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

1.5 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

略号一覧

略号	省略していない表現
CDC	Centers for Disease Control and Prevention：米国疾病管理予防センター
FCV	Famciclovir：ファムシクロビル
HSV	Herpes simplex virus：単純ヘルペスウイルス
ITT	Intention to treat
mITT	Modified intention to treat
PCV	Penciclovir：ペンシクロビル
QOL	Quality of Life
VACV	Valaciclovir：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

頁

1.5.1 起原又は発見の経緯

ファムビル錠250 mg（以下、本剤）は、ファムシクロビル（以下、FCV）を有効成分とする経口抗ヘルペスウイルス薬である。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（以下、PCV）に代謝されて単純ヘルペスウイルス（以下、HSV）及び水痘・帯状疱疹ウイルス（以下、VZV）の増殖抑制作用（抗ウイルス作用）を示す。

本剤は、1993年12月に英国で帯状疱疹の適応症で初めて承認され、既に約50カ国で帯状疱疹及び単純疱疹の標準治療薬として使用されている。国内では2008年4月に「帯状疱疹」の効能・効果について「1回500 mg 1日3回」の用法・用量、2013年2月に「単純疱疹」の効能・効果について「1回250 mg 1日3回」の用法・用量が承認され、医療現場で広く使用されている。

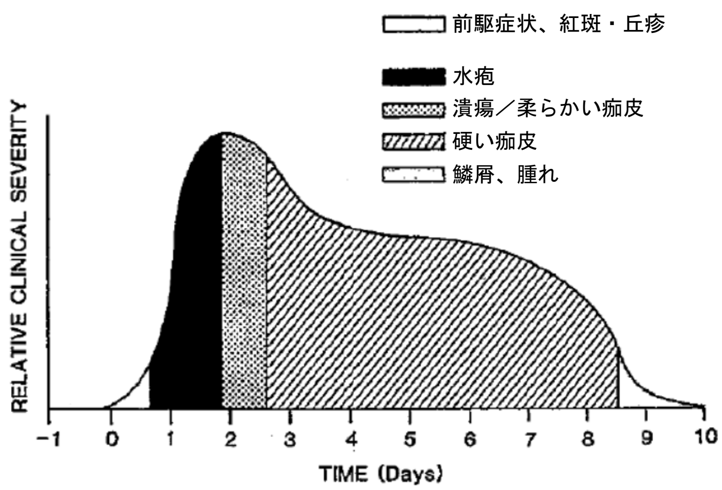
1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 再発型単純疱疹の病態

再発型単純疱疹は、初感染後に神経節に潜伏した単純ヘルペスウイルス1型（HSV-1）又は2型（HSV-2）が、発熱、紫外線、疲労、性交等による刺激や細胞性免疫の低下により再活性化し、皮膚や粘膜の細胞内で増殖することで皮膚や粘膜病変を形成する疾患である[1)]。まず、そう痒、違和感及びヒリヒリ感等の前駆症状が認められ、その後、紅斑、丘疹、水疱、潰瘍へと進行し、痂皮・上皮化して治癒に至る[2)]（図 1.5-1）。通常、これらの症状発現から治癒に至るまでの期間は、再発型口唇ヘルペス及び再発型性器ヘルペスともに1週間前後である[3)4)]。

口唇ヘルペス患者では、局所刺激感や疼痛による肉体的苦痛や皮膚病変による美容面での精神的苦痛を感じていることが確認されている[6)]。また、再発型性器ヘルペス患者では、性活動の制限やパートナーへのHSV感染リスクに対する精神的苦痛を感じている[6)7)]。更に、両病型でも再発回数が増加するほどQuality of life（以下、QOL）が低下する傾向が認められ、年に5回以上再発する患者では、アトピー性皮膚炎や乾癬と同様、QOLは大きく低下している[6)]。

図 1.5-1 再発型単純疱疹患者（口唇ヘルペス）の臨床症状の推移[5)]



1.5.2.2 再発型単純疱疹の治療

1.5.2.2.1 国内の治療法

再発型単純疱疹治療の第一選択は経口抗ヘルペスウイルス薬の投与であり、重症の患者では点滴静注を選択する[3)8)9)]。抗ヘルペスウイルス薬治療は、発病初期に近いほど効果が期待できることから、早期に治療を開始することが推奨されている[10)11)12)]。

軽症又は中等症の患者には、経口抗ヘルペスウイルス薬を5日間投与する（表 1.5-1）。再発型の軽症患者には外用抗ヘルペスウイルス薬が用いられることもあるが、病変局所に作用するのみで局所保護程度の効果しかないと言われている[3)]。また、概ね年6回以上の頻度で再発する免疫機能が正常な性器ヘルペス患者には、バラシクロビル塩酸塩（以下、VACV）錠500 mgを1日1回毎日服用する再発抑制療法も用いられる[3)8)9)13)]。

表 1.5-1 国内における単純疱疹に対する経口抗ヘルペスウイルス薬の用法・用量[10)11)12)]

薬剤	用法・用量
ファムシクロビル錠	250 mg 1 日 3 回 5 日間
アシクロビル錠	200 mg 1 日 5 回 5 日間
バラシクロビル塩酸塩錠	500 mg 1 日 2 回 5 日間（初発型性器ヘルペスは 10 日間まで） 500 mg 1 日 1 回（再発抑制療法）

1.5.2.2.2 外国の治療法

外国では、病型ごとに治療法が推奨されており、再発型口唇ヘルペス及び再発型性器ヘルペスに対する治療の第一選択は、国内治療と同様、経口抗ヘルペスウイルス薬の投与である。また、どちらの病型も下記のとおり早期短期治療が推奨されている。

1) 再発型口唇ヘルペス

再発型口唇ヘルペスの治療法に関するガイドラインは存在しないが、Harrison's Principles of Internal Medicine 19th ed[14)]では、前駆症状が発現した時点でFCV1500 mgを単回又は750 mgを1日2回1日間、VACV2000 mgを単回又は2000 mgを1日2回1日間投与することを推奨している。

2) 再発型性器ヘルペス

再発型性器ヘルペスに対しては、世界保健機関（以下、WHO）[15)]、米国疾病管理予防センター（以下、CDC）[16)]及び欧州[17)]で治療ガイドラインが示されている。ガイドライン並びに米国及び英国の承認用法・用量では、再発型性器ヘルペスの皮膚病変が出現後ただちに治療を開始するだけでなく、前駆症状が発現している期間から治療を開始すること（早期短期治療）を推奨している。また、再発頻度の高い患者には、再発抑制療法も用いられている[15)16)17)]。

1.5.2.3 再発型単純疱疹の治療の問題点

医師による国内の再発型単純疱疹の治療実態に関するアンケート調査の結果[18)]、約80%の患者は治療に対して満足しているものの、「自分で早く治療を始めたい」、「薬の服用（使用）日数が長い」等、改善してほしい点を挙げている。その中でも、「自分で早く治療を始めたい」が最も多く約40%を占めていた。また、再発時の受診目的が、「少しでも早く症状をなくしたい」と回答した

