペス		
250 mg 1 日 3 回 5 日間	≧40	250 mg 1 日 3 回 5 日間
	20～39	250 mg 1 日 2 回 5 日間
	＜20	250 mg 1 日 1 回 5 日間
	血液透析患者	5 日間のうち各透析実施後に 250 mg
免疫能の正常な成人の性器ヘルペス - 再発型性器ヘルペスに対する発症時治療		
125 mg 1 日 2 回 5 日間	≧20	125 mg 1 日 2 回 5 日間
	＜20	125 mg 1 日 1 回 5 日間
	血液透析患者	5 日間のうち各透析実施後に 125 mg
免疫不全状態の成人の性器ヘルペス - 再発型性器ヘルペスに対する発症時治療		
500 mg 1 日 2 回 7 日間	≧40	500 mg 1 日 2 回 7 日間
	20～39	500 mg 1 日 1 回 7 日間
	＜20	250 mg 1 日 1 回 7 日間
	血液透析患者	7 日間のうち各透析実施後に 250 mg
免疫能の正常な成人の再発型性器ヘルペスに対する抑制療法		
250 mg 1 日 2 回	≧40	250 mg 1 日 2 回
	20～39	125 mg 1 日 2 回
	＜20	125 mg 1 日 1 回
	血液透析患者	各透析実施後に 125 mg
免疫不全状態の成人の再発型性器ヘルペスに対する抑制療法		
500 mg 1 日 2 回	≧40	500 mg 1 日 2 回
	20～39	500 mg 1 日 1 回
	＜20	250 mg 1 日 1 回
	血液透析患者	各透析実施後に 250 mg

血液透析を受けている腎機能障害患者
4 時間の血液透析によるペンシクロビルの血漿中濃度の低下は 75%にのぼることから、透析後直ちにファムシクロビルを投与すること。血液透析患者に対する推奨用法・用量を表 1 に示す。

肝機能障害患者
軽度又は中等度の肝機能障害患者に対しては用量調節を行う必要はない。重度の肝機能障害患者に関するデータは得られていない（4.4 項及び 5.2 項を参照）。

高齢患者（65 歳以上）
腎機能障害がない場合は、用量調節を行う必要はない。

小児：

18 歳未満の小児及び青年におけるファムシクロビルの安全性と有効性は確立されていない。現時点で得られているデータを 5.1 項及び 5.2 項に示す。

投与方法
ファムビルは食事とは無関係に服用することができる（5.2 項を参照）。

4.3　禁忌

本剤の有効成分又はいずれかの添加剤に対する過敏症
ペンシクロビルに対する過敏症

4.4　使用にあたっての特別な警告・注意

腎機能障害患者に対する使用
腎機能障害患者に対しては用量調節が必要である（4.2 項及び 4.9 項を参照）。

肝機能障害患者に対する使用
重度の肝機能障害患者を対象としたファムシクロビルの試験は実施されていない。このような患者ではファムシクロビルからその活性代謝物であるペンシクロビルへの代謝が障害されている可能性があり、その結果ペンシクロビルの血漿中濃度が低下してファムシクロビルの有効性が低下する可能性がある。

帯状疱疹治療のための使用
特に免疫不全状態の患者については、患者の状態を綿密に観察すること。
経口療法による治療が不十分であると考えられた場合には、静注による抗ウイルス療法を考慮すること。

合併症を伴う帯状疱疹（すなわち内臓病変、汎発性帯状疱疹、運動性ニューロパチー、脳炎、脳血管性合併症を伴うもの）がみられる患者には、静注による抗ウイルス療法を行うこと。
更に、眼部帯状疱疹の免疫不全状態の患者又は病変の播種や内臓への影響が生じるリスクが高い免疫不全状態の患者に対しては、静注による抗ウイルス療法を行うこと。

性器ヘルペスの伝染
抗ウイルス薬投与を開始しても症状がみられる場合には、患者に性交を避けるよう助言すること。
抗ウイルス薬による抑制療法を行っている間にはウイルス排出の頻度が大幅に低下するものの、やはり感染は起こり得る。したがって、ファムシクロビルの投与に加えて、患者がより安全な性行為を行うことが推奨される。

その他
まれな遺伝性疾患（ガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症、又はグルコース・ガラクトース吸収不良症）を有する患者には、本剤を服用させないこと。

4.5　他剤との相互作用及びその他の相互作用

ファムシクロビルに対する他剤の影響
臨床的に重要な相互作用は確認されていない。

プロベネシドを併用すると、排泄競合により、ペンシクロビル（ファムシクロビルの活性代謝物）の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

そのため、ファムシクロビル 500 mg 1 日 3 回とプロベネシドの同時投与を行う患者については、毒性について観察すること。重度の浮動性めまい、傾眠、錯乱又はその他の中枢神経系障害があらわれた場合には、ファムシクロビル 250 mg 1 日 3 回への減量を考慮することができる。

ファムシクロビルがその活性代謝物であるペンシクロビルに代謝されるためにはアルデヒドオキシダーゼが必要である。ラロキシフェンはこの酵素を *in vitro* で強力に阻害することが示されている。ラロキシフェンを同時投与するとペンシクロビルの生成、ひいてはファムシクロビルの有効性に影響が及ぶ可能性がある。ラロキシフェンをファムシクロビルと同時投与する際には、抗ウイルス療法の臨床的有効性を観察すること。

4.6 妊婦及び授乳婦

妊娠
妊婦に対するファムシクロビルの使用に関するデータは少ない（妊娠中の使用実績は 300 例未満）。これら少数の情報に基づいた妊娠例に関する前向き解析と後ろ向き解析を併せた結果からは、本剤が特定の胎児異常又は先天異常を引き起こすことを示唆する結果は認められなかった。動物試験において、ファムシクロビル又はペンシクロビル（ファムシクロビルの活性代謝物）に胚毒性又は催奇形性はみられていない。妊娠中におけるファムシクロビルの使用は、投与に伴う潜在的な有益性が潜在的な危険性を上回る場合にのみ行うこと。

授乳
ファムシクロビルがヒト乳汁中に移行するかどうかは明らかではない。動物試験では、ペンシクロビルが乳汁中に移行することが示されている。ファムシクロビルの投与を要する病態である場合には、授乳の中止を考慮すること。

生殖能
臨床データからは、ファムシクロビルを 250 mg 1 日 2 回経口投与として長期投与した場合における男性の生殖能への影響は示されていない（5.3 項を参照）。

4.7 自動車の運転や又は機械の操作に及ぼす影響

自動車運転又は機械使用の能力に対する影響に関する試験は実証されていない。しかし、ファムビル服用中に浮動性めまい、傾眠、錯乱又はその他の中枢神経系障害があらわれた患者には、自動車運転又は機械操作を控えさせること。

4.8 有害事象

臨床試験において頭痛と悪心が報告されている。これらは概して軽度または中等度のものであり、発現率はプラセボ群患者と同等であった。他の副作用はすべて市販後に追加されたものである。

全世界で、プラセボまたは実薬対照試験において計 2326 例に対してファムシクロビルが投与されている。これらの臨床試験の後ろ向き検討が行われ、下記のすべての副作用について発現頻度がカテゴリー分類された。下表は、ファムビルの市販以降報告された全ての自発報告及び文献症例報告に基づいて推定された副作用の発現頻度を示している。

以下の頻度基準を用いて、副作用（表 2）を各頻度に順位付けする：
極めて高頻度（≧1/10）、高頻度（≧1/100～＜1/10）、低頻度（≧1/1,000～＜1/100）、まれ（≧1/10,000～＜1/1,000）、極めてまれ（＜1/10,000）、不明（データからは発現頻度を推定できない）。

表 2　　副作用

血液及びリンパ系障害	
まれ:	血小板減少症
精神障害	
低頻度:	錯乱（主に高齢者で発現）
まれ:	幻覚

神経系障害		
	極めて高頻度:	頭痛.
	高頻度:	浮動性めまい
	低頻度:	傾眠（主に高齢者で発現）
胃腸障害		
	高頻度:	悪心、嘔吐
肝胆道系障害		
	高頻度:	肝機能検査異常
	まれ:	胆汁うっ滞性黄疸
皮膚及び皮下組織障害		
	高頻度:	発疹、そう痒症
	低頻度:	血管浮腫（顔面浮腫、眼瞼浮腫、眼窩周囲浮腫、咽頭浮腫など）、蕁麻疹
	不明:	重篤な皮膚反応（多形紅斑、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死融解症など）

全体として、臨床試験で免疫不全状態の患者から報告された副作用は、免疫能の正常な集団から報告されたものと類似していた。悪心、嘔吐、肝機能検査異常は、特に高用量の場合に、より高頻度に報告された。

4.9 過量投与

ファムシクロビルの過量投与に関する経験は少ない。過量投与が起こった場合には、適宜、支持療法及び対症療法を行うこと。腎疾患を基礎に持った患者に対し腎機能レベルに照らしたファムシクロビルの適切な減量がなされなかった場合に、まれに急性腎不全が報告されている。ペンシクロビルは透析が可能であり、4 時間の血液透析で血漿中濃度は約 75%低下する。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：逆転写酵素阻害薬以外のヌクレオシド及びヌクレオチド、ATC コード：JO5AB09

作用機序
ファムシクロビルはペンシクロビルの経口プロドラッグである。ファムシクロビルは生体内で速やかにペンシクロビルに変換され、ペンシクロビルは *in vitro* において単純ヘルペスウイルス（HSV 1 型及び 2 型）、水痘・帯状疱疹ウイルス、エプスタイン・バーウイルス及びサイトメガロウイルスに対して活性を示す。

ファムシクロビルを経口投与した場合の抗ウイルス作用がいくつかの動物モデルで示されているが、この作用は生体内でペンシクロビルに代謝されたことによるものである。ウイルス感染細胞内で、ペンシクロビルがウイルスのチミジンキナーゼ（TK）によってリン酸化されて一リン酸型となり、これが細胞内キナーゼによってペンシクロビル三リン酸に変換される。ペンシクロビル三リン酸は感染細胞内に 12 時間以上留まり、伸長中のウイルスの DNA へのデオキシグアノシン三リン酸の取込みを競合的に阻害することによりウイルス DNA 鎖の伸長を阻害して、ウイルス DNA の複製を停止させる。ペンシクロビル処理した非感染細胞では、かろうじて検出できる濃度のペンシクロビル三リン酸が存在するにすぎない。したがって、哺乳類宿主細胞に毒性が生じる可能性は低く、治療濃度のペンシクロビルによって非感染細胞が影響を受ける可能性は低い。

耐性
アシクロビルの場合と同様に、HSV 株の間でみられる最も多い耐性の形態は、チミジンキナーゼ（TK）酵素産生の欠損である。このような TK 欠損株は一般にペンシクロビルとアシクロビルの双方に交叉耐性を示すと予測できる。

免疫能の正常な患者と免疫不全状態の患者を対象として世界で実施されたペンシクロビル（局所投与製剤又は静脈内投与製剤）又はファムシクロビルに関する 11 件の臨床試験（ファムシクロビルの 12 カ月間までの投与を行った試験を含む）の結果から、ペンシクロビル耐性分離株の全体としての出現頻度は、免疫能の正常な患者では 0.2%（2/913 例）、免疫不全状態の患者では 2.1%（6/288 例）と、低いことが示されている。ほとんどの場合、耐性分離株は投与開始時点でみられるか又はプラセボ群でみられており、ファムシクロビル又はペンシクロビルの投与期間中又は投与期間後に耐性があらわれたのは免疫不全状態の 2 例においてのみであった。

臨床的有効性
合併症を伴わない帯状疱疹を有する免疫能の正常な患者と免疫不全状態の患者を対象としたプラセボ対照試験及び実薬対照試験において、ファムシクロビルは病変を回復させるのに効果的であった。実薬対照臨床試験では、免疫能の正常な眼部帯状疱疹患者の治療にファムシクロビルが効果的であることが示された。

免疫能の正常な患者での初発型性器ヘルペスにおけるファムシクロビルの有効性は、3 件の実薬対照試験で示された。再発型性器ヘルペスを有する免疫能の正常な患者を対象とした 2 件のプラセボ対照試験と HIV 感染患者を対象とした 1 件の実薬対照試験において、ファムシクロビルは効果的であることが示された。

免疫能の正常な再発型性器ヘルペス患者を対象とした 2 件の 12 カ月間のプラセボ対照試験において、ファムシクロビル群はプラセボ群に比べ再発が有意に少ないことが示された。16 週間までのプラセボ対照試験及び非対照試験では、HIV 感染患者における再発型性器ヘルペスに対する抑制療法としてファムシクロビルが効果的であることが示された。プラセボ対照試験では、症候性及び無症候性の HSV の排出がみられる日数の割合がファムシクロビルによって有意に減少することが示された。

小児
生後 1 カ月～12 歳以下の小児患者 169 例を対象として、ファムシクロビルの経口顆粒製剤開発品の評価が行われた。これらのうち 1～12 歳以下であった 100 例に対し、ファムシクロビルの経口顆粒剤（用量範囲 150～500 mg）の 1 日 2 回（単純ヘルペスウイルス感染患者 47 例）又は 1 日 3 回（水痘患者 53 例）の投与が 7 日間にわたり行われた。それ以外の 69 例（生後 1～12 カ月以下の 18 例と 1～12 歳以下の 51 例）は、ファムシクロビルの経口顆粒剤（用量範囲 25～500 mg）を用いた、単回投与時の薬物動態と安全性を検討する試験に参加した。成人にファムシクロビル 500 mg を投与した際と同等のペンシクロビルの全身曝露量が得られるような、ファムシクロビルの体重ベースの用量が選択された。これらの試験ではいずれも対照群が設けられていなかったため、検討している用法・用量での有効性に関する結論を得ることはできない。安全性プロファイルは成人でみられたものと類似していた。しかし、生後 6 カ月未満の乳児における薬物の全身曝露量は小さかったことから、この年齢層におけるファムシクロビルの安全性は評価することができない。

5.2 薬物動態学的性質

一般的特性

吸収
ファムシクロビルは、抗ウイルス活性を有する化合物であるペンシクロビルの経口プロドラッグである。ファムシクロビルを経口投与すると速やかにその多くが吸収されて、ペンシクロビルに代謝される。ファムシクロビルを経口投与した際のペンシクロビルの生物学的利用率は 77%であった。ファムシクロビル 125 mg、250 mg、500 mg 及び 750 mg を経口投与した際におけるペンシクロビル

の最高血漿中濃度の平均値はそれぞれ 0.8 μg/mL、1.6 μg/mL、3.3 μg/mL 及び 5.1 μg/mL であり、到達時間中央値は投与 45 分後であった。

ペンシクロビルの血漿中濃度 - 時間曲線は単回投与時と反復投与時（1 日 3 回及び 1 日 2 回）で類似していることから、ファムシクロビルの反復投与時にペンシクロビルの蓄積は起こらないことが示されている。

ファムシクロビル経口投与時のペンシクロビルの全身生物学的利用率（AUC）の程度は、食事の影響を受けない。

分布
ペンシクロビル及びその前駆体である 6-デオキシ体と、血漿蛋白との結合性は低い（＜20%）。

代謝及び排泄
ファムシクロビルは主にペンシクロビル及びその前駆体である 6-デオキシ体として尿中に排泄される。尿中に未変化体のファムシクロビルは検出されていない。ペンシクロビルの腎排泄には尿細管分泌が関与している。

ペンシクロビルの血漿中終末相半減期は、ファムシクロビルの単回投与時と反復投与時のどちらの場合も約 2 時間であった。

非臨床試験で得られた結果から、チトクローム P450 酵素の誘導及び CYP3A4 の阻害が起こる可能性はないことが示されている。

特殊な集団における特性
帯状疱疹感染患者
合併症を伴わない帯状疱疹感染は、ファムシクロビルの経口投与後に測定されるペンシクロビルの薬物動態を大きくは変化させない。帯状疱疹患者にファムシクロビルを単回投与及び反復投与した際におけるペンシクロビルの血漿中終末相半減期は、それぞれ 2.8 時間及び 2.7 時間であった。

腎機能障害患者
単回投与時と反復投与時のどちらの場合も、ペンシクロビルの見かけの血漿クリアランス、腎クリアランス及び血漿からの消失速度定数は腎機能の低下に比例して減少した。腎機能障害患者に対しては用量調節が必要である（4.2 項を参照）。

肝機能障害患者
軽度及び中等度の肝機能障害は、ファムシクロビル経口投与時のペンシクロビルの全身生物学的利用率の程度に影響を及ぼさなかった。軽度及び中等度の肝機能障害患者に対する用量調節は推奨されない（4.2 項及び 4.4 項を参照）。重度の肝機能障害患者におけるペンシクロビルの薬物動態の評価は行われていない。このような患者ではファムシクロビルからその活性代謝物であるペンシクロビルへの代謝が障害されている可能性があり、その結果ペンシクロビルの血漿中濃度が低下してファムシクロビルの有効性が低下する可能性がある。

小児
B 型肝炎に感染した小児患者（6～11 歳）にファムシクロビルを反復経口投与（250 mg 又は 500 mg 1 日 3 回）した際には、単回投与時のデータと比較して、ペンシクロビルの薬物動態に対する顕著な影響は認められなかった。ペンシクロビルの蓄積は認められなかった。単純ヘルペスウイルス又は水痘に感染した小児（1～12 歳）にファムシクロビルを単回経口投与した場合には（5.1 項を参照）、ペンシクロビルの見かけのクリアランスが体重に対して非線形に増加した。ペンシクロビルの血漿中消失半減期は年齢の低下に伴って短縮する傾向があり、その平均値は 6～12 歳の患者における 1.6 時間から 1～2 歳未満の患者における 1.2 時間までの範囲となった。

高齢患者（65 歳以上）
試験間比較に基づくと、高齢被験者（65～79 歳）では非高齢被験者に比べ、ファムシクロビル経口投与時のペンシクロビルの平均 AUC が約 30%高く、腎クリアランスが約 20%低くなった。この差の原因の一部は、両年齢群の間での腎機能の違いである可能性がある。腎機能障害がない場合は、年齢に基づいた用量調節は推奨されない（4.2 項を参照）。

性差
ペンシクロビルの腎クリアランスにはわずかに男女間差があることが報告されているが、これは腎機能の性差によるものと考えられた。性別に基づいた用量調節は推奨されない。

5.3 非臨床試験安全性データ

一般毒性
安全性薬理試験及び反復投与毒性試験において、ヒトに対する特別な危険は明らかとなっていない。

遺伝毒性
遺伝子突然変異、染色体損傷及び修復可能な DNA 損傷を検出するよう計画された *in vivo* 試験と *in vitro* 試験の包括的な組合せにおいて、ファムシクロビルは遺伝毒性を示さないことが明らかとなった。ペンシクロビルは、この薬効分類に属する他の物質と同じように、染色体損傷を引き起こすことが示されているが、細菌もしくは哺乳類細胞の試験系において遺伝子突然変異を誘発せず、また *in vitro* において DNA 修復が増加するという証拠はみられなかった。

発がん性
高用量群の雌性ラットにおいて、がん原性試験に用いられるこの系統のラットで一般的にみられる腫瘍である乳腺癌の発生率の上昇がみられた。雄性ラット又は雌雄マウスでは、腫瘍発生率に対する影響は認められなかった。

生殖発生毒性
500 mg/kg/日群の雄性ラットにおいて授胎能障害（精巣の病理組織学的変化、精子の形態変化、精子の濃度と運動性の低下、授胎能の低下）が認められた。更に、一般毒性試験において精巣上皮の萎縮性変化が認められた。この所見は可逆的なものであり、この薬効分類に属する他の物質でもみられている。動物試験において雌受胎能への悪影響は示されなかった。

6. 製剤学的特性

6.1 添加剤の一覧

錠剤の素錠部分:
ヒドロキシプロピルセルロース
無水乳糖
デンプングリコール酸ナトリウム
ステアリン酸マグネシウム

錠剤のコーティング部分:
ヒドロキシプロピルメチルセルロース
二酸化チタン
ポリエチレングリコール

6.2 配合禁忌

非該当

6.3　保存期間

3 年間

6.4　保存に関する特別な注意

30℃を超える温度で保存しないこと。元の包装内で保存すること。

6.5　容器の性状及び成分

ファムビルは、3 錠、15 錠、21 錠又は 56 錠入りの PVC／PVdC／アルミニウムブリスター包装で提供される。

6.6　廃棄に関する特別な注意

未使用品又は廃棄品の廃棄は、当該地域の要件に従って行うこと。

7.　製造販売業者

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey
GU16 7SR
United Kingdom

8.　製造販売承認番号

PL 00101/0624

9.　初回承認日/承認更新日

1993 年 12 月 11 日/2011 年 7 月 8 日

10.　本文改訂日

2011 年 9 月 7 日

法的区分：

処方箋医薬品（POM）

英国 FAMVIR 500 mg

添付文書

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Famvir 500 mg film-coated tablets

Famciclovir 500 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 500 mg famciclovir.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet)

White, oval, biconvex tablets debossed with ‘FAMVIR 500’ or ‘ORAVIR 500’ or ‘FV 500’ on one side and plain on the reverse side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic Indications

Varicella zoster virus (VZV) infections – herpes zoster
Famvir is indicated for
- the treatment of herpes zoster and ophthalmic zoster in immunocompetent adults (see section 4.4)
- the treatment of herpes zoster in immunocompromised adults (see section 4.4)

Herpes simplex virus (HSV) infections – genital herpes
Famvir is indicated for
- the treatment of first and recurrent episodes of genital herpes in immunocompetent adults
- the treatment of recurrent episodes of genital herpes in immunocompromised adults
- the suppression of recurrent genital herpes in immunocompetent and immunocompromised adults

Clinical studies have not been conducted in HSV-infected patients immunocompromised for other causes than HIV-infection (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Herpes zoster in immunocompetent adults
500 mg three times daily for seven days.

Treatment should be initiated as soon as possible after a diagnosis of herpes zoster.

Herpes zoster in immunocompromised adults
500 mg three times daily for ten days.

Treatment should be initiated as soon as possible after a diagnosis of herpes zoster.

Genital herpes in immunocompetent adults
First episode of genital herpes: 250 mg three times daily for five days. Initiation of treatment is recommended as soon as possible after a diagnosis of first episode of genital herpes.

Episodic treatment of recurrent genital herpes: 125 mg twice daily for five days. Initiation of treatment is recommended as soon as possible after onset of prodromal symptoms (e.g. tingling, itching, burning, pain) or lesions.

Recurrent genital herpes in immunocompromised adults
Episodic treatment of recurrent genital herpes: 500 mg twice daily for seven days. Initiation of treatment is recommended as soon as possible after onset of prodromal symptoms (e.g. tingling, itching, burning, pain) or lesions.

Suppression of recurrent genital herpes in immunocompetent adults
250 mg twice daily. Suppressive therapy should be discontinued after a maximum of 12 months of continuous antiviral therapy to reassess recurrence frequency and severity. The minimum period of reassessment should include two recurrences. Patients who continue to have significant disease may restart suppressive therapy.

Suppression of recurrent genital herpes in immunocompromised adults
500 mg twice daily.

Patients with renal impairment
Because reduced clearance of penciclovir is related to reduced renal function, as measured by creatinine clearance, special attention should be given to doses in patients with impaired renal function. Dose recommendations for adult patients with renal impairment are provided in Table 1.

Table 1 Dose recommendations for adult patients with renal impairment

Indication and nominal dose regimen	**Creatinine clearance [ml/min]**	**Adjusted dose regimen**
Herpes zoster in immunocompetent adults		
500 mg three times daily for 7 days	≥ 60	500 mg three times daily for 7 days
	40 to 59	500 mg twice daily for 7 days
	20 to 39	500 mg once daily for 7 days
	< 20	250 mg once daily for 7 days
	Haemodialysis patients	250 mg following each dialysis during 7 days
Herpes zoster in immunocompromised adults		
500 mg three times daily for 10 days	≥ 60	500 mg three times daily for 10 days
	40 to 59	500 mg twice daily for 10 days
	20 to 39	500 mg once daily for 10 days
	< 20	250 mg once daily for 10 days
	Haemodialysis patients	250 mg following each dialysis during 10 days

Genital herpes in immunocompetent adults – first episode of genital herpes		
250 mg three times daily for 5 days	≥ 40	250 mg three times daily for 5 days
	20 to 39	250 mg twice daily for 5 days
	< 20	250 mg once daily for 5 days
	Haemodialysis patients	250 mg following each dialysis during 5 days
Genital herpes in immunocompetent adults – episodic treatment of recurrent genital herpes		
125 mg twice daily for 5 days	≥ 20	125 mg twice daily for 5 days
	< 20	125 mg once daily for 5 days
	Haemodialysis patients	125 mg following each dialysis during 5 days
Genital herpes in immunocompromised adults – episodic treatment of recurrent genital herpes		
500 mg twice daily for 7 days	≥ 40	500 mg twice daily for 7 days
	20 to 39	500 mg once daily for 7 days
	< 20	250 mg once daily for 7 days
	Haemodialysis patients	250 mg following each dialysis during 7 days
Suppression of recurrent genital herpes in immunocompetent adults		
250 mg twice daily	≥ 40	250 mg twice daily
	20 to 39	125 mg twice daily
	< 20	125 mg once daily
	Haemodialysis patients	125 mg following each dialysis
Suppression of recurrent genital herpes in immunocompromised adults		
500 mg twice daily	≥ 40	500 mg twice daily
	20 to 39	500 mg once daily
	< 20	250 mg once daily
	Haemodialysis patients	250 mg following each dialysis

Patients with renal impairment on haemodialysis

Since 4 h haemodialysis resulted in up to 75% reduction in plasma penciclovir concentrations, famciclovir should be administered immediately following dialysis. The recommended dose regimens for haemodialysis patients are included in Table 1.

Patients with hepatic impairment

No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. No data are available for patients with severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Elderly patients (≥ 65 years)
Dose modification is not required unless renal function is impaired.

Paediatric population:
The safety and efficacy of famciclovir in children and adolescents aged less than 18 years have not been established. Currently available data are described in sections 5.1 and 5.2.

Method of administration
Famvir can be taken without regard to meals (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.
Hypersensitivity to penciclovir.

4.4 Special warnings and precautions for use

Use in patients with renal impairment
In patients with impaired renal function dose adjustment is necessary (see sections 4.2 and 4.9).

Use in patients with hepatic impairment
Famciclovir has not been studied in patients with severe hepatic impairment. Conversion of famciclovir to its active metabolite penciclovir may be impaired in these patients resulting in lower penciclovir plasma concentrations, and thus a decrease of efficacy of famciclovir may occur.

Use for zoster treatment
Clinical response should be closely monitored, particularly in immunocompromised patients. Consideration should be given to intravenous antiviral therapy when response to oral therapy is considered insufficient.

Patients with complicated herpes zoster, i.e. those with visceral involvement, disseminated zoster, motor neuropathies, encephalitis and cerebrovascular complications should be treated with intravenous antiviral therapy.

Moreover, immunocompromised patients with ophthalmic zoster or those with a high risk for disease dissemination and visceral organ involvement should be treated with intravenous antiviral therapy.

Transmission of genital herpes
Patients should be advised to avoid intercourse when symptoms are present even if treatment with an antiviral has been initiated. During suppressive treatment with antiviral agents, the frequency of viral shedding is significantly reduced. However, transmission is still possible. Therefore, in addition to therapy with famciclovir, it is recommended that patients use safer sex practices.

Other
Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other medicinal products on famciclovir
No clinically significant interactions have been identified.

Concurrent use of probenecid may result in increased plasma concentrations of penciclovir, the active metabolite of famciclovir, by competing for elimination.

Therefore, patients receiving famciclovir at a dose of 500 mg three times daily co-administered with probenecid, should be monitored for toxicity. If patients experience severe dizziness, somnolence, confusion or other central nervous system disturbances, a dose reduction of famciclovir to 250 mg three times daily may be considered.

Famciclovir needs aldehyde oxidase to be converted into penciclovir, its active metabolite. Raloxifen has been shown to be a potent inhibitor of this enzyme *in vitro*. Co-administration of raloxifene could affect the formation of penciclovir and thus the efficacy of famciclovir. When raloxifen is co-administered with famciclovir the clinical efficacy of the antiviral therapy should be monitored.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy
There is a limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of famciclovir in pregnant women. Based on these limited amounts of information, the cumulative analysis of both prospective and retrospective pregnancy cases did not provide evidence indicating that the product causes any specific foetal defect or congenital anomaly. Animal studies have not shown any embryotoxic or teratogenic effects with famciclovir or penciclovir (the active metabolite of famciclovir). Famciclovir should only be used during pregnancy when the potential benefits of treatment outweigh the potential risks.

Lactation
It is unknown whether famciclovir is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of penciclovir in breast milk. If the woman's condition mandates treatment with famciclovir, discontinuation of breast-feeding may be considered.

Fertility
Clinical data do not indicate an impact of famciclovir on male fertility following long-term treatment at an oral dose of 250 mg twice daily (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, patients who experience dizziness, somnolence, confusion or other central nervous system disturbances while taking Famvir should refrain from driving or operating machinery.

4.8 Undesirable effects

Headache and nausea have been reported in clinical studies. These were generally mild or moderate in nature and occurred at a similar incidence in patients receiving placebo treatment. All other adverse reactions were added during postmarketing.

The pooled global placebo or active controlled clinical trials (n=2326 for Famvir arm) were retrospectively reviewed to obtain a frequency category for all adverse reactions mentioned below. The following table specifies the estimated frequency of adverse reactions based on all the spontaneous reports and literature cases that have been reported for Famvir since its introduction to the market.

Adverse reactions (Table 2) are ranked under headings of frequency, using the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from available data).

Table 2 Adverse reactions

Blood and lymphatic system disorders		
	Rare:	Thrombocytopenia.
Psychiatric disorders		
	Uncommon:	Confusion (predominantly in elderly).
	Rare:	Hallucinations.
Nervous system disorders		
	Very common:	Headache.
	Common:	Dizziness.
	Uncommon:	Somnolence (predominantly in elderly).
Gastrointestinal disorders		
	Common:	Nausea, vomiting.
Hepatobiliary disorders		
	Common:	Abnormal liver function tests.
	Rare:	Cholestatic jaundice.
Skin and subcutaneous tissue disorders		
	Common:	Rash, pruritus.
	Uncommon:	Angioedema (e.g. face oedema, eyelid oedema, periorbital oedema, pharyngeal oedema), urticaria.
	Not known:	Serious skin reactions (e.g. erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis).

Overall, adverse reactions reported from clinical studies with immunocompromised patients were similar to those reported in the immunocompetent population. Nausea, vomiting and abnormal liver function tests were reported more frequently, especially at higher doses.

4.9 Overdose

Overdose experience with famciclovir is limited. In the event of an overdose supportive and symptomatic therapy should be given as appropriate. Acute renal failure has been reported rarely in patients with underlying renal disease where the famciclovir dose has not been appropriately reduced for the level of renal function. Penciclovir is dialysable; plasma concentrations are reduced by approximately 75% following 4 h haemodialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Nucleosides and nucleotides excluding reverse transcriptase inhibitors, ATC code: JO5AB09

Mechanism of action
Famciclovir is the oral prodrug of penciclovir. Famciclovir is rapidly converted *in vivo* into penciclovir, which has *in vitro* activity against herpes simplex viruses (HSV types 1 and 2), varicella zoster virus, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus.

The antiviral effect of orally administered famciclovir has been demonstrated in several animal models: this effect is due to *in vivo* conversion to penciclovir. In virus-infected cells the viral

thymidine kinase (TK) phosphorylates penciclovir to a monophosphate form that, in turn, is converted to penciclovir triphosphate by cellular kinases. This triphosphate persists in infected cells in excess of 12 hours and inhibits viral DNA chain elongation by competitive inhibition with deoxyguanosine triphosphate for incorporation into the growing viral DNA, thus halting virus replication of viral DNA. In uninfected cells treated with penciclovir, concentrations of penciclovir-triphosphate are only barely detectable. Hence the probability of toxicity to mammalian host cells is low and uninfected cells are unlikely to be affected by therapeutic concentrations of penciclovir.

Resistance
Like aciclovir, the most common form of resistance encountered among HSV strains is a deficiency in the production of the thymidine kinase (TK) enzyme. Such TK deficient strains would generally be expected to be cross-resistant to both penciclovir and aciclovir.

Results from 11 worldwide clinical studies involving penciclovir (topical or intravenous formulations) or famciclovir in immunocompetent or immunocompromised patients, including studies of up to 12 months treatment with famciclovir, have shown a small overall frequency of penciclovir resistant isolates: 0.2% (2/913) in immunocompetent patients and 2.1% (6/288) in immunocompromised patients. The resistant isolates were mostly found at the start of treatment or in a placebo group, with resistance occurring on or after treatment with famciclovir or penciclovir only in two immunocompromised patients.

Clinical efficacy
In placebo-controlled and active-controlled studies both in immunocompetent and immunocompromised patients with uncomplicated herpes zoster, famciclovir was effective in the resolution of lesions. In an active-controlled clinical study, famciclovir was shown to be effective in the treatment of ophthalmic zoster in immunocompetent patients.

Efficacy of famciclovir in immunocompetent patients with first episode of genital herpes was shown in three active-controlled studies. Two placebo-controlled studies in immunocompetent patients and one-active controlled study in HIV-infected patients with recurrent genital herpes showed that famciclovir was effective.

Two placebo-controlled 12-month studies in immunocompetent patients with recurrent genital herpes showed that famciclovir-treated patients had a significant reduction of recurrences as compared to placebo-treated patients. Placebo-controlled and uncontrolled studies of up to 16 weeks duration showed that famciclovir was effective in the suppression of recurrent genital herpes in HIV-infected patients; the placebo-controlled study showed that famciclovir significantly decreased the proportion of days of both symptomatic and asymptomatic HSV shedding.

Paediatric population
Famciclovir experimental oral granules were evaluated in 169 paediatric patients 1 month to ≤12 years of age. One hundred of these patients were 1 to ≤12 years of age and were treated with famciclovir oral granules (doses ranged from 150 mg to 500 mg) either twice (47 patients with herpes simplex virus infections) or three times (53 patients with chickenpox) daily for 7 days. The remaining 69 patients (18 patients 1 to ≤12 months, 51 patients 1 to ≤12 years) participated in single-dose pharmacokinetic and safety studies using famciclovir oral granules (doses ranged from 25 mg to 500 mg). Famciclovir weight-based doses were selected to provide penciclovir systemic exposures similar to the penciclovir systemic exposures observed in adults after administration of 500 mg famciclovir. None of these studies comprised a control group; therefore a conclusion on the efficacy of the investigated regimens is not possible. The safety profile was similar to that seen in adults. However, systemic drug exposure in infants < 6 months of age was low, thus precluding any assessment of famciclovir's safety in this age group.

5.2 Pharmacokinetic properties

General characteristics

Absorption
Famciclovir is the oral prodrug of the antivirally active compound penciclovir. Following oral administration, famciclovir is rapidly and extensively absorbed and converted to penciclovir. Bioavailability of penciclovir after oral administration of famciclovir was 77%. Mean peak plasma concentration of penciclovir, following a 125 mg, 250 mg, 500 mg and 750 mg oral dose of famciclovir, was 0.8 microgram/ml, 1.6 micrograms/ml, 3.3 micrograms/ml and 5.1 micrograms/ml, respectively, and occurred at a median time of 45 minutes post-dose.

Plasma concentration-time curves of penciclovir are similar following single and repeat (t.i.d. and b.i.d.) dosing, indicating that there is no accumulation of penciclovir on repeated dosing with famciclovir.

The extent of systemic availability (AUC) of penciclovir from oral famciclovir is unaffected by food.

Distribution
Penciclovir and its 6-deoxy precursor are poorly (< 20%) bound to plasma proteins.

Metabolism and elimination
Famciclovir is eliminated principally as penciclovir and its 6-deoxy precursor, which are excreted in urine. No unchanged famciclovir has been detected in urine. Tubular secretion contributes to the renal elimination of penciclovir.

The terminal plasma half-life of penciclovir after both single and repeat dosing with famciclovir was approximately 2 hours.

Evidence from preclinical studies has shown no potential for induction of cytochrome P450 enzymes and inhibition of CYP3A4.

Characteristics in special populations
Patients with herpes zoster infection
Uncomplicated herpes zoster infection does not significantly alter the pharmacokinetics of penciclovir measured after the oral administration of famciclovir. The terminal plasma half-life of penciclovir in patients with herpes zoster was 2.8 h and 2.7 h, respectively, after single and repeated dosing of famciclovir.

Subjects with renal impairment
The apparent plasma clearance, renal clearance, and plasma elimination rate constant of penciclovir decreased linearly with reductions in renal function, both after single and repeated dosing. Dose adjustment is necessary in patients with renal impairment (see section 4.2).

Subjects with hepatic impairment
Mild and moderate hepatic impairment had no effect on the extent of systemic availability of penciclovir following oral administration of famciclovir. No dose adjustment is recommended for patients with mild and moderate hepatic impairment (see sections 4.2 and 4.4). The pharmacokinetics of penciclovir have not been evaluated in patients with severe hepatic impairment. Conversion of famciclovir to the active metabolite penciclovir may be impaired in these patients resulting in lower penciclovir plasma concentrations, and thus possibly a decrease of efficacy of famciclovir.