患者は90%以上であったが、前駆症状を自覚してから24時間以内に受診した患者は約40%に留まり、多くの患者は早期に治療を開始できない状況であった。

1.5.2.4 本剤の開発の意義

再発型単純疱疹では、皮膚症状が発現する前に、そう痒、違和感及びヒリヒリ感等の前駆症状が発現する[2)]。この前駆症状が発現している期間に抗ヘルペスウイルス薬を服用できれば、初期段階のHSV増殖を抑制し、皮疹の進行抑制、治癒までの日数の短縮が期待される[3)14)]。WHO及びCDCのガイドラインでは、再発型性器ヘルペスの皮膚症状が出現後24時間（1日）以内の治療開始に加え、前駆症状が発現している期間中に治療を開始すること（早期短期治療法）を推奨している。また、米国等では早期短期治療が再発型単純疱疹の標準的な治療に位置付けられている。一方、国内では早期短期治療は未承認である。

国内の再発型単純疱疹患者に対するアンケート調査では、多くの患者は再発時の前駆症状を自覚していると回答しており、医師アンケートでも同様に、医師は多くの患者が再発時の前駆症状を正確に認識していると判断している[6)]。このことから、国内でも早期短期治療の対象となる患者は多く、早期短期治療は、再発型単純疱疹の新たな治療選択肢になり得ると考えられる。前駆症状を自覚できる患者に対しては、あらかじめ経口抗ヘルペスウイルス薬を処方し、医療機関の受診前に服用を開始することで発症早期の治療が可能となり、服薬日数の短縮、利便性の向上が期待できると考える。

以上より、海外で再発型単純疱疹の標準的な治療に位置付けられている早期短期治療について、本剤の用法・用量に追加するため、その開発に着手した。

1.5.3 開発計画

開発の経緯図は図 1.5-2のとおりである。

図 1.5-2 開発の経緯図

項目＼年		2016	2017
臨床試験	第III相試験（実施：マルホ株式会社）	3 ―――――	――――― 7

1.5.3.1 非臨床試験

本剤の初回承認申請時に非臨床試験成績は提出済みである。単純疱疹の用法・用量追加申請にあたり、新たな非臨床試験は実施していない。

1.5.3.2 臨床試験

国内で実施した健康成人を対象とした単回投与試験（FAM810A 2103、以下2103試験）及び反復投与試験（FAM810A 2101、以下2101試験）、外国で実施された健康成人を対象とした単回投与試験（FAM810A 2106、以下2106試験）、再発型口唇ヘルペス患者を対象とした臨床試験（FAM810A 2403、以下2403試験）及び再発型性器ヘルペス患者を対象とした臨床試験（FAM810A 2402、以下2402試験）を参考に国内開発計画を立案した。[redacted]相談（オーファン以外）（[redacted]）を踏まえ、再発型単純疱疹患者に対する本剤の早期短期治療に関する有効性及び安全性

を評価する目的で第III相試験（M521101-02試験）を実施した。その結果、主要評価項目である「単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間」について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証され、安全性にも問題なかったことから、本剤の用法・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をすることとした。

1.5.3.3 特徴及び有用性

(1) 再発型単純疱疹に対する有効性

国内で実施した第III相試験（M521101-02試験）で、mITT（ITTからAborted lesion症例（治験期間を通してすべての病変部位が紅斑・丘疹より進行しなかったと医師が判断した被験者）を除いた集団）を対象に、「単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間」を主要評価項目とした。単純疱疹のすべての病変が治癒するまでの時間の中央値は、本剤1000 mg b.i.d.群では4.7日、プラセボ群が5.7日であり、中央値の群間差は-1.05日であった。プラセボ群に対する本剤群のハザード比は1.33であり、プラセボ群に対する優越性が検証された（P = 0.008）。

(2) 治療機会の提供

再発型単純疱疹患者に対する調査[6)]では、前駆症状を自覚できる患者のうち、自覚してから24時間以内に受診した患者は約40%に留まり、多くの患者は早期に治療を開始することができていない。

80%以上の再発型単純疱疹患者は、再発時の前駆症状を自覚していることから、これら患者に対しては、あらかじめ本剤の1日治療分を処方することで、患者自身で前駆症状の発現後速やかに治療を開始することができる。そのため、発症後すぐに治療が開始できず、治療の機会を逸していた患者に対しても治療機会を提供することができると考える。

(3) 利便性の向上

従来の本剤の治療法では1日3回、5日間の服用が必要である。一方、早期短期治療は、1回1000 mgを1日2回服用するのみで、治癒までの期間を短縮できることから、利便性の向上に貢献できると考える。

1.5.4 参考文献

1) 本田まりこ. αヘルペスウイルス-単純ヘルペスウイルス(HSV)と水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV) 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. 日臨 2006; 64: 306-310.
2) 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: 69-75.
3) 性器ヘルペス. 清田浩, 石地尚興, 岸本寿男, 佐藤武幸, 立川夏夫, 中川尚他. 性感染症診断・治療ガイドライン2016. 日性感染症会誌 2016; 27: 64-68.
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) Spruance SL. The natural history of recurrent oral-facial herpes simplex virus infection. Semin Dermatol 1992; 11: 200-206.
6) 川島眞. 再発型単純疱疹患者の患者背景およびQOLに関するアンケート調査. 臨医薬 2013;

29: 137-149.
7) 鈴木和重，鈴木祐子，柴田宏江，佐藤由紀，近藤雅彦，新村眞人．性器ヘルペス患者の実態および考え方と行動について インターネットを通じた患者調査結果．臨医薬 2006; 22: 457-469.
8) 渡辺大輔．単純疱疹．渡辺晋一，古川福美，編集．皮膚疾患最新の治療 2017-2018．東京：南江堂; 2017: 175-176.
9) 渡辺大輔．単純疱疹．福井次矢，高木誠，小室一成，総編集．今日の治療指針2017年版．東京：医学書院; 2017: 1207-1208.
10) ファムビル®錠250 mg 添付文書．第9版．旭化成ファーマ株式会社. 2016
11) バルトレックス®錠500 添付文書．第13版．グラクソ・スミスクライン株式会社. 2014
12) ゾビラックス®錠200 添付文書．第14版．グラクソ・スミスクライン株式会社. 2015
13) 白木公康，大黒徹．性器ヘルペス再発抑制療法(suppressive therapy). Derma 2008; 147: 23-29.
14) Corey L. Herpes Simplex Virus Infection. Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo, ed. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. Vol 2. United States of America: McGraw-Hill Education; 2015: 1175-1183.
15) WHO guidelines for the treatment of genital herpes simplex virus. World Health Organization. 2016.
16) Genital HSV Infections. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 2015; 64: 27-32.
17) Patel R, Alderson S, Geretti A, Nilsen A, Foley E, Lautenschlager S, et al; IUSTI/WHO Europe. European guideline for the management of genital herpes, 2010. Int J STD AIDS 2011; 22: 1-10.
18) 川島眞．本邦の再発型単純疱疹の治療実態に関するアンケート調査．臨医薬 2013; 29: 151-160.
19) Recurrent Herpes Labialis: Developing Drugs for Treatment and Prevention Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2017.