Paediatric population
Repeated oral dosing of famciclovir (250 or 500 mg three times daily) to paediatric patients (6-11 years) infected with hepatitis B did not have a notable effect on the pharmacokinetics of penciclovir compared to single dose data. There was no accumulation of penciclovir. In children (1-12 years) with herpes simplex virus infection or chickenpox given single oral doses of famciclovir (see section 5.1), the apparent clearance of penciclovir increased with body weight in a nonlinear manner. The

plasma elimination half-life of penciclovir tended to decrease with decreasing age, from an average of 1.6 hours in the patients aged 6-12 years to 1.2 hours in patients aged 1-<2 years.

Elderly patients (≥ 65 years)
Based on cross-study comparisons, the mean penciclovir AUC was about 30% higher and penciclovir renal clearance about 20% lower after oral administration of famciclovir in elderly volunteers (65-79 years) compared to younger volunteers. Partly this difference may be due to differences in renal function between the two age groups. No dose adjustment based on age is recommended unless renal function is impaired (see section 4.2).

Gender
Small differences in renal clearance of penciclovir between females and males have been reported and were attributed to gender differences in renal function. No dose adjustment based on gender is recommended.

5.3 Preclinical safety data

General toxicity
Studies on safety pharmacology and repeated dose toxicity reveal no special hazard for humans.

Genotoxicity
Famciclovir was not found to be genotoxic in a comprehensive battery of *in vivo* and *in vitro* tests designed to detect gene mutation, chromosomal damage and repairable damage to DNA. Penciclovir, in common with other substances of this class, has been shown to cause chromosomal damage, but did not induce gene mutation in bacterial or mammalian cell systems, nor was there evidence of increased DNA repair *in vitro*.

Carcinogenicity
At high doses in female rats, there was an increased incidence of mammary adenocarcinoma, a tumour commonly observed in the strain of rats used in the carcinogenicity study. There was no effect on the incidence of neoplasia in male rats or in mice of either sex.

Reproductive toxicity
Impaired fertility (including histopathological changes in the testis, altered sperm morphology, reduced sperm concentration and motility, and reduced fertility) was observed in male rats given 500 mg/kg/day. Furthermore, degenerative changes of the testicular epithelium were noted in the general toxicity studies. This finding was reversible and has also been observed with other substances of this class. Animal studies did not indicate any negative effect on female fertility.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:
Hydroxypropyl Cellulose
Sodium Starch Glycollate
Magnesium Stearate

Tablet coat:
Hydroxypropyl Methyl Cellulose
Titanium Dioxide
Polyethylene Glycol

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30ºC. Store in the original package.

6.5 Nature and contents of container

Famvir is supplied in PVC/PVdC/Aluminium blister packs containing 14, 21, 30 or 56 tablets.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey
GU16 7SR
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

PL 00101/0623

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

17 February 1998/08 July 2011

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

7 September 2011

Legal Category:

POM

英国 FAMVIR 500 mg

添付文書　和訳

製品概要

1. 製剤の名称

ファムビル 500 mg フィルムコート錠

ファムシクロビル 500 mg フィルムコート錠

2. 性状・組成

それぞれ1錠中にファムシクロビル500 mgを含有する。

すべての添加剤の一覧は6.1項を参照。

3. 剤型

フィルムコート錠（錠剤）

一方の面に「FAMVIR 500」又は「ORAVIR 500」又は「FV 500」と刻印され、反対の面は無地の、両凸型白色楕円形の錠剤

4. 臨床上の特徴

4.1 効能・効果

水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV）感染症 - 帯状疱疹
ファムビルは以下を適応とする。
– 免疫能の正常な成人における帯状疱疹及び眼部帯状疱疹の治療（4.4 項を参照）
– 免疫不全状態の成人における帯状疱疹の治療（4.4 項を参照）

単純ヘルペスウイルス（HSV）感染症 - 性器ヘルペス
ファムビルは以下を適応とする。
– 免疫能の正常な成人における初発型性器ヘルペス又は再発型性器ヘルペスの治療
– 免疫不全状態の成人における再発型性器ヘルペスの治療
– 免疫能の正常な成人及び免疫不全状態の成人における再発型性器ヘルペスに対する抑制療法

HIV 感染以外の原因により免疫不全状態となっている HSV 感染患者を対象とした臨床試験は実施されていない（5.1 項を参照）。

4.2 用法・用量

免疫能の正常な成人における帯状疱疹
500 mg 1 日 3 回 7 日間

帯状疱疹の診断後できるだけ早期に投与を開始すること。

免疫不全状態の成人における帯状疱疹
500 mg 1 日 3 回 10 日間

帯状疱疹の診断後できるだけ早期に投与を開始すること。

免疫能の正常な成人における性器ヘルペス
初発型性器ヘルペス：250 mg 1 日 3 回 5 日間。初発型性器ヘルペスとの診断後できるだけ早期に投与を開始することが推奨される。

再発型性器ヘルペスに対する発症時治療：125 mg 1 日 2 回 5 日間。前駆症状（ピリピリ感、そう痒、灼熱感、疼痛など）又は病変の出現後できるだけ早期に投与を開始することが推奨される。

免疫不全状態の成人における再発型性器ヘルペス
再発型性器ヘルペスに対する発症時治療：500 mg 1 日 2 回 7 日間。前駆症状（ピリピリ感、そう痒、灼熱感、疼痛など）又は病変の出現後できるだけ早期に投与を開始することが推奨される。

免疫能の正常な成人における再発型性器ヘルペスに対する抑制療法
250 mg 1 日 2 回。抗ウイルス療法を最長で 12 カ月間継続したら抑制療法を中止し、再発頻度と重症度を再評価すること。再評価の期間は最短で、2 回の再発が含まれるようにすること。重大な状態が継続してみられる患者には、抑制療法を再開することができる。

免疫不全状態の成人における再発型性器ヘルペスに対する抑制療法
500 mg 1 日 2 回。

腎機能障害患者
クレアチニンクリアランスの測定値に基づく腎機能の低下と、ペンシクロビルのクリアランス低下との間には関連がみられることから、腎機能障害患者に投与する際には特別な注意を払うこと。腎機能障害成人患者に対する推奨用法・用量を表 1 に示す。

表 1　腎機能障害成人患者に対する推奨用法・用量

適応症及び通常の用法・用量	**クレアチニンクリアランス［mL/分］**	**調節後の用法・用量**
免疫能の正常な成人の帯状疱疹		
500 mg 1 日 3 回 7 日間	≧60	500 mg 1 日 3 回 7 日間
	40～59	500 mg 1 日 2 回 7 日間
	20～39	500 mg 1 日 1 回 7 日間
	＜20	250 mg 1 日 1 回 7 日間
	血液透析患者	7 日間のうち各透析実施後に 250 mg
免疫不全状態の成人の帯状疱疹		
500 mg 1 日 3 回 10 日間	≧60	500 mg 1 日 3 回 10 日間
	40～59	500 mg 1 日 2 回 10 日間
	20～39	500 mg 1 日 1 回 10 日間
	＜20	250 mg 1 日 1 回 10 日間
	血液透析患者	10 日間のうち各透析実施後に 250 mg

免疫能の正常な成人の性器ヘルペス - 初発型性器ヘルペス		
250 mg 1 日 3 回 5 日間	≧40	250 mg 1 日 3 回 5 日間
	20～39	250 mg 1 日 2 回 5 日間
	＜20	250 mg 1 日 1 回 5 日間
	血液透析患者	5 日間のうち各透析実施後に 250 mg
免疫能の正常な成人の性器ヘルペス - 再発型性器ヘルペスに対する発症時治療		
125 mg 1 日 2 回 5 日間	≧20	125 mg 1 日 2 回 5 日間
	＜20	125 mg 1 日 1 回 5 日間
	血液透析患者	5 日間のうち各透析実施後に 125 mg
免疫不全状態の成人の性器ヘルペス - 再発型性器ヘルペスに対する発症時治療		
500 mg 1 日 2 回 7 日間	≧40	500 mg 1 日 2 回 7 日間
	20～39	500 mg 1 日 1 回 7 日間
	＜20	250 mg 1 日 1 回 7 日間
	血液透析患者	7 日間のうち各透析実施後に 250 mg
免疫能の正常な成人の再発型性器ヘルペスに対する抑制療法		
250 mg 1 日 2 回	≧40	250 mg 1 日 2 回
	20～39	125 mg 1 日 2 回
	＜20	125 mg 1 日 1 回
	血液透析患者	各透析実施後に 125 mg
免疫不全状態の成人の再発型性器ヘルペスに対する抑制療法		
500 mg 1 日 2 回	≧40	500 mg 1 日 2 回
	20～39	500 mg 1 日 1 回
	＜20	250 mg 1 日 1 回
	血液透析患者	各透析実施後に 250 mg

血液透析を受けている腎機能障害患者
4 時間の血液透析によるペンシクロビルの血漿中濃度の低下は 75%にのぼることから、透析後直ちにファムシクロビルを投与すること。血液透析患者に対する推奨用法・用量を表 1 に示す。

肝機能障害患者
軽度又は中等度の肝機能障害患者に対しては用量調節を行う必要はない。重度の肝機能障害患者に関するデータは得られていない（4.4 項及び 5.2 項を参照）。

高齢患者（65 歳以上）
腎機能障害がない場合は、用量調節を行う必要はない。

小児：

18 歳未満の小児及び青年におけるファムシクロビルの安全性と有効性は確立されていない。現時点で得られているデータを 5.1 項及び 5.2 項に示す。

投与方法
ファムビルは食事とは無関係に服用することができる（5.2 項を参照）。

4.3　禁忌

本剤の有効成分又はいずれかの添加剤に対する過敏症
ペンシクロビルに対する過敏症

4.4　使用にあたっての特別な警告・注意

腎機能障害患者に対する使用
腎機能障害患者に対しては用量調節が必要である（4.2 項及び 4.9 項を参照）。

肝機能障害患者に対する使用
重度の肝機能障害患者を対象としたファムシクロビルの試験は実施されていない。このような患者ではファムシクロビルからその活性代謝物であるペンシクロビルへの代謝が障害されている可能性があり、その結果ペンシクロビルの血漿中濃度が低下してファムシクロビルの有効性が低下する可能性がある。

帯状疱疹治療のための使用
特に免疫不全状態の患者については、患者の状態を綿密に観察すること。
経口療法による治療が不十分であると考えられた場合には、静注による抗ウイルス療法を考慮すること。

合併症を伴う帯状疱疹（すなわち内臓病変、汎発性帯状疱疹、運動性ニューロパチー、脳炎、脳血管性合併症を伴うもの）がみられる患者には、静注による抗ウイルス療法を行うこと。
更に、眼部帯状疱疹の免疫不全状態の患者又は病変の播種や内臓への影響が生じるリスクが高い免疫不全状態の患者に対しては、静注による抗ウイルス療法を行うこと。

性器ヘルペスの伝染
抗ウイルス薬投与を開始しても症状がみられる場合には、患者に性交を避けるよう助言すること。抗ウイルス薬による抑制療法を行っている間にはウイルス排出の頻度が大幅に低下するものの、やはり感染は起こり得る。したがって、ファムシクロビルの投与に加えて、患者がより安全な性行為を行うことが推奨される。

その他
まれな遺伝性疾患（ガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症、又はグルコース・ガラクトース吸収不良症）を有する患者には、本剤を服用させないこと。

4.5　他剤との相互作用及びその他の相互作用

ファムシクロビルに対する他剤の影響
臨床的に重要な相互作用は確認されていない。

プロベネシドを併用すると、排泄競合により、ペンシクロビル（ファムシクロビルの活性代謝物）の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

そのため、ファムシクロビル 500 mg 1 日 3 回とプロベネシドの同時投与を行う患者については、毒性について観察すること。重度の浮動性めまい、傾眠、錯乱又はその他の中枢神経系障害があらわれた場合には、ファムシクロビル 250 mg 1 日 3 回への減量を考慮することができる。

ファムシクロビルがその活性代謝物であるペンシクロビルに代謝されるためにはアルデヒドオキシダーゼが必要である。ラロキシフェンはこの酵素を *in vitro* で強力に阻害することが示されている。ラロキシフェンを同時投与するとペンシクロビルの生成、ひいてはファムシクロビルの有効性に影響が及ぶ可能性がある。ラロキシフェンをファムシクロビルと同時投与する際には、抗ウイルス療法の臨床的有効性を観察すること。

4.6 妊婦及び授乳婦

妊娠
妊婦に対するファムシクロビルの使用に関するデータは少ない（妊娠中の使用実績は 300 例未満）。これら少数の情報に基づいた妊娠例に関する前向き解析と後ろ向き解析を併せた結果からは、本剤が特定の胎児異常又は先天異常を引き起こすことを示唆する結果は認められなかった。動物試験において、ファムシクロビル又はペンシクロビル（ファムシクロビルの活性代謝物）に胚毒性又は催奇形性はみられていない。妊娠中におけるファムシクロビルの使用は、投与に伴う潜在的な有益性が潜在的な危険性を上回る場合にのみ行うこと。

授乳
ファムシクロビルがヒト乳汁中に移行するかどうかは明らかではない。動物試験では、ペンシクロビルが乳汁中に移行することが示されている。ファムシクロビルの投与を要する病態である場合には、授乳の中止を考慮すること。

生殖能
臨床データからは、ファムシクロビルを 250 mg 1 日 2 回経口投与として長期投与した場合における男性の生殖能への影響は示されていない（5.3 項を参照）。

4.7 自動車の運転や又は機械の操作に及ぼす影響

自動車運転又は機械使用の能力に対する影響に関する試験は実証されていない。しかし、ファムビル服用中に浮動性めまい、傾眠、錯乱又はその他の中枢神経系障害があらわれた患者には、自動車運転又は機械操作を控えさせること。

4.8 有害事象

臨床試験において頭痛と悪心が報告されている。これらは概して軽度または中等度のものであり、発現率はプラセボ群患者と同等であった。他の副作用はすべて市販後に追加されたものである。

全世界で、プラセボまたは実薬対照試験において計 2326 例に対してファムシクロビルが投与されている。これらの臨床試験の後ろ向き検討が行われ、下記のすべての副作用について発現頻度がカテゴリー分類された。下表は、ファムビルの市販以降報告された全ての自発報告及び文献症例報告に基づいて推定された副作用の発現頻度を示している。

以下の頻度基準を用いて、副作用（表 2）を各頻度に順位付けする：
極めて高頻度（≧1/10）、高頻度（≧1/100～＜1/10）、低頻度（≧1/1,000～＜1/100）、まれ（≧1/10,000～＜1/1,000）、極めてまれ（＜1/10,000）、不明（データからは発現頻度を推定できない）。

表 2　　副作用

血液及びリンパ系障害	
まれ:	血小板減少症
精神障害	
低頻度:	錯乱（主に高齢者で発現）
まれ:	幻覚

神経系障害		
	極めて高頻度:	頭痛.
	高頻度:	浮動性めまい
	低頻度:	傾眠（主に高齢者で発現）
胃腸障害		
	高頻度:	悪心、嘔吐
肝胆道系障害		
	高頻度:	肝機能検査異常
	まれ:	胆汁うっ滞性黄疸
皮膚及び皮下組織障害		
	高頻度:	発疹、そう痒症
	低頻度:	血管浮腫（顔面浮腫、眼瞼浮腫、眼窩周囲浮腫、咽頭浮腫など）、蕁麻疹
	不明:	重篤な皮膚反応（多形紅斑、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死融解症など）

全体として、臨床試験で免疫不全状態の患者から報告された副作用は、免疫能の正常な集団から報告されたものと類似していた。悪心、嘔吐、肝機能検査異常は、特に高用量の場合に、より高頻度に報告された。

4.9 過量投与

ファムシクロビルの過量投与に関する経験は少ない。過量投与が起こった場合には、適宜、支持療法及び対症療法を行うこと。腎疾患を基礎に持った患者に対し腎機能レベルに照らしたファムシクロビルの適切な減量がなされなかった場合に、まれに急性腎不全が報告されている。ペンシクロビルは透析が可能であり、4 時間の血液透析で血漿中濃度は約 75%低下する。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：逆転写酵素阻害薬以外のヌクレオシド及びヌクレオチド、ATC コード：JO5AB09

作用機序
ファムシクロビルはペンシクロビルの経口プロドラッグである。ファムシクロビルは生体内で速やかにペンシクロビルに変換され、ペンシクロビルは *in vitro* において単純ヘルペスウイルス（HSV 1 型及び 2 型）、水痘・帯状疱疹ウイルス、エプスタイン・バーウイルス及びサイトメガロウイルスに対して活性を示す。

ファムシクロビルを経口投与した場合の抗ウイルス作用がいくつかの動物モデルで示されているが、この作用は生体内でペンシクロビルに代謝されたことによるものである。ウイルス感染細胞内で、ペンシクロビルがウイルスのチミジンキナーゼ（TK）によってリン酸化されて一リン酸型となり、これが細胞内キナーゼによってペンシクロビル三リン酸に変換される。ペンシクロビル三リン酸は感染細胞内に 12 時間以上留まり、伸長中のウイルスの DNA へのデオキシグアノシン三リン酸の取込みを競合的に阻害することによりウイルス DNA 鎖の伸長を阻害して、ウイルス DNA の複製を停止させる。ペンシクロビル処理した非感染細胞では、かろうじて検出できる濃度のペンシクロビル三リン酸が存在するにすぎない。したがって、哺乳類宿主細胞に毒性が生じる可能性は低く、治療濃度のペンシクロビルによって非感染細胞が影響を受ける可能性は低い。

耐性
アシクロビルの場合と同様に、HSV 株の間でみられる最も多い耐性の形態は、チミジンキナーゼ（TK）酵素産生の欠損である。このような TK 欠損株は一般にペンシクロビルとアシクロビルの双方に交叉耐性を示すと予測できる。

免疫能の正常な患者と免疫不全状態の患者を対象として世界で実施されたペンシクロビル（局所投与製剤又は静脈内投与製剤）又はファムシクロビルに関する 11 件の臨床試験（ファムシクロビルの 12 カ月間までの投与を行った試験を含む）の結果から、ペンシクロビル耐性分離株の全体としての出現頻度は、免疫能の正常な患者では 0.2%（2/913 例）、免疫不全状態の患者では 2.1%（6/288 例）と、低いことが示されている。ほとんどの場合、耐性分離株は投与開始時点でみられるか又はプラセボ群でみられており、ファムシクロビル又はペンシクロビルの投与期間中又は投与期間後に耐性があらわれたのは免疫不全状態の 2 例においてのみであった。

臨床的有効性
合併症を伴わない帯状疱疹を有する免疫能の正常な患者と免疫不全状態の患者を対象としたプラセボ対照試験及び実薬対照試験において、ファムシクロビルは病変を回復させるのに効果的であった。実薬対照臨床試験では、免疫能の正常な眼部帯状疱疹患者の治療にファムシクロビルが効果的であることが示された。

免疫能の正常な患者での初発型性器ヘルペスにおけるファムシクロビルの有効性は、3 件の実薬対照試験で示された。再発型性器ヘルペスを有する免疫能の正常な患者を対象とした 2 件のプラセボ対照試験と HIV 感染患者を対象とした 1 件の実薬対照試験において、ファムシクロビルは効果的であることが示された。

免疫能の正常な再発型性器ヘルペス患者を対象とした 2 件の 12 カ月間のプラセボ対照試験において、ファムシクロビル群はプラセボ群に比べ再発が有意に少ないことが示された。16 週間までのプラセボ対照試験及び非対照試験では、HIV 感染患者における再発型性器ヘルペスに対する抑制療法としてファムシクロビルが効果的であることが示された。プラセボ対照試験では、症候性及び無症候性の HSV の排出がみられる日数の割合がファムシクロビルによって有意に減少することが示された。

小児
生後 1 カ月～12 歳以下の小児患者 169 例を対象として、ファムシクロビルの経口顆粒製剤開発品の評価が行われた。これらのうち 1～12 歳以下であった 100 例に対し、ファムシクロビルの経口顆粒剤（用量範囲 150～500 mg）の 1 日 2 回（単純ヘルペスウイルス感染患者 47 例）又は 1 日 3 回（水痘患者 53 例）の投与が 7 日間にわたり行われた。それ以外の 69 例（生後 1～12 カ月以下の 18 例と 1～12 歳以下の 51 例）は、ファムシクロビルの経口顆粒剤（用量範囲 25～500 mg）を用いた、単回投与時の薬物動態と安全性を検討する試験に参加した。成人にファムシクロビル 500 mg を投与した際と同等のペンシクロビルの全身曝露量が得られるような、ファムシクロビルの体重ベースの用量が選択された。これらの試験ではいずれも対照群が設けられていなかったため、検討している用法・用量での有効性に関する結論を得ることはできない。安全性プロファイルは成人でみられたものと類似していた。しかし、生後 6 カ月未満の乳児における薬物の全身曝露量は小さかったことから、この年齢層におけるファムシクロビルの安全性は評価することができない。

5.2 薬物動態学的性質

一般的特性

吸収
ファムシクロビルは、抗ウイルス活性を有する化合物であるペンシクロビルの経口プロドラッグである。ファムシクロビルを経口投与すると速やかにその多くが吸収されて、ペンシクロビルに代謝される。ファムシクロビルを経口投与した際のペンシクロビルの生物学的利用率は 77%であった。

ファムシクロビル 125 mg、250 mg、500 mg 及び 750 mg を経口投与した際におけるペンシクロビルの最高血漿中濃度の平均値はそれぞれ 0.8 μg/mL、1.6 μg/mL、3.3 μg/mL 及び 5.1 μg/mL であり、到達時間中央値は投与 45 分後であった。

ペンシクロビルの血漿中濃度‐時間曲線は単回投与時と反復投与時（1 日 3 回及び 1 日 2 回）で類似していることから、ファムシクロビルの反復投与時にペンシクロビルの蓄積は起こらないことが示されている。

ファムシクロビル経口投与時のペンシクロビルの全身生物学的利用率（AUC）の程度は、食事の影響を受けない。

分布
ペンシクロビル及びその前駆体である 6-デオキシ体と、血漿蛋白との結合性は低い（＜20%）。

代謝及び排泄
ファムシクロビルは主にペンシクロビル及びその前駆体である 6-デオキシ体として尿中に排泄される。尿中に未変化体のファムシクロビルは検出されていない。ペンシクロビルの腎排泄には尿細管分泌が関与している。

ペンシクロビルの血漿中終末相半減期は、ファムシクロビルの単回投与時と反復投与時のどちらの場合も約 2 時間であった。

非臨床試験で得られた結果から、チトクローム P450 酵素の誘導及び CYP3A4 の阻害が起こる可能性はないことが示されている。

特殊な集団における特性
帯状疱疹感染患者
合併症を伴わない帯状疱疹感染は、ファムシクロビルの経口投与後に測定されるペンシクロビルの薬物動態を大きくは変化させない。帯状疱疹患者にファムシクロビルを単回投与及び反復投与した際におけるペンシクロビルの血漿中終末相半減期は、それぞれ 2.8 時間及び 2.7 時間であった。

腎機能障害患者
単回投与時と反復投与時のどちらの場合も、ペンシクロビルの見かけの血漿クリアランス、腎クリアランス及び血漿からの消失速度定数は腎機能の低下に比例して減少した。腎機能障害患者に対しては用量調節が必要である（4.2 項を参照）。

肝機能障害患者
軽度及び中等度の肝機能障害は、ファムシクロビル経口投与時のペンシクロビルの全身生物学的利用率の程度に影響を及ぼさなかった。軽度及び中等度の肝機能障害患者に対する用量調節は推奨されない（4.2 項及び 4.4 項を参照）。重度の肝機能障害患者におけるペンシクロビルの薬物動態の評価は行われていない。このような患者ではファムシクロビルからその活性代謝物であるペンシクロビルへの代謝が障害されている可能性があり、その結果ペンシクロビルの血漿中濃度が低下してファムシクロビルの有効性が低下する可能性がある。

小児
B 型肝炎に感染した小児患者（6～11 歳）にファムシクロビルを反復経口投与（250 mg 又は 500 mg 1 日 3 回）した際には、単回投与時のデータと比較して、ペンシクロビルの薬物動態に対する顕著な影響は認められなかった。ペンシクロビルの蓄積は認められなかった。単純ヘルペスウイルス又は水痘に感染した小児（1～12 歳）にファムシクロビルを単回経口投与した場合には（5.1 項を参照）、ペンシクロビルの見かけのクリアランスが体重に対して非線形に増加した。ペンシクロビルの血漿中消失半減期は年齢の低下に伴って短縮する傾向があり、その平均値は 6～12 歳の患者における 1.6 時間から 1～2 歳未満の患者における 1.2 時間までの範囲となった。

高齢患者（65 歳以上）
試験間比較に基づくと、高齢被験者（65～79 歳）では非高齢被験者に比べ、ファムシクロビル経口投与時のペンシクロビルの平均 AUC が約 30%高く、腎クリアランスが約 20%低くなった。この差の原因の一部は、両年齢群の間での腎機能の違いである可能性がある。腎機能障害がない場合は、年齢に基づいた用量調節は推奨されない（4.2 項を参照）。

性差
ペンシクロビルの腎クリアランスにはわずかに男女間差があることが報告されているが、これは腎機能の性差によるものと考えられた。性別に基づいた用量調節は推奨されない。

5.3 非臨床試験安全性データ

一般毒性
安全性薬理試験及び反復投与毒性試験において、ヒトに対する特別な危険は明らかとなっていない。

遺伝毒性
遺伝子突然変異、染色体損傷及び修復可能な DNA 損傷を検出するよう計画された *in vivo* 試験と *in vitro* 試験の包括的な組合せにおいて、ファムシクロビルは遺伝毒性を示さないことが明らかとなった。ペンシクロビルは、この薬効分類に属する他の物質と同じように、染色体損傷を引き起こすことが示されているが、細菌もしくは哺乳類細胞の試験系において遺伝子突然変異を誘発せず、また *in vitro* において DNA 修復が増加するという証拠はみられなかった。

発がん性
高用量群の雌性ラットにおいて、がん原性試験に用いられるこの系統のラットで一般的にみられる腫瘍である乳腺癌の発生率の上昇がみられた。雄性ラット又は雌雄マウスでは、腫瘍発生率に対する影響は認められなかった。

生殖発生毒性
500 mg/kg/日群の雄性ラットにおいて授胎能障害（精巣の病理組織学的変化、精子の形態変化、精子の濃度と運動性の低下、授胎能の低下）が認められた。更に、一般毒性試験において精巣上皮の萎縮性変化が認められた。この所見は可逆的なものであり、この薬効分類に属する他の物質でもみられている。動物試験において雌受胎能への悪影響は示されなかった。

6. 製剤学的特性

6.1 添加剤の一覧

錠剤の素錠部分:
ヒドロキシプロピルセルロース
デンプングリコール酸ナトリウム
ステアリン酸マグネシウム

錠剤のコーティング部分:
ヒドロキシプロピルメチルセルロース
二酸化チタン
ポリエチレングリコール

6.2 配合禁忌

非該当

6.3　保存期間

3 年間

6.4　保存に関する特別な注意

30℃を超える温度で保存しないこと。元の包装内で保存すること。

6.5　容器の性状及び成分

ファムビルは、14 錠、21 錠、30 錠又は 56 錠入りの PVC／PVdC／アルミニウムブリスター包装で提供される。

6.6　廃棄に関する特別な注意

未使用品又は廃棄品の廃棄は、当該地域の要件に従って行うこと。

7.　製造販売業者

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey
GU16 7SR
United Kingdom

8.　製造販売承認番号

PL 00101/0623

9.　初回承認日/承認更新日

1998 年 2 月 17 日/2011 年 7 月 8 日

10.　本文改訂日

2011 年 9 月 7 日

法的区分：

処方箋医薬品（POM）

FAMVIR
125 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg tablets
Core Data Sheet

以下、非開示のため 32ページ分を省略

ファムビル®錠250 mg

第1部（モジュール1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

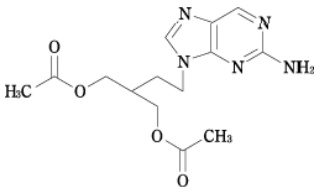
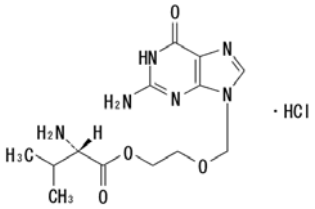
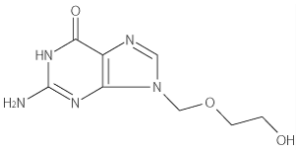
1.7　同種同効品一覧表

旭化成ファーマ株式会社

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品として、バラシクロビル塩酸塩（バルトレックス®錠500）及びアシクロビル（ゾビラックス®錠200・400）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意等を、本剤と対比してそれぞれ表 1.7-1に示す。

表 1.7-1 同種同効品との効能・効果、用法・用量、使用上の注意等の比較表

一般的名称	ファムシクロビル	バラシクロビル塩酸塩	アシクロビル
販売名（会社名）	ファムビル®錠250 mg （旭化成ファーマ株式会社）	バルトレックス®錠500 （グラクソ・スミスクライン株式会社）	ゾビラックス®錠200・400 （グラクソ・スミスクライン株式会社）
承認年月日	2008年4月16日	2000年7月3日	ゾビラックス®錠200： 1988年6月28日 ゾビラックス®錠400： 1992年1月21日
再審査年月日	—	再審査結果通知日：2008年12月19日	再審査結果通知日 単純疱疹及び骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制：1996年3月7日 帯状疱疹：1998年3月12日
規制区分	製剤：処方せん医薬品	製剤：処方せん医薬品	製剤：処方せん医薬品
化学構造式			
剤型及び含量	錠剤：1錠中にファムシクロビル250 mg	錠剤：1錠中にバラシクロビル塩酸塩556 mg（バラシクロビルとして500 mg）	錠剤：1錠中に日局アシクロビル200 mg又は400 mg
効能・効果	単純疱疹、帯状疱疹	単純疱疹、帯状疱疹 性器ヘルペスの再発抑制、水痘	成人： 単純疱疹、造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制、帯状疱疹 小児： 単純疱疹、造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制、帯状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制
		効能・効果に関連する使用上の注意 性器ヘルペスの再発抑制に対する本剤の投与により、セックスパートナーへの感染を抑制することが認められている（「臨床成績」の項参照）。ただし、本剤投与中もセックスパートナーへの感染リスクがあるため、コンドームの使用等が推奨される。	効能・効果に関連する使用上の注意 （1）小児の性器ヘルペスの再発抑制においては、体重40 kg以上に限り投与すること。 （2）成人における性器ヘルペスの再発抑制に対する適応はない。

一般的名称	ファムシクロビル	バラシクロビル塩酸塩	アシクロビル
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。	単純疱疹：通常、成人にはバラシクロビルとして1回500 mgを1日2回経口投与する。	[成人] 単純疱疹：通常、成人には1回アシクロビルとして200 mgを1日5回経口投与する。 造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制：通常、成人には1回アシクロビルとして200 mgを1日5回造血幹細胞移植施行7日前より施行後35日まで経口投与する。
	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。	帯状疱疹：通常、成人にはバラシクロビルとして1回1000 mgを1日3回経口投与する。 性器ヘルペスの再発抑制：通常、成人にはバラシクロビルとして1回500 mgを1日1回経口投与する。なお、HIV感染症の成人（CD4リンパ球数100/mm^{3}以上）にはバラシクロビルとして1回500 mgを1日2回経口投与する。 水痘：通常、成人および体重40 kg以上の小児にはバラシクロビルとして1回1000 mgを1日3回経口投与する。	帯状疱疹：通常、成人には1回アシクロビルとして800 mgを1日5回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 [小児] 単純疱疹：通常、小児には体重1 kg当たり1回アシクロビルとして20 mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は200 mgとする。 造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制：通常、小児には体重1 kg当たり1回アシクロビルとして20 mgを1日4回造血幹細胞移植施行7日前より施行後35日まで経口投与する。ただし、1回最高用量は200 mgとする。 帯状疱疹：通常、小児には体重1 kg当たり1回アシクロビルとして20 mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は800 mgとする。 性器ヘルペスの再発抑制：通常、小児には体重1 kg当たり1回アシクロビルとして20 mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は200 mgとする。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
	用法・用量に関連する使用上の注意	用法・用量に関連する使用上の注意 （1）免疫正常患者において、性器ヘルペスの再発抑制に本剤を使用	用法・用量に関連する使用上の注意

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ファムシクロビル</th><th>バラシクロビル塩酸塩</th><th>アシクロビル</th></tr>
<tr><td>用法・用量（続き）</td>
<td>腎機能障害者
腎機能障害のある患者では投与間隔をあけて減量することが望ましい。腎機能に応じた本剤の投与量及び投与間隔の目安は下表のとおりである。〔「慎重投与」、「高齢者への投与」、「過量投与」及び〔薬物動態〕「5. 腎機能障害者における薬物動態」の項参照〕
腎機能に応じた本剤の減量の目安注）
<table><tr><th>クレアチニンクリアランス (mL/分)</th><th>単純疱疹の治療</th><th>帯状疱疹の治療</th></tr><tr><td>≧60</td><td rowspan="2">1回250 mgを1日3回</td><td>1回500 mgを1日3回</td></tr><tr><td>40-59</td><td>1回500 mgを1日2回</td></tr><tr><td>20-39</td><td>1回250 mgを1日2回</td><td>1回500 mgを1日1回</td></tr><tr><td><20</td><td>1回250 mgを1日1回</td><td>1回250 mgを1日1回</td></tr></table>注）外国人における成績をもとに設定した。
血液透析患者
血液透析患者には本剤250 mgを透析直後に投与する。なお、次回透析前に追加投与は行わない。</td>
<td>している際に再発が認められた場合には、1回500 mg 1日1回投与（性器ヘルペスの再発抑制に対する用法・用量）から1回500 mg 1日2回投与（単純疱疹の治療に対する用法・用量）に変更すること。治癒後は必要に応じ1回500 mg 1日1回投与（性器ヘルペスの再発抑制に対する用法・用量）の再開を考慮すること。また、再発抑制に対して本剤を投与しているにもかかわらず頻回に再発を繰り返すような患者に対しては、症状に応じて1回250 mg 1日2回又は1回1000 mg 1日1回投与に変更することを考慮すること（「臨床成績」の項参照）。
（2）腎障害のある患者又は腎機能の低下している患者、高齢者では、精神神経系の副作用があらわれやすいので、投与間隔を延長するなど注意すること。なお、本剤の投与量及び投与間隔の目安は下表のとおりである。また、血液透析を受けている患者に対しては、患者の腎機能、体重又は臨床症状に応じ、クレアチニンクリアランス10 mL/min未満の目安よりさらに減量（250 mgを24時間毎等）することを考慮すること。また、血液透析日には透析後に投与すること。なお、腎障害を有する小児患者における本剤の投与量、投与間隔調節の目安は確立していない。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」、「過量投与」及び「薬物動態」の項参照）
<table><tr><th></th><th colspan="4">クレアチニンクリアランス（mL/min）</th></tr><tr><th></th><th>≧50</th><th>30～49</th><th>10～29</th><th><10</th></tr><tr><td>単純疱疹</td><td>500mgを12時間毎</td><td>500mgを12時間毎</td><td>500mgを24時間毎</td><td>500mgを24時間毎</td></tr><tr><td>帯状疱疹
水痘（成人）</td><td>1000mgを8時間毎</td><td>1000mgを12時間毎</td><td>1000mgを24時間毎</td><td>500mgを24時間毎</td></tr><tr><td>性器ヘルペスの再発抑制</td><td>500mgを24時間毎
なお、HIV感染症の成人（CD4リンパ球数100/mm^{3}以上）には、500mgを12時間毎</td><td>500mgを24時間毎
なお、HIV感染症の成人（CD4リンパ球数100/mm^{3}以上）には、500mgを12時間毎</td><td>250mgを24時間毎
なお、HIV感染症の成人（CD4リンパ球数100/mm^{3}以上）には、500mgを24時間毎</td><td>250mgを24時間毎
なお、HIV感染症の成人（CD4リンパ球数100/mm^{3}以上）には、500mgを24時間毎</td></tr></table>肝障害のある患者でもバラシクロビルは十分にアシクロビルに変換される（「薬物動態」の項参照）。なお、肝障害のある患者での臨床使用経験は限られている。</td>
<td>腎障害のある患者又は腎機能の低下している患者、高齢者では、精神神経系の副作用があらわれやすいので、投与間隔を延長するなど注意すること。なお、本剤の投与間隔の目安は下表のとおりである（参考）注）。なお、腎障害を有する小児患者における本剤の投与量、投与間隔調節の目安は確立していない。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」、「過量投与」及び「薬物動態」の項参照）
<table><tr><th>クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73m^2)</th><th>単純疱疹の治療</th><th>帯状疱疹の治療</th></tr><tr><td>>25</td><td>1回200 mgを1日5回</td><td>1回800 mgを1日5回</td></tr><tr><td>10～25</td><td>〃 1日5回</td><td>〃 1日3回</td></tr><tr><td><10</td><td>〃 1日2回</td><td>〃 1日2回</td></tr></table>注）外国人における成績である。</td></tr>
</table>