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

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、1993年12月に英国で帯状疱疹の適応症で初めて承認され、既に48カ国で帯状疱疹及び単純疱疹の標準治療薬として使用されている。海外における承認状況を表 1.6-1に示す。これらの海外承認国中、カンボジア、南アフリカを除く46カ国で単純疱疹（再発型口唇ヘルペス、再発型性器ヘルペス）につき、初期症状の徴候（前駆症状）に基づいて患者判断で本剤を服用する用法・用量が承認されている。

表 1.6-1 海外における承認状況

国名	初回承認年月	国名	初回承認年月
Armenia	2011年3月	Korea	1997年4月
Australia	1995年4月	Kuwait	1995年10月
Austria	1995年3月	Malta	1994年1月
Azerbaijan	2011年12月	Moldova	2009年10月
Bahrain	1996年6月	Myanmar	2015年2月
Bangladesh	2005年7月	Namibia	2004年8月
Botswana	2010年12月	New Zealand	1994年11月
Cambodia	2015年5月	Oman	1997年9月
Canada	1995年7月	Pakistan	1996年5月
Cyprus	1995年12月	Qatar	1996年4月
Denmark	1994年5月	Russia	1994年5月
Finland	1995年2月	Saudi Arabia	1996年3月
France	1996年7月	South Africa	1995年8月
Georgia	2010年3月	Spain	1994年12月
Germany	1994年11月	Sweden	1994年9月
Greece	1996年8月	Switzerland	1995年12月
Hong Kong	1995年7月	Taiwan	1998年5月
Hungary	1996年7月	Thailand	1995年10月
Iceland	1995年10月	Turkey	1997年11月
Ireland	1995年6月	Ukraine	2003年9月
Italy	1995年6月	United Arab Emirates	1995年4月
Jordan	1996年3月	United Kingdom	1993年12月
Kazakhstan	2010年6月	United States	1994年6月
Kenya	1994年11月	Uzbekistan	2011年2月

（2018年12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。

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, for oral use
Initial U.S. Approval: 1994

----------------------------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)

Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Adult Patients (1.2)

- Treatment of recurrent episodes of orolabial or genital herpes

Limitation of Use

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

- Patients less than 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 1 indication by greater than 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: 9/2016

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.

Limitation of Use

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

- Patients less than 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 3 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 greater than 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 Greater Than or Equal to 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

Immune system disorders: Anaphylactic shock, anaphylactic reaction

Nervous system disorders: Dizziness, somnolence, seizure

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, angioedema (e.g., face, eyelid, periorbital, and pharyngeal edema), hypersensitivity vasculitis

Cardiac disorders: Palpitations

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 coadministered 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 pretreatment 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 of FAMVIR has not been established in pediatric patients. The pharmacokinetic profile and safety of famciclovir (experimental granules mixed with OraSweet® or tablets) were studied in 3 open-label studies.

Study 1 was a single-dose pharmacokinetic and safety study in infants 1 month to less than 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 less than 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 7 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 7 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 1 to less than 12 years of age 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 less than 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 1 to less than 12 years of age 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. Moreover, no efficacy data have been obtained in children 1 to less than 12 years of age with recurrent herpes labialis.

Study 3 was an open-label, single-arm study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and antiviral activity of a single 1500 mg dose (three 500 mg tablets) of famciclovir in children 12 to less than 18 years of age with recurrent herpes labialis. A total of 53 subjects were enrolled in the study; 10 subjects in the pharmacokinetic part of the study and 43 subjects in the non-pharmacokinetic part of the study. All enrolled subjects weighed greater than or equal to 40 kg. The 43 subjects enrolled in the non-pharmacokinetic part of the study had active recurrent herpes labialis and received a single 1500 mg dose of famciclovir within 24 hours after the onset of symptoms (median time to treatment initiation was 21 hours). The safety profile of famciclovir observed in this study was similar to that seen in adults. The median time to healing of patients with non-aborted lesions was 5.9 days.

In a phase 3 trial in adults in which patients received a single 1500 mg dose of famciclovir or placebo, the median time to healing among patients with non-aborted lesions was 4.4 days in the famciclovir 1500 mg single-dose group and 6.2 days in the placebo group. Of note, in the adult study treatment was initiated by patients within 1 hour after the onset of symptoms [see *Clinical Studies (14.1)*]. Based on the efficacy results in Study 3, famciclovir is not recommended in children 12 to less than 18 years of age with recurrent herpes labialis.

8.5 Geriatric Use

Of 816 patients with herpes zoster in clinical studies who were treated with FAMVIR, 248 (30.4%) were greater than or equal to 65 years of age and 103 (13%) were greater than or equal to 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 greater than 65 years of age and 7 (1.1%) were greater than 75 years of age. Clinical studies of FAMVIR in patients with recurrent genital herpes did not include sufficient numbers of subjects aged 65 years 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

Mild or moderate hepatic impairment (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 mild or moderate hepatic impairment. The pharmacokinetics of penciclovir has 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 a lower penciclovir plasma concentrations, and thus possibly a decrease of efficacy of famciclovir [see *Clinical Pharmacology (12)*].

8.8 Black and African American Patients

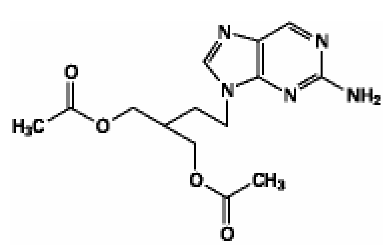
In a randomized, double-blind, placebo-controlled trial conducted in 304 immunocompetent black and African American adults with recurrent genital herpes there was no difference in median time to healing between patients receiving FAMVIR or placebo. In general, the adverse reaction profile was similar 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 (greater than 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 *Microbiology (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 *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 7 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 2 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 less than 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%, less than 0.5% and less than 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 3 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 3 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.

<u>Special populations:</u>

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 to 79 years) as compared with younger subjects. Some of this difference may be due to differences in renal function between the 2 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: Mild or moderate hepatic impairment 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 mild or moderate hepatic impairment. The effect of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of penciclovir has not been evaluated.

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 2 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 Microbiology

<u>Mechanism of action:</u> 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 greater than 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.

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 vs. 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) vs. 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 one-fifth 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 1 of 3 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°C-30°C (59°F-86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the 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.

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.

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 1-year duration.

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.

T2016-77
September 2016

PATIENT INFORMATION

FAMVIR® (Fam'-veer)

(famciclovir)

Tablets

Read this Patient Information before you start taking FAMVIR and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your healthcare provider about your medical condition or treatment.

What is FAMVIR?

FAMVIR is a prescription antiviral medicine used to:

- treat outbreaks of cold sores (fever blisters) in healthy adults
- treat outbreaks of genital herpes in healthy adults
- decrease the number of outbreaks of genital herpes in healthy adults
- treat outbreaks of herpes simplex lesions in or around the mouth, genitals, and anal area in people infected with HIV
- treat shingles (herpes zoster) in adults with normal immune system

It is not known if FAMVIR is safe and effective in children younger than 18 years of age.

FAMVIR is not a cure for herpes. It is not known if FAMVIR can stop the spread of herpes to others. If you are sexually active, you can pass herpes to your partner even if you are taking FAMVIR. Herpes can be transmitted even if you do not have active symptoms. You should continue to practice safer sex to lower the chances of spreading genital herpes to others. Do not have sexual contact with your partner during an outbreak of genital herpes or if you have any symptoms of genital herpes. Use a condom made of latex or polyurethane when you have a sexual contact. Ask your healthcare provider for more information about safer sex practices.

Who should not take FAMVIR?

Do not take FAMVIR if you are allergic to any of its ingredients or to Denavir® (penciclovir cream). See the end of this Patient Information leaflet for a complete list of ingredients in FAMVIR.

What should I tell my healthcare provider before taking FAMVIR?