一般的名称	ファムシクロビル	バラシクロビル塩酸塩	アシクロビル
警告	－	－	－
禁忌（次の患者には投与しないこと）	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分あるいはアシクロビルに対し過敏症の既往歴のある患者	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
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること） （1）腎機能障害のある患者〔腎クリアランスの低下に伴い、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、投与間隔をあけて減量するなど注意すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「過量投与」及び〔薬物動態〕「5. 腎機能障害者における薬物動態」の項参照）〕 （2）高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）腎障害のある患者［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照］ （2）高齢者［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照］	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）腎障害のある患者［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照］ （2）肝障害のある患者［肝障害が増悪するおそれがある。］ （3）高齢者［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照］ （4）小児［「小児等への投与」の項参照］
	2. 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。なお、目安として、帯状疱疹の治療においては皮疹出現後5日以内に投与を開始することが望ましい。 （2）本剤は、原則として単純疱疹の治療においては5日間、また、帯状疱疹の治療においては7日間使用すること。改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、速やかに他の治療に切り替えること。	2. 重要な基本的注意 （1）本剤の生物学的利用率はアシクロビル経口製剤よりも高く、また、本剤（25 mg/kg、1日3回）投与時のアシクロビル曝露量は、アシクロビル静注製剤（10 mg/kg、1日3回）投与時と同程度となることから、副作用発現に留意すること（「重要な基本的注意（7）」及び「薬物動態」の項参照）。 （2）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。なお、目安として、帯状疱疹の治療においては皮疹出現後5日以内に、また、水痘の治療においては皮疹出現後2日以内に投与を開始することが望ましい。 （3）単純疱疹の治療においては、本剤を5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。ただし、初発型性器ヘルペスは重症化する場合があるため、本剤を10日間まで使用可能とする。	2. 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。なお、帯状疱疹の治療においては原則として皮疹出現後5日以内に投与を開始すること。 （2）単純疱疹の治療においては本剤を5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。ただし、初発型性器ヘルペスは重症化する場合があるため、本剤を10日間まで使用可能とする。 （3）帯状疱疹の治療においては本剤を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。

一般的名称	ファムシクロビル	バラシクロビル塩酸塩	アシクロビル
使用上の注意（続き）	(3) 本剤は、免疫機能の低下（造血幹細胞移植、臓器移植、HIV感染による）を伴う患者に対する有効性及び安全性は確立していない。	(4) 成人の水痘の治療においては本剤を5～7日間、小児の水痘の治療においては本剤を5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。 (5) 帯状疱疹の治療においては、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。 (6) 本剤による性器ヘルペスの再発抑制療法は、性器ヘルペスの発症を繰り返す患者（免疫正常患者においては、おおむね年6回以上の頻度で再発する者）に対して行うこと（「臨床成績」の項参照）。また、本剤を1年間投与後、投与継続の必要性について検討することが推奨される。 (7) 本剤の活性代謝物であるアシクロビルの曝露量が増加した場合には、精神神経症状や腎機能障害が発現する危険性が高い。腎障害のある患者又は腎機能が低下している患者、高齢者においては、本剤の投与間隔及び投与量を調節し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、一般に精神神経症状は本剤の投与中止により回復する。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「過量投与」の項参照） (8) 腎障害のある患者又は腎機能が低下している患者、高齢者、水痘患者等の脱水症状をおこしやすいと考えられる患者では、本剤の投与中は適切な水分補給を行うこと（「高齢者への投与」の項参照）。 (9) 水痘の治療において、悪性腫瘍、自己免疫性疾患などの免疫機能の低下した患者に対する有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）。 (10) 水痘の治療における本剤の使用経験は少ないため、本剤を水痘の治療に用いる場合には、治療上の有益性と危険性を勘案して投与すること。	(4) 本剤は、主として免疫機能の低下を伴わない患者に適応される。悪性腫瘍、自己免疫疾患などの免疫機能の低下した患者には、アシクロビル注射剤の点滴静脈内投与等を考慮すること。 (5) 本剤による性器ヘルペスの再発抑制療法は、性器ヘルペスの発症を繰り返す患者（免疫正常患者においては、おおむね年6回以上の頻度で再発する者）に対して行うこと。また、本剤を1年間投与後、投与継続の必要性について検討することが推奨される。 (6) 本剤は、主として腎臓から排泄されるため、腎障害のある患者又は腎機能が低下している患者、高齢者においては、本剤の投与間隔を調節すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「過量投与」の項参照）。また、これら患者においては、精神神経系の副作用が発現する危険性が高いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること（「副作用」の項参照）。なお、一般にこれら精神神経系の副作用は本剤の投与中止により回復する。 (7) 腎障害のある患者又は腎機能が低下している患者、高齢者等の脱水症状をおこしやすいと考えられる患者では、本剤の投与中は適切な水分補給を行うこと（「高齢者への投与」の項参照）。
	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） 薬剤名等 / 臨床症状・措置方法 / 機序・危険因子	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） 薬剤名等 / 臨床症状・措置方法 / 機序・危険因子	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） 薬剤名等 / 臨床症状・措置方法 / 機序・危険因子

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ファムシクロビル</th><th>バラシクロビル塩酸塩</th><th>アシクロビル</th></tr>
<tr><td>使用上の注意（続き）</td><td>
<table>
<tr><td>プロベネシド</td><td>本剤の活性代謝物であるペンシクロビルはプロベネシドと併用した場合、排泄が抑制され、ペンシクロビルの血漿中濃度半減期の延長及び血漿中濃度曲線下面積が増加するおそれがある。</td><td>本剤の活性代謝物であるペンシクロビルは主として腎臓の尿細管分泌により排泄されることから、プロベネシドによりペンシクロビルの排泄が抑制される可能性がある。</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><td>プロベネシド</td><td>本剤の活性代謝物のアシクロビルの排泄が抑制され、アシクロビルの平均血漿中濃度曲線下面積（AUC）が48%増加するとの報告がある。[注]</td><td>プロベネシドは尿細管分泌を阻害するため、活性代謝物のアシクロビルの腎排泄が抑制されるとの報告がある。</td></tr>
<tr><td>シメチジン</td><td>本剤の活性代謝物のアシクロビルの排泄が抑制され、アシクロビルのAUCが27%増加するとの報告がある。[注]</td><td>シメチジンは尿細管分泌を阻害するため、活性代謝物のアシクロビルの腎排泄が抑制されるとの報告がある。</td></tr>
<tr><td>ミコフェノール酸モフェチル</td><td>本剤の活性代謝物のアシクロビルとの併用により、アシクロビル及びミコフェノール酸モフェチル代謝物の排泄が抑制され、両方のAUCが増加するとの報告がある。[注]</td><td>活性代謝物のアシクロビルとミコフェノール酸モフェチル代謝物が尿細管分泌で競合すると考えられる。</td></tr>
<tr><td>テオフィリン</td><td>本剤の活性代謝物のアシクロビルとの併用により、テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。</td><td>機序は不明であるが、本剤の活性代謝物のアシクロビルがテオフィリンの代謝を阻害するためテオフィリンの血中濃度が上昇することが考えられる。</td></tr>
</table>
注） 特に腎機能低下の可能性がある患者（高齢者等）には慎重に投与すること。
</td><td>
<table>
<tr><td>プロベネシド</td><td>本剤の排泄が抑制され、本剤の平均血漿中半減期が18%延長し、平均血漿中濃度曲線下面積が40%増加するとの報告がある。[注]</td><td>プロベネシドは尿細管分泌を阻害するため、本剤の腎排泄が抑制されるとの報告がある。</td></tr>
<tr><td>シメチジン</td><td>アシクロビルの排泄が抑制され、アシクロビルの平均血漿中濃度曲線下面積が27%増加するとの報告がある（バラシクロビル塩酸塩でのデータ）。[注]</td><td>シメチジンは尿細管分泌を阻害するため、アシクロビルの腎排泄が抑制されるとの報告がある。</td></tr>
<tr><td>ミコフェノール酸モフェチル</td><td>本剤及びミコフェノール酸モフェチル代謝物の排泄が抑制され、両方の平均血漿中濃度曲線下面積が増加するとの報告がある。[注]</td><td>本剤とミコフェノール酸モフェチル代謝物が尿細管分泌で競合すると考えられる。</td></tr>
<tr><td>テオフィリン</td><td>本剤との併用によりテオフィリンの中毒症状があらわれることがある。</td><td>機序は不明であるが、本剤がテオフィリンの代謝を阻害するためテオフィリンの血中濃度が上昇することが考えられる。</td></tr>
</table>
注） 特に腎機能低下の可能性がある患者（高齢者等）には慎重に投与すること。
</td></tr>
<tr><td></td><td>4. 副作用
単純疱疹を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象例706例中、臨床検査値異常を含む副作用が報告されたのは63例（8.9%）であった。その主なものは、頭痛8例（1.1%）、ALT（GPT）増加7例（1.0%）、傾眠7例（1.0%）、CK（CPK）増加5例（0.7%）、下痢5例（0.7%）等であった。（効能追加時）

帯状疱疹を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象例599例中、臨床検査値異常を含む副作用が報告されたのは74例（12.4%）であった。その主なものは、ALT（GPT）増加17例（2.8%）、AST（GOT）増加12例（2.0%）、CK（CPK）増加9例（1.5%）、頭痛7例（1.2%）等であった。（承認時）</td><td>4. 副作用
成人：
単純疱疹を対象とした臨床試験において、総症例397例中、64例（16.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、頭痛11例（2.8%）、眠気等の意識低下10例（2.5%）、肝機能検査値の上昇5例（1.3%）であった。（承認時）

帯状疱疹を対象とした臨床試験において、総症例345例中、74例（21.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、肝機能検査値の上昇20例（5.8%）、BUN上昇、クレアチニン上昇等の腎障害11例（3.2%）、腹痛6例（1.7%）であった。（承認時）
性器ヘルペスの再発抑制を目的とした海外臨床試験において、総症例1646例中、481例（29.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告さ</td><td>4. 副作用
単純疱疹を対象とした臨床試験及び使用成績調査において、総症例9795例中、110例（1.12%）に臨床検査値の変動を含む副作用が報告されている。その主なものは、腹痛22例（0.22%）、下痢14例（0.14%）、高トリグリセライド血症9例（0.09%）、ALT（GPT）上昇9例（0.09%）、AST（GOT）上昇7例（0.07%）であった。また、使用成績調査において、骨髄移植における単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の発症抑制に対する使用例が179例（骨髄移植施行後35日以内の投与例は117例、36日以上の投与例は62例）集積されたが、副作用はみられなかった（再審査終了時）。
帯状疱疹を対象とした臨床試験及び使用成績調査において、総症例3856例中、228例（5.91%）に臨床検査値の変動を含む副作用が報告されている。その主なものは、高トリグリセライド血症47例（1.22%）、ALT（GPT）上昇36例（0.93%）、BUN上昇33例（0.86%）、貧血25例（0.65%）、白血球減少18例（0.47%）であった（再審査終了時）。</td></tr>
</table>

一般的名称	ファムシクロビル	バラシクロビル塩酸塩	アシクロビル
使用上の注意（続き）		れている。その主なものは、頭痛158例（9.6%）、嘔気106例（6.4%）、下痢62例（3.8%）、腹痛43例（2.6%）であった。（承認時）（「臨床成績」の項参照） 使用成績調査4286例中、48例（1.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、腹部不快感8例（0.2%）、頭痛6例（0.1%）であった。また、特定使用成績調査（帯状疱疹患者における疼痛の検討）369例中、12例（3.3%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔気、嘔吐、頭痛、傾眠の各2例（0.5%）であった。（再審査終了時） 水痘を対象とした調査において、61例中1例(1.6%)に肝障害が報告された。（第7回安全性定期報告時） 再発型性器ヘルペスに対する長期調査において、368例中12例（3.3%）に副作用が報告された。その主なものは、上腹部痛、肝機能異常各2例（0.5%）等であった。（第7回安全性定期報告時） 小児： 水痘を対象とした臨床試験において、総症例43例中、2例（4.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その内訳は、肝機能検査値の上昇、便秘各1例（2.3%）であった。（顆粒剤承認時）（「臨床成績」の項参照） 特定使用成績調査369例中、3例（0.8%）に副作用が報告された。その内訳は、蕁麻疹2例（0.5%）、下痢1例（0.3%）であった。（再審査申請時）	
	（1）重大な副作用 1）精神神経症状（頻度不明[注]）：錯乱、幻覚、意識消失などの精神神経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理を行うこと。錯乱は主に高齢者であらわれることが報告されている。 2）重篤な皮膚障害（頻度不明[注]）：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑等の重篤な皮膚反応	（1）重大な副作用 次のような症状がまれに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。 ①アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、血管浮腫等）（いずれも頻度不明[注1)]） ②汎血球減少(0.02%)、無顆粒球症（0.06%）、血小板減少（0.05%）、播種性血管内凝固症候群（DIC）、血小板減少性紫斑病（いずれも頻	（1）重大な副作用 次のような症状がまれに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。 ①アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、血管浮腫等）（いずれも頻度不明[注1)]） ②汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群（DIC）、血小板減少性紫斑病（いずれも頻度不明[注1)]）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ファムシクロビル</th><th>バラシクロビル塩酸塩</th><th>アシクロビル</th></tr>
<tr><td>使用上の注意（続き）</td><td>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。
3）急性腎不全（頻度不明注）：急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
4）横紋筋融解症（頻度不明注）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症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し、適切な処置を行うこと。
注）自発報告又は外国において発現した副作用であるため、頻度不明とした。
（2）重大な副作用（類薬）
類薬で、以下の副作用が報告されている。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。
1）アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、血管浮腫等）
2）汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群（DIC）、血小板減少性紫斑病
3）精神神経症状：意識障害（昏睡）、せん妄、妄想、痙攣、てんかん発作、麻痺、脳症等。
4）呼吸抑制、無呼吸
5）間質性肺炎
6）肝炎、肝機能障害、黄疸
7）急性膵炎</td><td>度不明注1））
③急性腎不全（0.03%）
④精神神経症状：意識障害（昏睡）、せん妄、妄想、幻覚、錯乱、痙攣、てんかん発作、麻痺、脳症等。（0.24%）
⑤中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明注1）
⑥呼吸抑制、無呼吸（いずれも頻度不明注1）
⑦間質性肺炎（頻度不明注1）
⑧肝炎（頻度不明注1）、肝機能障害（0.03%）、黄疸（頻度不明注1）
⑨急性膵炎（頻度不明注1）</td><td>③急性腎不全（頻度不明注1）
④精神神経症状：意識障害（昏睡）、せん妄、妄想、幻覚、錯乱、痙攣、てんかん発作、麻痺、脳症等。（頻度不明注1）
⑤中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明注1）
⑥呼吸抑制、無呼吸（いずれも頻度不明注1）
⑦間質性肺炎（頻度不明注1）
⑧肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明注1）
⑨急性膵炎（頻度不明注1）</td></tr>
<tr><td></td><td>（3）その他の副作用
次のような症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明注1）</th></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛、傾眠、めまい、せん妄</td><td>鎮静、失見当識、意識障害</td><td></td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>尿中蛋白陽性、BUN増加、尿中血陽性</td><td>尿失禁、血中クレアチニン増加、尿円柱、尿中白血球、尿中赤血球</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td>白血球数増加、白血球数減少、赤血球数減少、</td><td>血小板減少症、好中球減少、好中球増加、単球</td><td></td></tr>
</table></td><td>（2）その他の副作用
次のような症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>0.5%以上</th><th>0.5%未満</th><th>頻度不明注1）</th></tr>
<tr><td>過敏症注2）</td><td></td><td>発疹、蕁麻疹、瘙痒</td><td>光線過敏症</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>肝機能検査値の上昇</td><td>肝炎</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>嘔気、嘔吐、腹部不快感、下痢、腹痛</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td>めまい、頭痛、意識低下</td><td></td></tr>
</table></td><td>（2）その他の副作用
次のような症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明注1）</th></tr>
<tr><td>過敏症注2）</td><td></td><td>発熱、発疹、水疱、紅斑、蕁麻疹、瘙痒</td><td>固定薬疹、光線過敏症</td></tr>
<tr><td>血液</td><td>貧血、顆粒球減少、白血球増多、好酸球増多</td><td>リンパ球増多、血小板増多</td><td>出血、紫斑、血小板減少、好塩基球増多、リンパ球減少</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>肝腫大、肝機能検査値異常（AST（GOT）、ALT（GPT）等</td><td></td><td></td></tr>
</table></td></tr>
</table>

一般的名称	ファムシクロビル	バラシクロビル塩酸塩	アシクロビル
使用上の注意（続き）	<table><tr><td></td><td>ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、好酸球増加、血小板数増加</td><td>増加、リンパ球増加、リンパ球減少、ヘマトクリット増加</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td>ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、LDH増加、尿中ウロビリノーゲン増加、γ-GTP増加、ALP増加</td><td>黄疸</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢、悪心、腹部不快感、腹痛、口渇、嘔吐、口唇乾燥</td><td>胃炎、白色便、便秘、口内炎、食欲減退</td><td></td></tr><tr><td>過敏症注2)</td><td>発疹</td><td>蕁麻疹</td><td>そう痒症</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>高血圧、動悸</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td>CK（CPK）増加、血中カリウム増加、倦怠感、発熱、尿糖陽性</td><td>浮腫、総蛋白減少、咳嗽、異常感、筋力低下、CK（CPK）減少、口腔咽頭痛</td><td></td></tr></table>注1）自発報告又は外国において発現した副作用であるため、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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	<table><tr><td>腎臓</td><td></td><td>腎障害</td><td></td></tr></table>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） このような場合には投与を中止すること。	<table><tr><td></td><td>の上昇）</td><td></td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td>BUN上昇</td><td>血清クレアチニン値上昇、血尿、尿円柱、蛋白尿、膿尿</td><td>乏尿、結晶尿</td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢、軟便、嘔気、嘔吐、腹痛、胃痛、心窩部痛、胃不快感</td><td>消化不良、食欲不振</td><td>胃炎、舌炎、口渇、便秘、鼓腸放屁</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>傾眠、眠気</td><td>振戦、めまい、感情鈍麻</td><td>意識障害、見当識障害、情動失禁、うつ状態、そう状態、集中力障害、徘徊、離人症、興奮、健忘、多弁、不眠、不安、言語障害、独語、異常感覚、運動失調、歩行異常、不随意運動、れん縮、しびれ感、眼振等</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>動悸</td><td>頻脈、不整脈、胸痛、血圧上昇、血圧低下</td></tr><tr><td>筋骨格</td><td></td><td></td><td>関節痛、筋肉痛</td></tr><tr><td>泌尿器</td><td></td><td>排尿困難</td><td>尿閉</td></tr><tr><td>全身症状</td><td>頭痛</td><td>悪寒、発熱、全身倦怠感</td><td>失神、蒼白、ほてり、浮腫、脱力感、筋力低下</td></tr><tr><td>その他</td><td>血清トリグリセライド値上昇、AG比低下、血清コレステロール値上昇、尿糖</td><td>血清アルブミン低下、血清カリウム値上昇</td><td>肺炎、咽頭炎、呼吸困難、喘鳴、胸水、疼痛、難聴、結膜炎、視力異常、味覚障害、脱毛、発汗、低ナトリウム血症、血清蛋白低下</td></tr></table>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） このような場合には投与を中止すること。
	5. 高齢者への投与 本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	5. 高齢者への投与 本剤は、活性代謝物のアシクロビルに変換された後、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高いアシクロビルの血中濃度が持続するおそれがあるので、投与間隔を調節し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）。また、本剤の投与中は適切な水分補給を行うこと。	5. 高齢者への投与 本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、投与間隔を調節し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）。また、本剤の投与中は適切な水分補給を行うこと。
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 （1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 （1）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。 ［活性代謝物のアシクロビルにおいて、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（200 mg/kg/day以上）を	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 （1）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（200 mg/kg/day以上）を皮下投与した実験では、胎児に頭部