Before you start taking FAMVIR, tell your healthcare provider if you:

- have kidney or liver problems
- have a rare genetic problem with galactose intolerance, a severe lactase deficiency or you do not absorb glucose-galactose (malabsorption)
- are pregnant or planning to become pregnant. It is not known if FAMVIR will harm your unborn baby
- Pregnancy Exposure Reporting: Novartis Pharmaceuticals Corporation collects pregnancy reports which are reported on a voluntary basis. In case of pregnancy, talk to your healthcare provider about reporting your pregnancy.
- are breastfeeding or plan to breastfeed

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and nonprescription medicines, vitamins, and herbal supplements. Especially tell your healthcare provider if you take:

- any other medicines and products you use to treat herpes outbreaks
- probenecid (Probalan)

Know the medicines you take. Keep a list of them with you to show to your healthcare provider and pharmacist every time you get a new medicine.

How should I take FAMVIR?

- Take FAMVIR exactly as prescribed.
- Your healthcare provider will tell you how many FAMVIR to take and when to take them. Your dose of FAMVIR and how often you take it may be different depending on your condition.
- FAMVIR can be taken with or without food.
- It is important for you to finish all of the medicine as prescribed, even if you begin to feel better.
- Your symptoms may continue even after you finish all of your FAMVIR. This does not mean that you need more medicine, since you have already finished a full course of FAMVIR and it will continue to work in your body. Talk to your healthcare provider if you have any questions about your condition and your treatment.

What are the possible side effects of FAMVIR?

The most common side effects of FAMVIR include:

- headache
- nausea

Talk to your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of FAMVIR. Ask your healthcare provider or pharmacist for more information.

Call your healthcare provider for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store FAMVIR?

- Store FAMVIR at room temperature between 59°F and 86°F (15°C to 30°C).

Keep FAMVIR and all medicines out of reach from children.

General information about FAMVIR

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in Patient Information leaflets. Do not use FAMVIR for a condition for which it was not prescribed. Do not give FAMVIR to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

This leaflet summarizes the most important information about FAMVIR. If you would like more information, talk with your healthcare provider. Your healthcare provider or pharmacist can give you information about FAMVIR that is written for health professionals. For more information, go to www.FAMVIR.com or call 1-888-669-6682.

What are the ingredients in FAMVIR?

Active ingredient: famciclovir

Inactive ingredients: hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, lactose, magnesium stearate, polyethylene glycols, sodium starch glycolate, and titanium dioxide

Distributed by:
Novartis Pharmaceuticals Corporation
East Hanover, New Jersey 07936

T2016-77/T2016-78
September 2016/September 2016

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、経口
米国における初回承認：1994年

-----------------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

ヒト免疫不全ウイルス（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
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：2016年9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

<u>急性腎不全：</u>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。

<u>免疫能の正常な患者：</u>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								
	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‡	
事象	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

<u>HIV感染患者：</u>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
*免疫系障害：*アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応
*神経系障害：*浮動性めまい、傾眠、痙攣
*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、血管性浮腫（例：顔面、眼瞼、眼窩周囲および、咽頭浮腫）、過敏性血管炎

*心臓障害：*動悸

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の有効性は確立されていない。ファムシクロビル（OraSweet®と配合された顆粒製剤開発品または錠剤）の薬物動態プロファイル及び安全性が、3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1歳～12歳未満の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、1歳～12歳未満の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。さらに、1歳～12歳未満の再発口唇ヘルペスに対する有効性データは得られていない。

試験3は、再発口唇ヘルペスを有する12歳～18歳未満の小児における、1500mg（500mg錠を3錠）を単回投与したときの薬物動態、安全性、抗ウイルス活性を評価した非盲検、非対照試験である。合計53人の患者が本試験で登録され、薬物動態パートに10人、非薬物動態パートに43人であった。登録されたすべての患者は体重40kg以上だった。本試験の非薬物動態パートに登録された43人の患者は、活動性再発口唇ヘルペスを有し、症状発現後、24時間以内にファムシクロビル1500mgを単回投与した（治療開始までの時間の中央値は、21時間であった）。本試験で観察されたファムシクロビルの安全性プロファイルは、成人と類似していた。Aborted lesion症例を除いた患者における治癒までの日数の中央値は、5.9日であった。
ファムシクロビル1500mgまたはプラセボを単回投与した成人における第3相試験では、Aborted lesion症例を除いた患者における治癒までの日数の中央値は、ファムシクロビル1500mg単回投与群で4.4日、プラセボ群で6.2日であった。なお、成人における試験では、症状発現後、1時間以内に患者によって治療が開始された［臨床試験(14.1)を参照］。試験3の有効性の結果を踏まえると、ファムシクロビルは再発口唇ヘルペスを有する12歳～18歳未満の小児に対しては推奨されない。

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

軽度から中等度の肝疾患（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時間延長した軽度から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。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。このような患者ではファムシクロビルから活性代謝物であるペンシクロビルへの変換が障害され、ペンシクロビルの血漿中濃度が低下し、ファムシクロビルの有効性が低下するかもしれない。〔*臨床薬理（12）参照）*］。

8.8　黒人及びアフリカ系米国人の患者

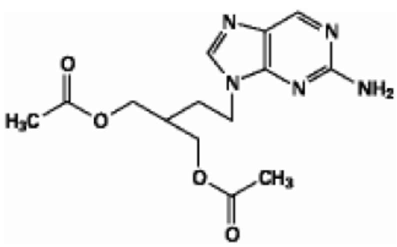
再発型性器ヘルペスを有する免疫能の正常な黒人及びアフリカ系米国人の成人304例を対象に実施された無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、ファムビル群とプラセボ群の間で治癒までの期間の中央値に差は認められなかった。副作用プロファイルは概して成人患者を対象とした他のファムビルの臨床試験でみられたものと類似していた［*副作用（6.1項）*を参照］。その他の適応症で黒人及びアフリカ系米国人の患者に用いた場合に対するこの試験結果の意義は明らかではない［*臨床試験（14.2項）*を参照］。

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［微生物学 *（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］。

<u>成人における薬物動態：</u>

*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。

<u>特殊な集団：</u>

*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：*軽度から中等度の肝疾患は、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］。軽度から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。重度の肝機能障害患者に対

するペンシクロビルの薬物動態学的な影響は評価していない。

*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　微生物学

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6.7～71 μM、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。

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。

T2016-77

September 2016

患者向け情報
ファムビル®（ファムシクロビル）錠

ファムビルの服用を開始する前に、また、再処方を受けるごとに、患者向け情報をお読みください。新しい情報が追加されている場合があります。この情報は、あなたの担当医師等と病状や治療について話し合うことの代わりとなるものではありません。

ファムビルとは？
ファムビルは、処方用の抗ウイルス薬であり、以下の目的で使用します。
- 健康な成人にあらわれた口唇ヘルペス（熱性疱疹）の治療
- 健康な成人にあらわれた性器ヘルペスの治療
- 健康な成人にあらわれる性器ヘルペスの発症回数の低減
- HIV感染者の口、性器、肛門又はその周囲にあらわれた単純ヘルペスの病変の治療
- 免疫系の正常な成人における帯状疱疹の治療

18歳未満の小児に対してファムビルが安全かつ効果的であるかどうかは分かっていません。

ファムビルはヘルペスに対する根治治療ではありません。ファムビルが他人へのヘルペスの拡散を止められるかどうかは分かっていません。現在性的関係を持っている方の場合、ファムビルを服用していてもパートナーにヘルペスを移してしまう可能性があります。明確な症状がなくても、ヘルペスは伝播する場合があります。別の人に性器ヘルペスが広がる可能性を低くするためには、より安全な性行為を続ける必要があります。性器ヘルペスがあらわれているとき、又は性器ヘルペスの何らかの症状があるときには、パートナーとの性的接触をしないでください。性的接触をする際にはラテックス製又はポリウレタン製のコンドームを使用してください。より安全な性行為についてはあなたの担当医師等にお尋ねください。

ファムビルを服用してはいけない人はどのような人でしょうか？
ファムビルのいずれかの成分又はDenavir®（ペンシクロビルクリーム）に対するアレルギーのある方は、ファムビルを服用しないでください。ファムビルのすべての成分の一覧は、この患者向け情報の冊子の最後をご覧ください。

ファムビルを服用する前に担当医師等に伝えるべきことは何でしょうか？

次のような場合には、ファムビルの服用を開始する前にあなたの担当医師等にお伝えください。

- 腎臓又は肝臓に問題がある場合
- ガラクトース不耐症、重度のラクターゼ欠乏症を有しているか、又はグルコース・ガラクトースを吸収できない（吸収不良）といった、まれな遺伝性疾患がある場合
- 妊娠しているか又は妊娠を計画している場合。生まれてくる赤ん坊に対してファムビルが有害であるかどうかは分かっていません。
- 妊娠中の曝露に関する報告：Novartis Pharmaceuticals社では、妊娠に関する自発報告を収集しています。妊娠した場合には、当該報告についてあなたの担当医師等にご相談ください。
- 授乳中又は授乳を予定している場合

処方箋薬、非処方箋薬、ビタミン剤、ハーブサプリメントを含めた、服用しているすべてのお薬について、あなたの担当医師等にお伝えください。特に、次のようなものを服用している場合には、担当医師等にお伝えください。

- ヘルペスを治療するために使用している他のお薬や製品
- プロベネシド（Probalan）

あなたが服用しているお薬を知りましょう。服用しているお薬の一覧を作っておき、新しいお薬をもらうときにはいつもそれを担当医師等と薬剤師にお見せください。

ファムビルはどのように服用するのでしょうか？

- ファムビルは、処方されたとおりに服用してください。
- ファムビルをいつ、どれだけ服用するのかは、あなたの担当医師等が教えてくれます。ファムビルの服用量や服用頻度は、あなたの病状に応じて変わってくる場合があります。
- ファムビルは食事摂取の有無にかかわらず服用できます。
- 具合が良くなった場合でも、すべてのお薬を処方されたとおりに服用し終わることが大切です。
- ファムビルをすべて服用し終わった後でも症状が続く場合がありますが、これは、もっとあなたにお薬が必要だということではありません。ファムビルの服用コースは既に完了しており、それはあなたの体内で作用し続けるからです。ご自身の病状や治療についての疑問点がありましたら、あなたの担当医師等にご相談ください。

ファムビルによって起こりうる副作用は何でしょうか？

ファムビルの副作用で最も多いものには、次のようなものがあります。

- 頭痛

● 悪心

気になる副作用又は治らない副作用があるときは、あなたの担当医師等にご相談ください。

ファムビルによって起こりうる副作用はこれがすべてではありません。詳しくはあなたの担当医師等又は薬剤師にお尋ねください。

副作用に関する医学的アドバイスについては、あなたの担当医師等にお電話ください。FDA（電話：1-800-FDA-1088）に副作用を報告することもできます。

ファムビルはどのように保管すればよいでしょうか？

● ファムビルは59～86°F（15～30℃）の室温で保管してください。

ファムビル及びすべてのお薬は子供の手の届かない場所に保管してください。

ファムビルに関する一般的な情報

お薬は患者向け情報の冊子に記載されている以外の目的で処方されることがあります。処方の対象となった病状以外の病状に対してファムビルを使用しないでください。他人にあなたと同じ症状があっても、その人にあなたのファムビルを服用させないでください。その人には有害となる可能性もあります。

この冊子にはファムビルに関する一番重要な情報がまとめられています。より詳しく知りたい場合は、あなたの担当医師等にお伝えください。あなたの担当医師等や薬剤師は、医療専門科向けに書かれたファムビルに関する情報をあなたに伝えることができるかもしれません。詳しくは、www.FAMVIR.comを見るか、又は1-888-669-6682までお電話ください。

ファムビルの成分は何でしょうか？

有効成分：ファムシクロビル

添加剤：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

販売者：

Novartis Pharmaceuticals Corporation

East Hanover, New Jersey 07936

T2016-77/T2016-78

September 2016/September 2016

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 film-coated tablet contains 125 mg of famciclovir.

Excipient with known effects: Each film-coated tablet contains 26.85 mg of lactose, anhydrous.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet

White, round film-coated tablet, biconvex, bevelled edges, debossed with “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 and ophthalmic 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 or ophthalmic 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 (≥ 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 listed in section 6.1.
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 Fertility, pregnancy and lactation

Women of child-bearing potential
There are no data supporting any special recommendations in women of child-bearing potential.
Patients with genital herpes should be advised to avoid intercourse when symptoms are present even if treatment has been initiated. It is recommended that patients use safer sex practice (see section 4.4).

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.

Breast-feeding
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 from clinical trials and post-marketing spontaneous reports

Blood and lymphatic system disorders	
Rare:	Thrombocytopenia.
Psychiatric disorders	
Uncommon:	Confusional state (predominantly in the elderly).
Rare:	Hallucinations.
Nervous system disorders	
Very common:	Headache.
Common:	Dizziness.
Uncommon:	Somnolence (predominantly in the elderly).
Not known:	Seizure*.
Cardiac disorders	
Rare:	Palpitations.
Gastrointestinal disorders	
Common:	Nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhoea.
Hepatobiliary disorders	
Common:	Abnormal liver function tests.
Rare:	Cholestatic jaundice.
Immune system disorders	
Not known:	Anaphylactic shock*, anaphylactic reaction*.
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), Hypersensitivity vasculitis*.

*Adverse drug reactions reported from post-marketing experience with Famvir via spontaneous case reports and literature cases which have not been reported in clinical trials. Because these adverse drug reactions have been reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency. Frequency is therefore listed as “not known”.

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.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

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: J05AB09

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 (VZV), 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 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. 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. 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, penciclovir resistance is associated with mutations principally in the thymidine kinase (TK) gene resulting in deficiency or altered substrate specificity of this enzyme, and to a much lesser extent in the DNA polymerase gene. Most aciclovir-resistant HSV and VZV clinical isolates are also resistant to penciclovir, but cross-resistance is not universal.

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.

<u>Characteristics in special populations</u>
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 (≥ 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 older 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 mutations/chromosomal aberrations in human lymphocytes and in the L5178Y mouse lymphoma assay at concentrations at least 25-fold to 100-fold, respectively higher than the maximum concentration reached in human plasma after a single oral famciclovir dose of 1500 mg. Penciclovir was negative in the bacterial Ames test and there was no evidence of increased DNA repair *in vitro*.

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 corresponding to ≥ 810 times the maximum human dose based on body surface area conversion).

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 treated at doses up to 240 mg/kg/day (corresponding to a 38.4 mg/kg human equivalent dose or 1.3-fold of the highest recommended total daily dose of 1500 mg famciclovir or a patient of 50 kg body weight) or in mice of either sex at doses up to 600 mg/kg/day (corresponding to a 48 mg/kg human equivalent dose or 1.6-fold of the highest recommended total daily dose).