一般的名称	ファムシクロビル	バラシクロビル塩酸塩	アシクロビル
使用上の注意（続き）	（2）授乳婦に対しては、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。〕	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。〕 （2）本剤による性器ヘルペス再発抑制療法中に妊娠し、その後も本療法を続けた場合の安全性は確立していない。 （3）授乳婦への投与は慎重に行うこと。［本剤投与後、活性代謝物のアシクロビルがヒト乳汁中へ移行することが報告されている（「薬物動態」の項参照）。］	及び尾の異常が認められたと報告されている。〕 （2）授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。 ［ヒト母乳中への移行が報告されている（「薬物動態」の項参照）。］
	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（低出生体重児、新生児に対しては使用経験がなく、乳児に対しては使用経験が少ない）。［動物実験（ラット）でバラシクロビルを経口投与したときの活性代謝物であるアシクロビルの曝露量は、成熟動物に比べて幼若動物で大きいことが報告されている。］	7. 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）。
	8. 過量投与 ファムシクロビルの過量投与に関する情報は少ない。過量投与した場合には、適宜、対症療法及び支持療法を行うこと。 腎機能低下の程度に応じ適切な減量を行わなかった腎機能障害者において、急性腎不全が報告されている。なお、活性代謝物であるペンシクロビル（血漿中では大部分がペンシクロビルとして存在する）は透析可能であり、4時間の血液透析により血漿中濃度は約75%減少する。	8. 過量投与 徴候、症状：本剤の過量投与により、急性腎不全、精神神経症状（錯乱、幻覚、激越、意識低下、昏睡等）が報告されており、嘔気・嘔吐が発現する可能性も考えられる。なお、これら報告例には、適切な減量投与が行われなかったために過量投与の状態となった腎障害患者又は高齢者における例が多く含まれていた。 処置：毒性の発現を注意深く観察すること。血液透析により、アシクロビルを血中より除去することができるので、過量投与により症状が発現した場合は、処置の一つとして血液透析を考慮すること（「薬物動態」の項参照）。	8. 過量投与 徴候、症状：アシクロビルを数日間経口過量投与された際には、胃腸管症状（嘔気、嘔吐等）及び精神神経症状（頭痛、錯乱等）の発現が認められている。過量静脈内投与の場合は、血清クレアチニン及びBUNの上昇に続き腎不全の発現が認められている。また、過量静脈内投与後に、精神神経症状（錯乱、幻覚、興奮、てんかん発作、昏睡等）が認められている。 処置：患者の状態を注意深く観察すること。血液透析により、アシクロビルを血中より効率的に除去することができるので、過量投与により症状が発現した場合は、処置の一つとして血液透析を考慮すること（「薬物動態」の項参照）。
	9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。） 服用時：本剤は主薬の苦味を防ぐため、コーティングを施しているので、錠剤をつぶすことなく服用	9. 適用上の注意 （1）服用時： 1）本剤は主薬の苦みを防ぐため、コーティングを施しているので、錠剤をつぶすことなく服用させること。 2）本剤を飲みにくい場合には多めの水で1錠ずつ、服用させること。 （2）薬剤交付時： PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するように指導す	9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

一般的名称	ファムシクロビル	バラシクロビル塩酸塩	アシクロビル
使用上の注意（続き）	させること。	ること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)	
	10. その他の注意 (1) ラット及びイヌにそれぞれ10週間、6ヶ月間経口投与した結果、ラットでは500 mg/kg/日以上の投与で、イヌでは150 mg/kg/日以上の投与で、精子濃度の低下、精巣の重量減少・萎縮が認められた。また、ヒトにおいて行なわれた、1回250 mg1日2回18週間反復投与試験では、精子に対する影響は認められていない。 (2) ラット及びマウスに2年間経口投与した結果、600 mg/kg/日投与で雌ラットに乳腺腺がんの出現率の増加がみられた。 (3) ペンシクロビルは、マウスリンパ腫培養細胞を用いた試験で、1000 μg/mL以上で染色体異常の頻度を有意に増加させ、ヒトリンパ球を用いた試験では、250 μg/mL以上で染色体異常の頻度を増加させた。また、マウスの小核試験では、骨髄毒性を示す500 mg/kg以上を静脈内投与したときに、小核を有する多染性赤血球の出現率を増加させた。	10. その他の注意 (1) 海外において、本剤の高用量（8 g/日）を用い、重度の免疫不全患者（特に進行性HIV感染症患者）におけるCMV感染症予防に対する臨床試験が実施されている。この試験において、本剤が長期間にわたり投与された患者で、腎不全、微小血管溶血性貧血及び血小板減少（ときに併発）の発現が認められている。また、これらの症状は本剤の投与を受けていない同じ基礎疾患、合併症等を有する患者においても発現が認められている。 (2) Ames試験及びラット骨髄細胞染色体異常試験では陰性であったが、マウス骨髄小核試験では、高用量（経口投与、500 mg/kg、アシクロビルのヒト血漿中濃度の26～51倍相当）において小核出現頻度の軽度増加を認めた。また、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験では、代謝活性化系の存在下で1000 μg/mL以上の濃度において弱い遺伝毒性（変異コロニー頻度の増加）を示した。	10. その他の注意 骨髄小核試験において、高用量（マウス腹腔内投与、180 mg/kg以上）で染色体異常の誘発性を疑わせる所見が得られている。 ［Ames試験、マウス優性致死試験等では陰性であったが、マウスに180, 360, 720 mg/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。
添付文書の作成年月日	－	2012年10月改訂	2012年10月改訂
備考	－	追加第III相比較試験の対照薬	第III相比較試験の対照薬

ファムビル®錠250 mg

第1部（モジュール1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8　添付文書（案）

旭化成ファーマ株式会社

目次

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

下線部：添付文書 第4版（2012年7月）からの変更点

＊＊2012年●月改訂（第●版 効能・効果の追加に伴う改訂）

日本標準商品分類番号
87625

抗ヘルペスウイルス剤

処方せん医薬品注)

ファムビル®錠250mg

Famvir® Tab.

ファムシクロビル 錠

	承認番号	22000AMY00003000
	薬価収載	2008年6月
	販売開始	2008年7月
＊＊	効能追加	201●年●月
	国際誕生	1993年12月

貯　　法：室温保存
使用期限：包装箱に表示

注）注意-医師等の処方せんにより使用すること

〔**禁忌**(次の患者には投与しないこと)〕
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

成分・含量（1錠中）	ファムシクロビル……250mg		
添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、無水乳糖、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール、酸化チタン		
性状	白色円形のフィルムコート錠		
外形	表面	裏面	側面
			
サイズ 質量	直径：約 10.1mm 厚さ：約 4.6mm 質量：約 339mg		
識別コード	FAMVIR 250（PTPシートに表示）		

＊＊〔効能・効果〕
単純疱疹
帯状疱疹

＊＊〔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250mg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500mgを1日3回経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
＊＊**腎機能障害患者**
腎機能障害のある患者では投与間隔をあけて減量することが望ましい。腎機能に応じた本剤の投与量及び投与間隔の目安は下表のとおりである。〔「慎重投与」、「高齢者への投与」、「過量投与」及び〔薬物動態〕「5. 腎機能障害者における薬物動態」の項参照〕

腎機能に応じた本剤の減量の目安注)

クレアチニンクリアランス（mL／分）	単純疱疹の治療	帯状疱疹の治療
≧60	1回250mgを1日3回	1回500mgを1日3回
40-59		1回500mgを1日2回
20-39	1回250mgを1日2回	1回500mgを1日1回
＜20	1回250mgを1日1回	1回250mgを1日1回

注）外国人における成績[1)~3)]をもとに設定した。

血液透析患者
血液透析患者には本剤250mgを透析直後に投与する。なお、次回透析前に追加投与は行わない。

〔使用上の注意〕

1．**慎重投与**(次の患者には慎重に投与すること)
(1)腎機能障害のある患者〔腎クリアランスの低下に伴い、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、投与間隔をあけて減量するなど注意すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「過量投与」及び〔薬物動態〕「5. 腎機能障害者における薬物動態」の項参照)〕
(2)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2．**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。なお、目安として、帯状疱疹の治療においては皮疹出現後5日以内に投与を開始することが望ましい。
＊＊(2)本剤は、原則として単純疱疹の治療においては5日間、また、帯状疱疹の治療においては7日間使用すること。改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、速やかに他の治療に切り替えること。
(3)本剤は、免疫機能の低下(造血幹細胞移植、臓器移植、HIV感染による)を伴う患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

3．**相互作用**
併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド	本剤の活性代謝物であるペンシクロビルはプロベネシドと併用した場合、排泄が抑制され、ペンシクロビルの血漿中濃度半減期の延長及び血漿中濃度曲線下面積が増加するおそれがある。	本剤の活性代謝物であるペンシクロビルは主として腎臓の尿細管分泌により排泄されることから、プロベネシドによりペンシクロビルの排泄が抑制される可能性がある。

4．**副作用**
＊＊単純疱疹を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象例706例中、臨床検査値異常を含む副作用が報告されたのは63例(8.9%)であった。その主なものは、頭痛8例(1.1%)、ALT(GPT)増加7例(1.0%)、傾眠7例(1.0%)、CK(CPK)増加5例(0.7%)、下痢5例(0.7%)等であった。(効能追加時)
帯状疱疹を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象例599例中、臨床検査値異常を含む副作用が報告されたのは74例(12.4%)であった。その主なものは、ALT(GPT)増加17例(2.8%)、AST(GOT)増加12例(2.0%)、CK(CPK)増加9例(1.5%)、頭痛7例(1.2%)等であった。(承認時)

(1)**重大な副作用**

1)**精神神経症状**(頻度不明[注])：錯乱、幻覚、意識消失などの精神神経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。錯乱は主に高齢者であらわれることが報告されている。

2)**重篤な皮膚障害**(頻度不明[注])：中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑等の重篤な皮膚反応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。

3)**急性腎不全**(頻度不明[注])：急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)**横紋筋融解症**(頻度不明[注])：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症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し、適切な処置を行うこと。

**注）自発報告又は外国において発現した副作用であるため、頻度不明とした。

(2)**重大な副作用(類薬)**

類薬で、以下の副作用が報告されている。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。

1)**アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、血管浮腫等)**

2)**汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群(DIC)、血小板減少性紫斑病**

3)精神神経症状**：意識障害(昏睡)、せん妄、妄想、痙攣、てんかん発作、麻痺、脳症等。

4)**呼吸抑制、無呼吸**

5)**間質性肺炎**

6)**肝炎、肝機能障害、黄疸**

7)**急性膵炎**

(3)その他の副作用**

次のような症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～5％未満	0.1％未満	頻度不明[注1)]
精神神経系	頭痛、傾眠、めまい、せん妄	鎮静、失見当識、意識障害	
腎臓	尿中蛋白陽性、BUN増加、尿中血陽性	尿失禁、血中クレアチニン増加、尿円柱、尿中白血球、尿中赤血球	
血液	白血球数増加、白血球数減少、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、好酸球増加、血小板数増加	血小板減少症、好中球減少、好中球増加、単球増加、リンパ球増加、リンパ球減少、ヘマトクリット増加	
肝臓	ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、LDH増加、尿中ウロビリノーゲン増加、γ-GTP増加、ALP増加	黄疸	
消化器	下痢、悪心、腹部不快感、腹痛、口渇、嘔吐、口唇乾燥	胃炎、白色便、便秘、口内炎、食欲減退	
過敏症[注2)]	発疹	蕁麻疹	そう痒症
循環器		高血圧、動悸	
その他	CK(CPK)増加、血中カリウム増加、倦怠感、発熱、尿糖陽性	浮腫、総蛋白減少、咳嗽、異常感、筋力低下、CK(CPK)減少、口腔咽頭痛	

注1)自発報告又は外国において発現した副作用であるため、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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5．高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2)授乳婦に対しては、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)において乳汁中に移行することが報告されている。〕

7．小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8．過量投与

ファムシクロビルの過量投与に関する情報は少ない。過量投与した場合には、適宜、対症療法及び支持療法を行うこと。腎機能低下の程度に応じ適切な減量を行わなかった腎機能障害患者において、急性腎不全が報告されている。なお、活性代謝物であるペンシクロビル(血漿中では大部分がペンシクロビルとして存在する)は透析可能であり、４時間の血液透析により血漿中濃度は約75％減少する[4)]。

9．適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

服用時：本剤は主薬の苦味を防ぐため、コーティングを施しているので、錠剤をつぶすことなく服用させること。

10．その他の注意

(1)ラット及びイヌにそれぞれ10週間、６ヶ月間経口投与した結果、ラットでは500㎎/㎏/日以上の投与で、イヌでは150㎎/㎏/日以上の投与で、精子濃度の低下、精巣の重量減少・萎縮が認められた[5)6)]。また、ヒトにおいて行われた、１回250㎎１日２回18週間反復投与試験では、精子に対する影響は認められていない[7)]。

(2)ラット及びマウスに２年間経口投与した結果、600㎎/㎏/日投与で雌ラットに乳腺腺がんの出現率の増加がみられた[8)9)]。

(3)ペンシクロビルは、マウスリンパ腫培養細胞を用いた試験で、1000μg/mL以上で染色体異常の頻度を有意に増加させ[10]、ヒトリンパ球を用いた試験では、250μg/mL以上で染色体異常の頻度を増加させた[11]。また、マウスの小核試験では、骨髄毒性を示す500mg/kg以上を静脈内投与したときに、小核を有する多染性赤血球の出現率を増加させた[12][13]。

〔薬物動態〕

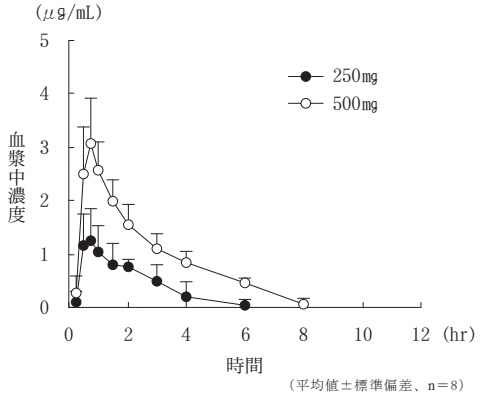
ファムシクロビルは、経口投与後、脱アセチル化により6-デオキシペンシクロビルを経て、ペンシクロビルに酸化され、ペンシクロビルとして抗ウイルス作用を発現する。

1．吸収

(1)血漿中濃度**

健康成人にファムシクロビル250、500、1000mg[注)]を単回経口投与したとき、ファムシクロビルは速やかに代謝され、血漿中には活性代謝物であるペンシクロビルが検出された(図参照)。血漿中ペンシクロビルの薬物速度論的パラメータは下記の通りであった(表参照)。ペンシクロビルのCmax及びAUCは投与量の増加に伴って、用量相関的に増加した。また、ファムシクロビル750mg[注)]を1日3回5日間反復経口投与したとき、反復による蓄積性は認められず、薬物動態に変化は認められなかった[14]。

図　健康成人にファムシクロビル250mg、500mgを単回経口投与したときの血漿中ペンシクロビルの濃度推移



(平均値±標準偏差、n=8)

健康成人にファムシクロビル250、500、1000mgを単回経口投与したときのペンシクロビルの薬物速度論的パラメータ

投与量 (mg)	例数 (例)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
250	8	1.45±0.36	0.91±0.55	3.84±1.32	1.84±0.57
500	8	3.21±0.62	0.78±0.31	8.61±1.32	1.97±0.32
1000	8	5.76±1.52	1.00±0.42	16.5±2.33	2.03±0.37

(平均値±標準偏差)

(2)**バイオアベイラビリティー(外国人における成績)**

健康成人にファムシクロビル500mgを経口投与及びペンシクロビル400mgを静脈内投与して算出した絶対的生物学的利用率は77±8%であった[15]。

(3)**食事の影響**

食事により血漿中ペンシクロビルのTmaxは僅かに遅延し、Cmax及びAUCは僅かに減少したが、臨床上特に問題となる変化ではなかった[16]。

**注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはファムシクロビルとして1回250mg(単純疱疹)又は500mg(帯状疱疹)を1日3回経口投与する。」である。

2．代謝・排泄

健康成人にファムシクロビル500mgを単回経口投与したとき、ペンシクロビルの主な排泄経路は尿中であり、24時間以内の尿中にペンシクロビル及び6-デオキシペンシクロビルがそれぞれ投与量の59.6%及び6.4%排泄され、ファムシクロビルは検出されなかった[14]。

ヒト肝を用いた検討において、6-デオキシペンシクロビルからペンシクロビルへの酸化的代謝活性は、ミクロゾームにはほとんど認められず、サイトゾールで高い活性を示した。またその反応にはアルデヒドオキシダーゼの関与が示唆された[17][18]。

3．分布

(1)**分布容積(外国人における成績)**

健康成人にペンシクロビル400mgを1時間静脈内投与したときの分布容積は、85.3±13.7Lであった[15]。

(2)**血漿蛋白結合率(in vitro)**

ペンシクロビル：6.4～16.0%[19]

(3)**血球移行性(血液/血漿比)(in vitro)**

ペンシクロビル：1.07～1.17[20]

4．その他

＜参考＞

(1)**吸収部位**

ラットに^{14}C標識ファムシクロビルを投与した検討より、ファムシクロビルの吸収部位は小腸上部であり、胃からの吸収は少ないことが示唆されている[21]。

(2)**乳汁及び胎児移行**

授乳中ラットに^{14}C標識ファムシクロビル40mg/kgを経口投与したとき、Tmax(投与後0.5時間)の乳汁中に、血漿中の約8倍の放射能濃度が認められたが、投与後24時間にはほとんど消失した。また、同用量を妊娠ラットに経口投与したとき、母獣の血漿中放射能濃度より低濃度であるが胎児への移行が認められた[21]。

**5．腎機能障害者における薬物動態(外国人における成績)

腎機能障害者にファムシクロビル500mgを単回経口投与したとき、腎機能の低下に伴い、ペンシクロビルのCmax及びAUCの増加、$t_{1/2}$の延長及び尿中排泄率の減少が観察された(表参照)。

クレアチニンクリアランス値の低下に従いペンシクロビルの腎クリアランスは直線的な低下を示し、ペンシクロビルの消失は腎機能低下の程度により影響を受けることが確認された[1]。