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 after 10 weeks of dosing at 500 mg/kg/day (corresponding to a 80 mg/kg human equivalent dose or 2.7-fold of the highest recommended total daily dose). Furthermore, testicular toxicity was 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 at doses up to 1000 mg/kg/day (corresponding to a 160 mg/kg human equivalent dose or 5.3-fold of the highest recommended total daily dose).

Embryofetal development studies showed no evidence of adverse effects at oral doses of famciclovir and intravenous doses of penciclovir corresponding to 0.7- to 5.3- fold of the highest recommended total daily dose of famciclovir.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core: Lactose, anhydrous
Sodium starch glycolate (Type A)
Hydroxypropyl cellulose
Magnesium stearate

Tablet coat: Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 4000
Macrogol 6000

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25ºC. Store in the original package in order to protect from moisture.

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

08 June 2017

LEGAL CATEGORY

POM

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

それぞれフィルムコート1錠中にファムシクロビル125 mgを含有する。
既知の賦形剤：それぞれのフィルムコート錠は26.85 mgの無水乳糖を含有する。
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

一方の面に「FV」、反対の面に「125」と外周に沿って刻印された、両凸型白色円形のフィルムコート錠剤

4.　臨床上の特徴

4.1　効能・効果

<u>水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV）感染症－帯状疱疹</u>
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）

<u>単純ヘルペスウイルス（HSV）感染症－性器ヘルペス</u>
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

<u>免疫能の正常な成人における帯状疱疹と眼部帯状疱疹</u>
500 mg 1 日 3 回 7 日間

帯状疱疹もしくは眼部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。

<u>免疫不全状態の成人における帯状疱疹</u>
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。

<u>免疫能の正常な成人における性器ヘルペス</u>

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。

<u>免疫不全状態の成人における再発型性器ヘルペス</u>
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。

<u>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</u>
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。

<u>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</u>
500 mg 1 日 2 回。

<u>腎機能障害患者</u>
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は 6.1 項に記載している。
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　生殖能、妊婦及び授乳婦

妊娠の可能性がある女性
妊娠の可能性がある女性に関する特別なデータはない。
性器ヘルペス患者で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。患者がより安全な性行為を行うことが推奨される（4.4 項を参照）。

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　　臨床試験及び市販後調査の副作用

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）
不明	痙攣*
心機能障害	
まれ	動悸
胃腸障害	
高頻度:	悪心、嘔吐、腹痛、下痢
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
免疫機能障害	
不明	アナフィラキシーショック*、アナフィラキシー反応*
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）、過敏性血管炎*

*市販後のファンビル使用における自発（症例）報告及び臨床試験で報告されなかった文献により報告された副作用。これらの副作用は、不明確な患者数から自発的に報告されたので、確実に頻度を推定することができない。よって、頻度は「不明」として記載した。
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。

<u>疑わしい副作用の報告</u>
医薬品の承認後、疑わしい副作用を報告することは重要である。その場合、医薬品のベネフィット／リスクのバランスの継続的なモニタリングを行う。ヘルスケア専門家は、イエローカード制度を通して疑わしい副作用でも報告するよう求められる：www.mhra.gov.uk/yellowcard.

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

<u>*作用機序*</u>

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（VZV）、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。ペンシクロビル三リン酸は、HSV-1 では 10 時間、HSV-2 では 20 時間、VZV が感染した細胞では 7 時間の細胞内半減期がある。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、ペンシクロビルの耐性は、主にチミジンキナーゼ（TK）酵素の変異又は酵素の基質特異性の変化に関係している。また、より少ない程度ではあるが DNA ポリメラーゼ遺伝子でも関係している。大半のアシクロビル耐性 HSV と VZV 臨床分離株はペンシクロビルにも耐性を示すが、交叉耐性は一般的ではない。

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、突然変異／染色体損傷を引き起こすことが示されている。ヒトのリンパ球及び L5178Y マウス・リンパ腫におけるアッセイでは、それぞれ 1500mg のファムシクロビルの単回経口投与後のヒトの血漿中最大濃度よりも少なくとも 25 倍～100 倍は高かった。ペンシクロビルは細菌のエームス試験系において陰性で、*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。

In vivo マウス骨髄に非常に有毒な用量（500mg/kg は体表面積換算でヒトの最大用量の 810 倍に等しい）を静脈投与したところ、ペンシクロビルは小核発生の増加を引き起こした。

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、それぞれ 240mg/kg/day（ファムシクロビル 1500mg の一日最高推奨用量の 1.3 倍、50kg のヒト又はヒトに 38.4mg/kg 投与する量に等しい）または、600mg/kg/day（一日最高推奨用量の 1.6 倍またはヒトに 48mg/kg 投与する量に等しい）までの用量で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（一日最高推奨用量の 2.7 倍またはヒトに 80mg/kg 投与する量に等しい）の 10 週間投与後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毒性が認められた。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 1000 mg/kg/日群（一日最高推奨用量の 5.3 倍またはヒトに 160mg/kg 投与する量に等しい）の雌受胎能への悪影響は示されなかった。胚胎児発生の研究ではファムシクロビルの経口投

与及びペンシクロビルの静脈注射での毒性所見は示されなかった。なお、ペンシクロビルの静脈注射はファムシクロビルの一日最高推奨用量の 0.7 倍～5.3 倍に等しい。

6. 製剤学的特性

6.1 添加剤の一覧

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

錠剤のコーティング部分:
ハイプロメロース
二酸化チタン（E171）
マクロゴール 4000
マクロゴール 6000

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

25℃を超える温度で保存しないこと。湿気から保護するため、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

2017 年 6 月 8 日

法的区分：

処方箋医薬品（POM）

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 film-coated tablet contains 250 mg of famciclovir.

Excipient with known effects: Each film coated tablet contains 53.69 mg of lactose, anhydrous.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet

White, round film-coated tablet, biconvex, bevelled edges, debossed with “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 and ophthalmic 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 or ophthalmic 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 (≥ 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 listed in section 6.1.
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 Fertility, pregnancy and lactation

Women of child-bearing potential
There are no data supporting any special recommendations in women of child-bearing potential. Patients with genital herpes should be advised to avoid intercourse when symptoms are present even if treatment has been initiated. It is recommended that patients use safer sex practice (see section 4.4).

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.

Breast-feeding
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 from clinical trials and post-marketing spontaneous reports

Blood and lymphatic system disorders	
Rare:	Thrombocytopenia.
Psychiatric disorders	
Uncommon:	Confusional state (predominantly in the elderly).
Rare:	Hallucinations.
Nervous system disorders	
Very common:	Headache.
Common:	Dizziness.
Uncommon:	Somnolence (predominantly in the elderly).
Not known:	Seizure*.
Cardiac disorders	
Rare:	Palpitations.
Gastrointestinal disorders	
Common:	Nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhoea.
Hepatobiliary disorders	
Common:	Abnormal liver function tests.
Rare:	Cholestatic jaundice.
Immune system disorders	
Not known:	Anaphylactic shock*, anaphylactic reaction*.
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), Hypersensitivity vasculitis*.

*Adverse drug reactions reported from post-marketing experience with Famvir via spontaneous case reports and literature cases which have not been reported in clinical trials. Because these adverse drug reactions have been reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency. Frequency is therefore listed as “not known”.

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.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

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: J05AB09

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 (VZV), 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 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. 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. 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, penciclovir resistance is associated with mutations principally in the thymidine kinase (TK) gene resulting in deficiency or altered substrate specificity of this enzyme, and to a much lesser extent in the DNA polymerase gene. Most aciclovir-resistant HSV and VZV clinical isolates are also resistant to penciclovir, but cross-resistance is not universal.

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.

<u>Characteristics in special populations</u>
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 (≥ 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 older 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 mutations/chromosomal aberrations in human lymphocytes and in the L5178Y mouse lymphoma assay at concentrations at least 25-fold to 100-fold, respectively higher than the maximum concentration reached in human plasma after a single oral famciclovir dose of 1500 mg. Penciclovir was negative in the bacterial Ames test and there was no evidence of increased DNA repair *in vitro*.

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 corresponding to ≥ 810 times the maximum human dose based on body surface area conversion).

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 treated at doses up to 240 mg/kg/day (corresponding to a 38.4 mg/kg human equivalent dose or 1.3-fold of the highest recommended total daily dose of 1500 mg famciclovir or a patient of 50 kg body weight) or in mice of either sex at doses up to 600 mg/kg/day (corresponding to a 48 mg/kg human equivalent dose or 1.6-fold of the highest recommended total daily dose).

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 after 10 weeks of dosing at 500 mg/kg/day (corresponding to a 80 mg/kg human equivalent dose or 2.7-fold of the highest recommended total daily dose). Furthermore, testicular toxicity was 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 at doses up to 1000 mg/kg/day (corresponding to a 160 mg/kg human equivalent dose or 5.3-fold of the highest recommended total daily dose).

Embryofetal development studies showed no evidence of adverse effects at oral doses of famciclovir and intravenous doses of penciclovir corresponding to 0.7- to 5.3- fold of the highest recommended total daily dose of famciclovir.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core: Lactose, anhydrous
Sodium starch glycolate (Type A)
Hydroxypropyl cellulose
Magnesium stearate

Tablet coat: Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 4000
Macrogol 6000

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25ºC. Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

***Herpes zoster* treatment**
Famvir is supplied as a shingles patient pack in PVC/PVdC/Aluminium blister packs containing 21 x 250 mg tablets.

***Genital herpes* treatment**
Famvir is supplied in PVC/PVdC/Aluminium blister packs containing 15 x 250 mg tablets for the treatment of first episode infection or 56 x 250 mg tablets for suppressive treatment.

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

08 June 2017

LEGAL CATEGORY

POM

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

それぞれフィルムコート1錠中にファムシクロビル250 mgを含有する。
既知の賦形剤：それぞれのフィルムコート錠は53.69 mgの無水乳糖を含有する。
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

一方の面に「FV」、反対の面に「250」と外周に沿って刻印された、両凸型白色円形のフィルムコート錠剤

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及び眼部帯状疱疹
500 mg 1 日 3 回 7 日間

帯状疱疹もしくは眼部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。

<u>免疫不全状態の成人における再発型性器ヘルペス</u>
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。

<u>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</u>
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。

<u>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</u>
500 mg 1 日 2 回。

<u>腎機能障害患者</u>
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は 6.1 項に記載している。
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 生殖能、妊婦及び授乳婦

妊娠の可能性がある女性
妊娠の可能性がある女性に関する特別なデータはない。
性器ヘルペス患者で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。患者がより安全な性行為を行うことが推奨される（4.4 項を参照）。

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　臨床試験及び市販後調査の副作用

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）
不明	痙攣*
心機能障害	
まれ	動悸
胃腸障害	
高頻度:	悪心、嘔吐、腹痛、下痢
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
免疫機能障害	
不明	アナフィラキシーショック*、アナフィラキシー反応*
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）、過敏性血管炎*

*市販後のファンビル使用における自発（症例）報告及び臨床試験で報告されなかった文献により報告された副作用。これらの副作用は、不明確な患者数から自発的に報告されたので、確実に頻度を推定することができない。よって、頻度は「不明」として記載した。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。

疑わしい副作用の報告
医薬品の承認後、疑わしい副作用を報告することは重要である。その場合、医薬品のベネフィット／リスクのバランスの継続的なモニタリングを行う。ヘルスケア専門家は、イエローカード制度を通して疑わしい副作用でも報告するよう求められる：www.mhra.gov.uk/yellowcard.

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（VZV）、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。ペンシクロビル三リン酸は、HSV-1 では 10 時間、HSV-2 では 20 時間、VZV が感染した細胞では 7 時間の細胞内半減期がある。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、ペンシクロビルの耐性は、主にチミジンキナーゼ（TK）酵素の変異又は酵素の基質特異性の変化に関係している。また、より少ない程度ではあるが DNA ポリメラーゼ遺伝子でも関係している。大半のアシクロビル耐性 HSV と VZV 臨床分離株はペンシクロビルにも耐性を示すが、交叉耐性は一般的ではない。

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

<u>一般的特性</u>

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。

<u>特殊な集団における特性</u>
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、突然変異／染色体損傷を引き起こすことが示されている。ヒトのリンパ球及び L5178Y マウス・リンパ腫におけるアッセイでは、それぞれ 1500mg のファムシクロビルの単回経口投与後のヒトの血漿中最大濃度よりも少なくとも 25 倍～100 倍は高かった。ペンシクロビルは細菌のエームス試験系において陰性で、*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。

In vivo マウス骨髄に非常に有毒な用量（500mg/kg は体表面積換算でヒトの最大用量の 810 倍に等しい）を静脈投与したところ、ペンシクロビルは小核発生の増加を引き起こした。

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、それぞれ 240mg/kg/day（ファムシクロビル 1500mg の一日最高推奨用量の 1.3 倍、50kg のヒト又はヒトに 38.4mg/kg 投与する量に等しい）または、600mg/kg/day（一日最高推奨用量の 1.6 倍またはヒトに 48mg/kg 投与する量に等しい）までの用量で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（一日最高推奨用量の 2.7 倍またはヒトに 80mg/kg 投与する量に等しい）の 10 週間投与後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毒性が認められた。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 1000 mg/kg/日群（一日最高推奨用量の 5.3 倍またはヒトに 160mg/kg 投与する量に等しい）の雌受胎能への悪影響は示されなかった。胚胎児発生の研究ではファムシクロビルの経口投

与及びペンシクロビルの静脈注射での毒性所見は示されなかった。なお、ペンシクロビルの静脈注射はファムシクロビルの一日最高推奨用量の 0.7 倍～5.3 倍に等しい。

6. 製剤学的特性

6.1 添加剤の一覧

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

錠剤のコーティング部分:
ハイプロメロース
二酸化チタン（E171）
マクロゴール 4000
マクロゴール 6000

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

25℃を超える温度で保存しないこと。湿気から保護するため、元の包装内で保存すること。

6.5 容器の性状及び成分

帯状疱疹治療
ファムビルは、250 mg21 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。

性器ヘルペス治療
ファムビルは、初期感染治療のために 250 mg15 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。また、250 mg56 錠入りは抑制療法のために提供される。

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

2017 年 6 月 8 日

法的区分：

処方箋医薬品（POM）

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 film-coated tablet contains 500 mg of famciclovir.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet

White, oval film-coated tablet, biconvex, bevelled edges, debossed with "FV 500" on one side and plain on the reverse side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

<u>Varicella zoster virus (VZV) infections – herpes zoster</u>
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)

<u>Herpes simplex virus (HSV) infections – genital herpes</u>
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

<u>Herpes zoster and ophthalmic zoster in immunocompetent adults</u>
500 mg three times daily for seven days.