腎機能障害者にファムシクロビル500mgを単回経口投与したときのペンシクロビルの薬物速度論的パラメータ

		CLcr† (mL/min)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
健康成人(n=9)		92±9	2.83±0.28	0.89±0.10	2.15±0.17
腎機能障害者(n=6)	軽度	70±6	3.26±0.31	0.79±0.08	2.47±0.21
	中等度	43±6	4.45±0.64	1.38±0.29	3.87±0.50
	高度	18±6	5.31±0.41	1.13±0.22	9.85±3.12

		$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	CLr (L/hr)	尿中排泄率 (0～24時間、投与量に対する%)
健康成人(n=9)		8.20±1.02	31.9±4.2	58.4±3.5
腎機能障害者(n=6)	軽度	8.76±0.82	27.3±2.7	58.0±3.3
	中等度	26.08±7.62	10.8±2.2‡	54.1±5.1‡
	高度	71.03±25.96	3.2±0.7	37.2±4.2

(平均値±標準誤差、†：平均値±標準偏差、‡：n=5)

6．肝機能障害者における薬物動態(外国人における成績)

代償性の慢性肝疾患患者にファムシクロビル500mgを単回経口投与したとき、健康成人に比べて、ペンシクロビルのCmaxの低下、Tmaxの延長がみられたものの、$t_{1/2}$及びAUCには差を認めなかった[22]。この結果から、肝障害のある患者における用量調節は必要ないと考えられた。

7．高齢者における薬物動態

高齢者(65～73歳、クレアチニンクリアランス値平均85mL/min)にファムシクロビル250mg[注)]を単回経口投与したとき、ペンシクロビルのCmax及びAUCは健康成人(20～27歳、クレアチニンクリアランス値平均89mL/min)に比べて高かったものの、その変化の程度は小さかったことから年齢のみの理由によってファムシクロビルの用法・用量を調節する必要はないと考えられた[23]。

**注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはファムシクロビルとして1回250mg(単純疱疹)又は500mg(帯状疱疹)を1日3回経口投与する。」である。

8．薬物相互作用(外国人における成績)

ファムシクロビルと、アロプリノール、テオフィリン又はジゴキシンとの併用投与により、ファムシクロビル及びこれら併用薬剤の薬物動態に臨床的に有意な変化は認められなかった。また、ファムシクロビルとシメチジン、プロメタジンとの併用投与により、ファムシクロビルの薬物動態に臨床的に有意な変化は認められなかった[24~29]。

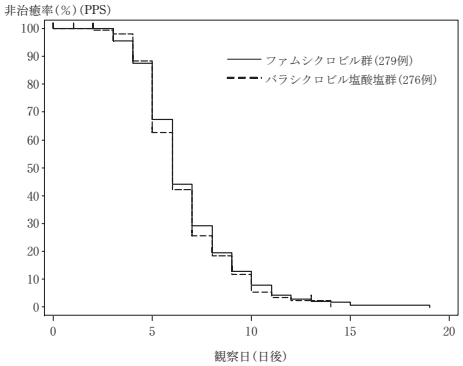
**〔臨床成績〕

1)単純疱疹

国内で実施されたバラシクロビル塩酸塩対照二重盲検比較試験(計71施設、555例)において、「全ての単純疱疹の病変部位が治癒するまでの日数」で、本剤(1回250㎎1日3回投与)のバラシクロビル塩酸塩(1回500㎎1日2回投与)に対する非劣性が検証された(ハザード比0.918、信頼区間0.774~1.008)。

また、Kaplan-Meier曲線の比較では、本剤とバラシクロビル塩酸塩の「全ての単純疱疹の病変部位の治癒率」の推移は概して相似しており、「全ての単純疱疹の病変部位が治癒するまでの日数」の50%点はいずれも6日であった(図参照)[30]。

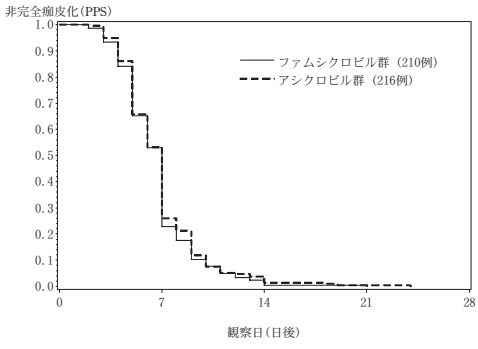
図　治癒までの日数に関するKaplan-Meier Plot



2)帯状疱疹

国内で実施されたアシクロビル対照二重盲検比較試験(計50施設、471例)において、病変部位が完全痂皮化するまでの日数で、本剤(1回500㎎1日3回投与)のアシクロビル(1回800㎎1日5回投与)に対する非劣性が検証された(ハザード比1.080、信頼区間0.888~1.312)。また、Kaplan-Meier曲線の比較では、本剤とアシクロビルの完全痂皮化率の推移は概して相似しており、完全痂皮化までの日数の50%点はいずれも7日であった(図参照)[31]。

図　完全痂皮化までの日数に関するKaplan-Meier Plot



**〔薬効薬理〕

1．作用機序

ファムシクロビルは、服用後速やかに代謝を受け活性代謝物ペンシクロビルに変換される。ペンシクロビルはヘルペス群ウイルス感染細胞内において、ウイルス由来のチミジンキナーゼにより一リン酸化され、更に宿主細胞由来キナーゼにより三リン酸化体(PCV-TP)となる[32)33)]。感染細胞内において、PCV-TPはウイルスDNAポリメラーゼの基質の1つであるデオキシグアノシン三リン酸化体(dGTP)と競合的に拮抗することにより、ウイルスDNAポリメラーゼ阻害作用を示す[33)34)]。また、ウイルスDNAポリメラーゼの基質としてウイルスDNAに取り込まれることにより、ウイルスDNA鎖伸長阻害作用を示す[33)]。以上の作用によりウイルスの増殖を抑制すると考えられる。ペン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由来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影響は少ないものと考えられる。

また、単純ヘルペスウイルス1型及び2型感染細胞内におけるPCV-TPの半減期はそれぞれ10時間及び20時間[32)33)]、水痘・帯状疱疹ウイルス感染細胞内におけるPCV-TPの半減期は9.1時間[34)]であった。

2．抗ウイルス作用

活性代謝物ペンシクロビルは単純ヘルペスウイルス1型及び2型、水痘・帯状疱疹ウイルスに対して抗ウイルス作用(培養細胞におけるウイルス増殖抑制作用)を示し、そのIC$_{50}$値は単純ヘルペスウイルス1型及び2型に対してはそれぞれ0.4~0.6μg/mL及び1.1~2.4μg/mL、水痘・帯状疱疹ウイルスに対しては1.9~5.1μg/mLであった[35~40]。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

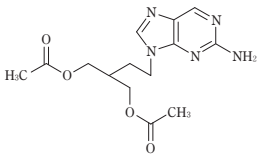
一般名：ファムシクロビル(famciclovir)

化学名：[2-(acetyloxymethyl)-4-(2-aminopurine-9-yl)-butyl]acetate

分子式：$C_{14}H_{19}N_5O_4$

分子量：321.33

構造式：



融　点：102~105℃

性　状：ファムシクロビルは白色~微黄色の結晶性の粉末である。

アセトニトリル、メタノール、エタノール(95)又は*N*,*N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水にやや溶けにくい。

〔包　　装〕

PTP：42錠（6錠×7）

〔主要文献〕

1) Boike, S. C., et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 418-26, 55(4)(1994)
2) Davy, M., et al.：A study to determine the pharmacokinetics of penciclovir following single and repeat dosing with famciclovir in healthy subjects and subjects with varying degrees of renal impairment.（社内資料）
3) Jorkasky, D. K., et al.：A study to determine the pharmacokinetics of penciclovir following single and repeat dosing with famciclovir in healthy subjects and subjects with varying degrees of renal impairment.（社内資料）
4) Pratt, S. K., et al.：ペンシクロビルの腎機能障害者における薬物動態(社内資料)
5) Ridings, J. E.：ファムシクロビルの生殖毒性試験(社内資料)
6) Fennell, S. W.：ファムシクロビルのイヌ反復経口投与試験(社内資料)
7) Bax, R.：ファムシクロビルの再発性器ヘルペス感染患者での試験(社内資料)
8) Greenhill, R. W.：ファムシクロビルのラットがん原性試験(社内資料)
9) Smith, P. J.：ファムシクロビルのマウスがん原性試験(社内資料)
10) Rees, R. W.：ペンシクロビルの突然変異試験(社内資料)
11) Carlton, J. B.：ペンシクロビルの染色体異常試験(社内資料)
12) Gilbert, P. J.：ペンシクロビルの小核試験(社内資料)
13) Carlton, J. B.：ペンシクロビルの小核閾値試験(社内資料)
14) 工藤　忍他：薬物動態，547-55，11(6)(1996)
15) Schubert, C., et al.：ファムシクロビルの健康成人における生物学的利用率(社内資料)

16）工藤　忍他：薬理と治療，117-27，24(7)(1996)
17）Clarke, S., et al.：Drug Metab. Dispos.，251-4，23(2)(1995)
18）Harrell, A. W., et al.：Drug Metab. Dispos.，18-23，21(1)(1993)
19）Pratt, S. K.：ペンシクロビルの血漿タンパク結合(社内資料)
20）Yeulet, S. E. et al.：ペンシクロビルの血球移行性(社内資料)
21）Filer, C. W., et al.：薬理と治療，159-83，24(8)(1996)
22）Boike, S. C., et al.：J. Clin. Pharmacol.，1199-207，34(1994)
23）工藤　忍他：ファムシクロビルの高齢者における薬物動態(社内資料)
24）Davy, M., et al.：シメチジン併用時におけるファムシクロビルの薬物動態(社内資料)
25）Prince, W. T., et al.：アロプリノール併用時におけるファムシクロビルの薬物動態(社内資料)
26）Daniels, S., et al.：テオフィリン併用時におけるファムシクロビルの薬物動態(社内資料)
27）Glenny, H., et al.：ジゴキシンの薬物動態に対するファムシクロビル併用投与の影響(社内資料)
28）Haveresch, L., et al.：定常状態におけるジゴキシンの薬物動態に対するファムシクロビル併用投与の影響(社内資料)
29）Kelly, J.：プロメタジン併用投与におけるファムシクロビルの薬物動態(社内資料)
30）AK-120の単純疱疹を対象とした第Ⅲ相臨床試験(社内資料)
31）本田　まりこ他：臨床医薬，825-48，24(9)(2008)
32）Vere Hodge, R. A., et al.：Antimicrob. Agents Chemother.，223-9, 33(2)(1989)
33）Earnshaw, D. L., et al.：Antimicrob. Agents Chemother.，2747-57，36(12)(1992)
34）Bacon, T. H., et al.：Antivir. Chem. Chemother., 71-8, 7(2)(1996)
35）Boyd, M. R., et al.：Antimicrob. Agents Chemother.，1238-42，31(8)(1987)
36）Bacon, T. H., et al.：英国臨床分離株に対するペンシクロビルの抗ウイルス作用(社内資料)
37）Standring-Cox, R., et al.：英国及び米国臨床分離株に対するペンシクロビルの抗ウイルス作用(社内資料)
38）Standring-Cox, R., et al.：英国、米国及びベルギー臨床分離株に対するペンシクロビルの抗ウイルス作用(社内資料)
39）山西　弘一：本邦臨床分離株に対するペンシクロビルの抗ウイルス作用(社内資料)
40）Boyd, M. R., et al.：Antivir. Chem. Chemother.，3-11，4(S1)(1993)

〔文献請求先・製品情報に関するお問い合わせ先〕
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

マルホ株式会社　製品情報センター
〒531-0071　大阪市北区中津1-5-22
TEL：0120-12-2834

販売
maruho マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

製造販売
旭化成ファーマ株式会社
東京都千代田区神田神保町一丁目105番地

提携
ノバルティス ファーマAG
NOVARTIS

1.8.2 効能・効果およびその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果

単純疱疹、帯状疱疹

（注：下線部は今回追加分）

1.8.2.2 設定根拠

本剤の有効成分であるファムシクロビル（famciclovir、FCV）は、吸収後速やかにペンシクロビル（penciclovir、PCV）に代謝される。PCVは、ヒトヘルペスウイルス（herpes simplex virus、HSV）感染細胞内においてHSV及び宿主細胞の酵素により三リン酸化体となり、ウイルスのDNA合成におけるDNAポリメラーゼ活性を阻害、又はDNA鎖に取り込まれてその伸長を阻害することによって、ウイルスの増殖を抑制すると考えられている。このようなFCVの作用機序は、既に単純疱疹治療薬として広く使用されているアシクロビル（aciclovir、ACV）に類似していることが確認されている（1.13.1　初回添付資料概要）。

また、FCVは、単純疱疹に対する経口薬として海外50カ国以上で承認・販売されており、米国Centers for Disease Control and Prevention（CDC）の推奨ガイドライン（2010）、Cecil MEDICINEまたはHARRISON'S等の成書で、ACV及びバラシクロビル塩酸塩（valaciclovir hydrochloride、VACV）に並び、口唇・顔面ヘルペスや性器ヘルペスの標準治療薬として記載されている。

本開発における効能・効果の設定理由は以下のとおりである。

単純疱疹は、HSVが皮膚や粘膜に感染することにより、病変部位に水疱を形成する疾患である。HSVは、生物学的、物理化学的及び免疫学的差異から、1型（herpes simplex virus type 1、HSV-1）と2型（herpes simplex virus type 2、HSV-2）に分類される。HSV-1、HSV-2ともに皮膚や粘膜に感染するが、HSV-1は顔面を中心とした上半身に、HSV-2は性器を中心とした下半身に再発を繰り返す。単純疱疹は、病変部位や臨床症状の違いにより、口唇ヘルペス、顔面ヘルペス、カポジ水痘様発疹症、性器ヘルペス等の病型に分類される。

今回、単純疱疹の中でも一般的な病型である口唇・顔面ヘルペス、カポジ水痘様発疹症及び性器ヘルペスを対象とした実薬対照二重盲検比較試験を実施し、本剤の「全ての単純疱疹の病変部位が治癒するまでの日数」を指標として、本剤のVACVに対する非劣性が検証された。また、病型別の有効性を検討したところ、本剤はいずれの病型に対してもVACVと同様に有効性が期待できるものと考えられた。安全性でも、本剤の250 mg1日3回、5日間投与で大きな問題は認められなかった。また、単純疱疹に対する臨床試験において集積された病型は、性器ヘルペス、口唇・顔面ヘルペス、カポジ水痘様発疹症、殿部ヘルペス、ヘルペス性ひょう疽及びその他の皮膚単純ヘルペスであり、単純疱疹の主要な病型を網羅した。これらの病型のうち、口唇・顔面ヘルペス、性器ヘルペス及びカポジ水痘様発疹症の順に被験者数が多く、これらの被験者が全体の9割以上を占めた。

臨床試験で対象とした患者集団は、単純疱疹の主要な病型をすべて含んでおり、年齢及び性別の分布についても疫学的な報告と相違なかった。また、試験ごとに対象病型、実施施設等は異なるものの、本剤の有効性が一貫して認められていることから、本剤の目標適応症を単純疱疹と設定することに問題はないと判断した。

以上の結果に加え、類薬であるACV並びにVACVの効能が単純疱疹であることを踏まえ（1.7　同種同効品一覧表）、今回申請する効能・効果を「単純疱疹」とした。

1.8.3 用法・用量およびその設定根拠

1.8.3.1 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。

（注：下線部は今回追加分）

1.8.3.2 設定根拠

1.8.3.2.1 推奨用法用量

前期第II相試験では、単純疱疹のうち、病型は限定せずに初発型性器ヘルペス、初発型口唇・顔面ヘルペス、カポジ水痘様発疹症、再発型性器ヘルペス、再発型口唇・顔面ヘルペス、殿部ヘルペス、ヘルペス性ひょう疽、及びその他の皮膚単純ヘルペスに対する本剤の有効性及び安全性を1回500 mg 1日2回5日間投与により検討した。その結果、本剤の有効率は87.2%（34/39例）、安全率100%（39/39例）と、単純疱疹に対し有用な薬剤であることが示唆された。しかし、病型別の有効率で、初発型性器ヘルペス66.7%（4/6例）、カポジ水痘様発疹症100%（9/9例）、再発型性器ヘルペス100%（3/3例）、再発型口唇・顔面ヘルペス100%（12/12例）、殿部ヘルペス100%（3/3例）、ヘルペス性ひょう疽100%（1/1例）、その他の皮膚単純ヘルペス40%（2/5例）と、初発型性器ヘルペス及びその他の皮膚単純ヘルペスの有効率が他の病型に比べて低かった。一部の患者では効果が不十分とも考えられたため、十分な効果を得るために、投与間隔を短縮して感染細胞内でのPCV三リン酸化体（penciclovir triphosphate、PCV-TP）の最低薬剤濃度を上げることを目的として、後期第II相試験では用法を1日2回から1日3回に変更した。

後期第II相試験では、初発型性器ヘルペス及びカポジ水痘様発疹症を対象に本剤1回125 mg、250 mg及び500 mg 1日3回5日間投与の有効性及び安全性を検討した。その結果、有効率は125 mg群78.0%（32/41例）、250 mg群93.2%（41/44例）、500 mg群88.1%（37/42例）であり、125 mg群のみ80%を下回り、他群より若干低い結果であった。したがって、本剤の単純疱疹に対する十分な治療効果が期待できる用量は1回250 mg以上と推察した。安全率（「全く問題なし」とされた症例の割合）は、125 mg群 95.1%（39/41例）、250 mg群 95.5%（42/44例）、500 mg群 100%（44/44例）であり、群間に大きな差はなかった。以上のことから、第III相試験の用法・用量は1回250 mg 1日3回が妥当と判断した。

第III相比較試験では本剤 1回250 mg 1日3回5日間投与の有効性及び安全性を、初発型性器ヘルペス、初発型口唇・顔面ヘルペス及びカポジ水痘様発疹症を対象に、ACV 1回200 mg 1日5回5日間投与を対照薬として検討した。その結果、ITT解析での有効率はACV群87.1%（101/116例）に対しFCV群81.1%（103/127例）、有効率の差の90%信頼区間は-13.6～1.6%であり、対照薬に対する非劣性（同等性）は検証できなかった（Δ=10%）。しかし、副次的に実施したPC解析結果では、有効率は、FCV群94.2%（97/103例）、ACV群91.8%（90/98例）、有効率の差の90%信頼区間は-3.4～8.0%と、本剤 1回250 mg 1日3回5日間投与でのACVに対する非劣性（同等性）を示唆する結果が得られた。ITT解析での安全性については、安全率がFCV群80.3%（102/127例）、ACV群86.2%（100/116例）と両群に差はなかった。

第III相オープン試験では、本剤1回250 mg 1日3回5日間投与の有効性及び安全性を第III相比較試

験で対象とされなかった再発型性器ヘルペス、再発型口唇・顔面ヘルペス、殿部ヘルペス、ヘルペス性ひょう疽及びその他の皮膚単純ヘルペスを対象に検討した。その結果、有効率97.8%（88/90例）、安全率92.4%（97/105例）と、有効性及び安全性が確認された。

これら第III相比較試験及び第III相オープン試験の成績から、本剤250 mg 1日3回5日間投与は単純疱疹のいずれの病型に対しても有効であることが示唆され、かつ安全性にも問題のないことが確認された。また、第III相比較試験では、本剤のACVに対する非劣性（同等性）が検証できなかったものの、副次的に実施したPC解析の結果からは、適切な試験計画に基づいた試験を実施することで、本剤1回250 mg 1日3回投与の有効性を示すことが可能であると考えられた。また、単純疱疹の中でも最も重症度が高い病型の一つである初発型性器ヘルペスに対する海外（欧州）の用法・用量は本剤1回250 mg 1日3回5日間投与である。当該病型に対し海外で承認されている用量を用いることで、単純疱疹の全病型に対する有効性が期待できると考え、本剤の至適用法・用量は1回250 mg 1日3回5日間投与と想定した。

以上より、追加第III相比較試験では、至適用法・用量と想定した本剤1回250 mg 1日3回5日間投与の有効性及び安全性を、VACV 1回500 mg 1日2回5日間投与を対照薬として検討した。対象病型は、単純疱疹の中で一般的な口唇・顔面ヘルペス、カポジ水痘様発疹症及び性器ヘルペスとした。その結果、FCV群のVACV群に対する「全ての単純疱疹の病変部位が治癒するまでの日数」のハザード比の点推定値（その両側95%信頼区間）は0.918（0.774～1.088）と、信頼下限が非劣性限界値0.76を上回り、本剤のVACVに対する非劣性が検証された。因果関係を問わない有害事象の発現率は、FCV群22.1%（62/281例）、VACV群15.0%（42/280例）とFCV群でやや高かったが、因果関係を否定できない有害事象の発現率は、FCV群8.9%（25/281例）、VACV群7.5%（21/280例）と両群で大きな違いはなかった。また、重篤及びその他安全性への問題が懸念される有害事象も認められなかったことから、本剤1回250 mg 1日3回5日間投与は、安全性についても問題ない用法・用量と考えられた。

以上の結果から、本剤 1回250 mg 1日3回5日間投与は単純疱疹に対して有効性が期待でき、かつ安全性にも問題のない用法・用量であると考えた。

1.8.4 使用上の注意（案）およびその設定根拠

現在市販されているファムビル®錠250 mgの添付文書を基に、本申請における臨床試験成績及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（厚生省薬務局長通知：平成9年4月25日薬発第607号）を踏まえ、添付文書の改訂案を作成した。

単純疱疹の効能追加に伴う「使用上の注意（案）」の改訂部分については下線部に示した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>［禁忌（次の患者には使用しないこと）］
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td><td>本申請に係わる変更なし。</td></tr>
<tr><td>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
腎機能障害者
腎機能障害のある患者では投与間隔をあけて減量することが望ましい。腎機能に応じた本剤の投与量及び投与間隔の目安は下表のとおりである。〔「慎重投与」、「高齢者への投与」、「過量投与」及び〔薬物動態〕「5. 腎機能障害者における薬物動態」の項参照〕

腎機能に応じた本剤の減量の目安注)
<table>
<tr><th>クレアチニンクリアランス（mL／分）</th><th>単純疱疹の治療</th><th>帯状疱疹の治療</th></tr>
<tr><td>≧60</td><td rowspan="2">1回250 mgを1日3回</td><td>1回500 mgを1日3回</td></tr>
<tr><td>40-59</td><td>1回500 mgを1日2回</td></tr>
<tr><td>20-39</td><td>1回250 mgを1日2回</td><td>1回500 mgを1日1回</td></tr>
<tr><td><20</td><td>1回250 mgを1日1回</td><td>1回250 mgを1日1回</td></tr>
</table>
注）外国人における成績[1)～3)]をもとに設定した。

血液透析患者
血液透析患者には本剤250 mgを透析直後に投与する。なお、次回透析前に追加投与は行わない。</td><td>単純疱疹の効能追加に伴い、記載を整備した。
帯状疱疹承認申請時においては、本剤の日本人と欧米人における体内動態には差がないことより、Company Core Data Sheet（CCDS）の帯状疱疹の用法・用量に対する腎機能に応じた本剤の減量の目安に基づき本邦の目安を設定した。
単純疱疹の用法・用量に対する腎機能に応じた本剤の減量の目安についても、CCDSに基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>［使用上の注意］
1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）
（1）腎機能障害のある患者〔腎クリアランスの低下に伴い、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、投与間隔をあけて減量するなど注意すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「過量投与」及び〔薬物動態〕「5. 腎機能障害者における</td><td>本申請に係わる変更なし。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>薬物動態」の項参照)〕
(2) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</td><td></td></tr>
<tr><td>2. 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。なお、目安として、帯状疱疹の治療においては皮疹出現後5日以内に投与を開始することが望ましい。
(2) 本剤は、原則として単純疱疹の治療においては5日間、また、帯状疱疹の治療においては7日間使用すること。改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、速やかに他の治療に切り替えること。
(3) 本剤は、免疫機能の低下（造血幹細胞移植、臓器移植、HIV感染による）を伴う患者に対する有効性及び安全性は確立していない。</td><td>単純疱疹の効能追加に伴い、記載を整備した。</td></tr>
<tr><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>プロベネシド</td><td>本剤の活性代謝物であるペンシクロビルはプロベネシドと併用した場合、排泄が抑制され、ペンシクロビルの血漿中濃度半減期の延長及び血漿中濃度曲線下面積が増加するおそれがある。</td><td>本剤の活性代謝物であるペンシクロビルは主として腎臓の尿細管分泌により排泄されることから、プロベネシドによりペンシクロビルの排泄が抑制される可能性がある。</td></tr>
</table></td><td>本申請に係わる変更なし。</td></tr>
<tr><td>4. 副作用
単純疱疹を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象例706例中、臨床検査値異常を含む副作用が報告されたのは63例（8.9%）であった。その主なものは、頭痛8例（1.1%）、ALT（GPT）増加7例（1.0%）、傾眠7例（1.0%）、CK（CPK）増加5例（0.7%）、下痢5例（0.7%）等であった。（効能追加時）
帯状疱疹を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象例599例中、臨床検査値異常を含む副作用が報告されたのは74例（12.4%）であった。その主なものは、ALT（GPT）増加17例（2.8%）、AST（GOT）増加12例（2.0%）、CK（CPK）増加9例（1.5%）、頭痛7例（1.2%）等であった。（承認時）</td><td>単純疱疹患者を対象とした国内臨床試験の結果を追加し、それに伴い記載を整備した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
(1) 重大な副作用 1) 精神神経症状（頻度不明注)）：錯乱、幻覚、意識消失などの精神神経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。錯乱は主に高齢者であらわれることが報告されている。 2) 重篤な皮膚障害（頻度不明注)）：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑等の重篤な皮膚反応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。 3) 急性腎不全（頻度不明注)）：急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 横紋筋融解症（頻度不明注)）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症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し、適切な処置を行うこと。 注）自発報告又は外国<u>において</u>発現した副作用であるため、頻度不明とした。	記載を整備した。
(2) 重大な副作用（類薬） 類薬で、以下の副作用が報告されている。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。 1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、血管浮腫等） 2) 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群（DIC）、血小板減少性紫斑病 3) 精神神経症状：意識障害（昏睡）、せん妄、妄想、痙攣、てんかん発作、麻痺<u>、脳症</u>等 4) 呼吸抑制、無呼吸 5) 間質性肺炎 6) 肝炎、肝機能障害、黄疸 7) 急性膵炎	類薬の記載状況を踏まえて記載を整備した。
(3) その他の副作用 次のような症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 <table><tr><td></td><td>0.1～5%未満</td><td><u>0.1%未満</u></td><td>頻度不明注1)</td></tr></table>	帯状疱疹患者を対象とした国内臨床試験結果に、単純疱疹患者を対象とした国内臨床試験結果を追加し、記載を整備した。

使用上の注意（案）				設定根拠
精神神経系	頭痛、傾眠、めまい、せん妄	鎮静、失見当識、意識障害		
腎臓	尿中蛋白陽性、BUN増加、尿中血陽性	尿失禁、血中クレアチニン増加、尿円柱、尿中白血球、尿中赤血球		
血液	白血球数増加、白血球数減少、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、好酸球増加、血小板数増加	血小板減少症、好中球減少、好中球増加、単球増加、リンパ球増加、リンパ球減少、ヘマトクリット増加		
肝臓	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、LDH増加、尿中ウロビリノーゲン増加、γ-GTP増加、ALP増加、	黄疸		
消化器	下痢、悪心、腹部不快感、腹痛、口渇、嘔吐、口唇乾燥	胃炎、白色便、便秘、口内炎、食欲減退		
過敏症[注2)]	発疹	蕁麻疹	そう痒症	
循環器		高血圧、動悸		
その他	CK（CPK）増加、血中カリウム増加、倦怠感、発熱、尿糖陽性	浮腫、総蛋白減少、咳嗽、異常感、筋力低下、CK（CPK）減少、口腔咽頭痛		

注1）自発報告又は外国において発現した副作用であるため、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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5．高齢者への投与 本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下	本申請に係わる変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	
6．妊婦，産婦，授乳婦等への投与 （1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 （2）授乳婦に対しては、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。〕	本申請に係わる変更なし。
7．小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	本申請に係わる変更なし。
8．過量投与 ファムシクロビルの過量投与に関する情報は少ない。過量投与した場合には、適宜、対症療法及び支持療法を行うこと。 腎機能低下の程度に応じ適切な減量を行わなかった腎機能障害患者において、急性腎不全が報告されている。なお、活性代謝物であるペンシクロビル（血漿中では大部分がペンシクロビルとして存在する）は透析可能であり、4時間の血液透析により血漿中濃度は約75%減少する[4)]。	CCDSが改訂されたため、記載を整備した。
9．適用上の注意 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。) 服用時：本剤は主薬の苦味を防ぐため、コーティングを施しているので、錠剤をつぶすことなく服用させること。	本申請に係わる変更なし。
10．その他の注意 （1）ラット及びイヌにそれぞれ10週間、6ヶ月間経口投与した結果、ラットでは500 mg/kg/日以上の投与で、イヌでは150 mg/kg/日以上の投与で、精子濃度の低下、精巣の重量減少・萎縮が認められた[5) 6)]。また、ヒトにおいて行われた、1回250 mg1日2回18週間反復投与試験では、精子に対する影響は認められていない[7)]。 （2）ラット及びマウスに2年間経口投与した結果、600 mg/kg/日投与で雌ラットに乳腺腺がんの出現率の増加がみられた[8) 9)]。 （3）ペンシクロビルは、マウスリンパ腫培養細胞を用いた試験で、1000 μg/mL以上で染色体異常の頻度を有意に増加させ[10)]、ヒトリンパ球を用いた試験では、250 μg/mL以上で染色体異常の頻度を増加させた[11)]。また、マウスの小核試験では、骨髄毒性を示す	本申請に係わる変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
500 mg/kg以上を静脈内投与したときに、小核を有する多染性赤血球の出現率を増加させた[12) 13)]。	

ファムビル®錠250 mg

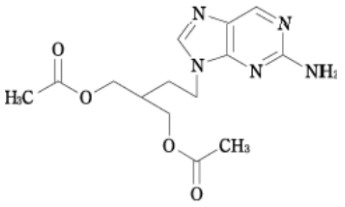
第1部（モジュール1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

旭化成ファーマ株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

化学名・別名[1)]	[2-(acetyloxymethyl)-4-(2-aminopurine-9-yl)-butyl]acetate （別名　ファムシクロビル）及びその製剤
構　造　式[1)]	
効 能 ・ 効 果	帯状疱疹
用 法 ・ 用 量	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。
劇薬等の指定	処方せん医薬品
市販名及び有効成分・分量	原体：ファムシクロビル 製剤：ファムビル®錠250 mg(1錠中ファムシクロビル250 mg 含有)
毒　　性	急性 LD_{50} (mg/kg)　経口　静脈 マウス♂　>5000　739.63 ♀　>5000　728.20 ラット♂　>5000　492 ♀　>5000　1189.06 イ　ヌ♂　>2000*　>480* ♀　>2000*　>480* *：最大耐量 亜急性 動物種／投与期間／投与経路／投与量(mg/kg/日)／無毒性量(mg/kg/日)／主な所見 ラット／28日間／経口／40,400,4000／♂: 40,♀: 400／胸腺縮小，精巣縮小等 イ　ヌ／28日間／経口／25,75,250／♂,♀: 250／なし 慢性 動物種／投与期間／投与経路／投与量(mg/kg/日)／無毒性量(mg/kg/日)／主な所見 ラット／52週間／経口(混餌)／♂: 50,150,300 ♀: 50,175,600／♂:　50 ♀: 600／精子数減少，精巣縮小等 イ　ヌ／52週間／経口／♂: 25,50,150 ♀: 50,150,500／♂:　50 ♀: 150／精子数減少，精巣縮小，嘔吐等

副　作　用	副作用（臨床検査値異常を含む）発現率 74/599= 12.4% 副作用の種類　件数 ALT（GPT）増加　17 AST（GOT）増加　12 CK（CPK）増加　9 頭痛　7 下痢　5 悪心　5 白血球数増加　5 等
会　社	旭化成ファーマ株式会社

1)：日本薬局方に基づき表記を変更した。

（追加）

化学名・別名	
構　造　式	
効能・効果	単純疱疹
用法・用量	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
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒　　性	
副　作　用	単純疱疹を対象とした国内臨床試験結果から追加 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率 63/706=8.9% 副作用の種類　件数 頭痛　8 ALT（GPT）増加　7 傾眠　7 CK（CPK）増加　5 下痢　5 等
会　　社	

ファムビル®錠250 mg

第1部（モジュール1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12　添付資料一覧

旭化成ファーマ株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部　品質に関する文書

3.2　データ又は報告書

該当する資料なし

第4部　非臨床試験報告書

4.2　試験報告書

4.2.1　薬理試験

4.2.1.1　効力を裏付ける試験

該当する資料なし

4.2.2　薬物動態試験

該当する資料なし

4.2.3　毒性試験

該当する資料なし

4.3　参考文献

該当する資料なし

第5部　臨床試験報告書

5.1　目次

5.2　臨床試験一覧表

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.2	－	全臨床試験一覧表	－	－	社内資料	－

5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

該当する資料なし

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

該当する資料なし

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

該当する資料なし

5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書

該当する資料なし

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.5.1-1	新村 眞人	ファムシクロビル後期第II相二重盲検比較試験　-単純ヘルペスウイルス感染症-	1992年9月 ～ 1993年10月	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.1-2	新村 眞人	ファムシクロビルの単純ヘルペスウィルス感染症に対する検討　-アシクロビルを対照とした二重盲検比較試験-	1994年9月 ～ 1996年3月	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.1-3	マルホ株式会社	AK-120の単純疱疹を対象とした第III相臨床試験	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価資料

5.3.5.2　非対照試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.5.2-1	新村 眞人	Famciclovir 前期第II相オープン試験 -単純ヘルペスウイルス感染症-	1991年5月 ～ 1992年3月	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.2-2	新村 眞人	ファムシクロビルの単純ヘルペスウイルス感染症に対する検討　臨床第III相オープン試験	1994年10月 ～ 1996年2月	国内	社内資料	評価資料

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当する資料なし

5.3.5.4　その他の臨床試験報告書

該当する資料なし

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.6-1	旭化成ファーマ株式会社	第5回安全性定期報告書	2009年12月 ～ 2010年12月	国内	社内資料	参考資料
5.3.6-2	[redacted]	Periodic Safety Update Report 4	2007年1月 ～ 2009年12月	海外	社内資料	参考資料
5.3.6-3	[redacted]	PSUR Addemdum report	2010年1月 ～ 2010年11月	海外	社内資料	参考資料
5.3.6-4	[redacted]	Summary bridging report	2004年1月 ～ 2010年11月	海外	社内資料	参考資料

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.7-1	新村 眞人	ファムシクロビル後期第II相二重盲検比較試験 -単純ヘルペスウイルス感染症- 症例一覧表	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7-2	新村 眞人	ファムシクロビルの単純ヘルペスウィルス感染症に対する検討 -アシクロビルを対照とした二重盲検比較試験- 症例一覧表	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7-3	マルホ株式会社	AK-120の単純疱疹を対象とした第III相臨床試験　症例一覧表	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7-4	新村 眞人	Famciclovir 前期第II相オープン試験 -単純ヘルペスウイルス感染症- 症例一覧表	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7-5	新村 眞人	ファムシクロビルの単純ヘルペスウイルス感染症に対する検討 臨床第III相オープン試験 症例一覧表	—	国内	社内資料	評価資料

5.4　参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.4-1	本田まりこ	αヘルペスウイルス感染症の治療と予防　αヘルペスウイルス感染症（皮膚科領域）に対する治療	—	—	日本臨床 2006; 64(3): 306-10	—
5.4-2	本田まりこ	ヘルペスウイルス感染症　各科領域でのヘルペスウイルス感染症　皮膚科領域	—	—	日本臨床 2006; 64(3): 95-8.	—
5.4-3	Spruance SL	The natural history of recurrent herpes simplex labialis: implications for antiviral therapy.	—	—	N Engl J Med. 1977; 297(2): 69-75	—
5.4-4	新村眞人	ヘルペスカラーアトラス　単純ヘルペス	—	—	臨床医薬研究協会; 2002. 5-13	—
5.4-5	本田まりこ	性器ヘルペス	—	—	日本性感染症学会誌 2011; 22(1): 65-9	—
5.4-6	小野公義	皮膚病サーベイランス　17年間の動向－1987年～2003年－	—	—	皮膚病診療 2004; 26(9): 1194-1203	—
5.4-7	岡部信彦	発生動向調査から見た性感染症の最近の動向	—	—	日本性感染症学会誌 2011; 22(1): 126-141	—
5.4-8	木村宏	ヘルペスウイルス感染症　診断・治療・予防　ヘルペスウイルス感染症の診断	—	—	日本臨床 2006; 64(3): 55-58	—
5.4-9	Tyring SK	A randomized, placebo-controlled comparison of oral valacyclovir and acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections.	—	—	Arch Dermatol. 1998; 134(2): 185-91	—
5.4-10	Sacks SL	Clinic-initiated, twice-daily oral famciclovir for treatment of recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, controlled trial.	—	—	Clin Infect Dis. 2005; 41(8): 1097-104	—
5.4-11	Spruance SL	A large-scale, placebo-controlled, dose-ranging trial of peroral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis.	—	—	Arch Intern Med. 1996; 156(15): 1729-35	—