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

<u>Herpes zoster in immunocompromised adults</u>
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

<u>Patients with renal impairment on haemodialysis</u>
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.

<u>Patients with hepatic impairment</u>
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 (≥ 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 listed in section 6.1.
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.

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 Fertility, pregnancy and lactation

Women of child-bearing potential
There are no data supporting any special recommendations in women of child-bearing potential. Patients with genital herpes should be advised to avoid intercourse when symptoms are present even if treatment has been initiated. It is recommended that patients use safer sex practice (see section 4.4).

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.

Breast-feeding
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 from clinical trials and post-marketing spontaneous reports

Blood and lymphatic system disorders	
Rare:	Thrombocytopenia.
Psychiatric disorders	
Uncommon:	Confusional state (predominantly in the elderly).
Rare:	Hallucinations.
Nervous system disorders	
Very common:	Headache.
Common:	Dizziness.
Uncommon:	Somnolence (predominantly in the elderly).
Not known:	Seizure*.
Cardiac disorders	
Rare:	Palpitations.
Gastrointestinal disorders	
Common:	Nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhoea.
Hepatobiliary disorders	
Common:	Abnormal liver function tests.
Rare:	Cholestatic jaundice.
Immune system disorders	
Not known:	Anaphylactic shock*, anaphylactic reaction*.
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), Hypersensitivity vasculitis*.

*Adverse drug reactions reported from post-marketing experience with Famvir via spontaneous case reports and literature cases which have not been reported in clinical trials. Because these adverse drug reactions have been reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency. Frequency is therefore listed as “not known”.

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.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

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: J05AB09

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 (VZV), 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 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. 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. 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, penciclovir resistance is associated with mutations principally in the thymidine kinase (TK) gene resulting in deficiency or altered substrate specificity of this enzyme, and to a much lesser extent in the DNA polymerase gene. Most aciclovir-resistant HSV and VZV clinical isolates are also resistant to penciclovir, but cross-resistance is not universal.

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 (≥ 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 older 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 mutations/chromosomal, aberrations in human lymphocytes and in the L5178Y mouse lymphoma assay at concentrations at least 25-fold to 100-fold, respectively higher than the maximum concentration reached in human plasma after a single oral famciclovir dose of 1500 mg. Penciclovir was negative in the bacterial Ames test and there was no evidence of increased DNA repair *in vitro*.

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 corresponding to ≥ 810 times the maximum human dose based on body surface area conversion).

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 treated at doses up to 240 mg/kg/day (corresponding to a 38.4 mg/kg human equivalent dose or 1.3-fold of the highest recommended total daily dose of 1500 mg famciclovir or a patient of 50 kg body weight) or in mice of either sex at doses up to 600 mg/kg/day (corresponding to a 48 mg/kg human equivalent dose or 1.6-fold of the highest recommended total daily dose).

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 after 10 weeks of dosing at 500 mg/kg/day (corresponding to a 80 mg/kg human equivalent dose or 2.7-fold of the highest recommended total daily dose). Furthermore, testicular toxicity was 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 at doses up to 1000 mg/kg/day (corresponding to a 160 mg/kg human equivalent dose or 5.3-fold of the highest recommended total daily dose).

Embryofetal development studies showed no evidence of adverse effects at oral doses of famciclovir and intravenous doses of penciclovir corresponding to 0.7- to 5.3- fold of the highest recommended total daily dose of famciclovir.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core: Sodium starch glycolate (Type A)
Hydroxypropyl cellulose
Magnesium stearate

Tablet coat: Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 4000
Macrogol 6000

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25ºC. Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

***Herpes zoster* treatment**
For immunocompromised patients Famvir is supplied in PVC/PVdC/Aluminium blister packs containing 30 x 500 mg tablets.

***Genital herpes* treatment**
For immunocompromised patients Famvir is supplied in PVC/PVdC/Aluminium blister packs containing 14 x 500 mg tablets for treatment of acute infections or 21 x 500 mg and 56 x 500 mg tablets for suppressive treatment.

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

08 June 2017

LEGAL CATEGORY

POM

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

それぞれフィルムコート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

一方の面に「FV 500」と外周に沿って刻印され、反対の面は無地の、両凸型白色楕円形のフィルムコート錠剤

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及び眼部帯状疱疹
500 mg 1 日 3 回 7 日間

帯状疱疹もしくは眼部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。

<u>免疫不全状態の成人における再発型性器ヘルペス</u>
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。

<u>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</u>
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。

<u>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</u>
500 mg 1 日 2 回。

<u>腎機能障害患者</u>
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は 6.1 項に記載している。
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。

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　生殖能、妊婦及び授乳婦

妊娠の可能性がある女性
妊娠の可能性がある女性に関する特別なデータはない。
性器ヘルペス患者で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。患者がより安全な性行為を行うことが推奨される（4.4 項を参照）。

<u>妊娠</u>
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。

<u>授乳</u>
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。

<u>生殖能</u>
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　　　臨床試験及び市販後調査の副作用

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）
不明	痙攣*
心機能障害	
まれ	動悸
高頻度:	悪心、嘔吐、腹痛、下痢
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
免疫機能障害	
不明	アナフィラキシーショック*、アナフィラキシー反応*
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）、過敏性血管炎*

*市販後のファンビル使用における自発（症例）報告及び臨床試験で報告されなかった文献により報告された副作用。これらの副作用は、不明確な患者数から自発的に報告されたので、確実に頻度を推定することができない。よって、頻度は「不明」として記載した。
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。

疑わしい副作用の報告
医薬品の承認後、疑わしい副作用を報告することは重要である。その場合、医薬品のベネフィット／リスクのバランスの継続的なモニタリングを行う。ヘルスケア専門家は、イエローカード制度を通して疑わしい副作用でも報告するよう求められる：www.mhra.gov.uk/yellowcard.

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（VZV）、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。ペンシクロビル三リン酸は、HSV-1 では 10 時間、HSV-2 では 20 時間、VZV が感染した細胞では 7 時間の細胞内半減期がある。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、ペンシクロビルの耐性は、主にチミジンキナーゼ（TK）酵素の変異又は酵素の基質特異性の変化に関係している。また、より少ない程度ではあるが DNA ポリメラーゼ遺伝子でも関係している。大半のアシクロビル耐性 HSV と VZV 臨床分離株はペンシクロビルにも耐性を示すが、交叉耐性は一般的ではない。

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

<u>一般的特性</u>

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。

<u>特殊な集団における特性</u>
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、突然変異／染色体損傷を引き起こすことが示されている。ヒトのリンパ球及び L5178Y マウス・リンパ腫におけるアッセイでは、それぞれ 1500mg のファムシクロビルの単回経口投与後のヒトの血漿中最大濃度よりも少なくとも 25 倍〜100 倍は高かった。ペンシクロビルは細菌のエームス試験系において陰性で、*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。

In vivo マウス骨髄に非常に有毒な用量（500mg/kg は体表面積換算でヒトの最大用量の 810 倍に等しい）を静脈投与したところ、ペンシクロビルは小核発生の増加を引き起こした。

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、それぞれ 240mg/kg/day（ファムシクロビル 1500mg の一日最高推奨用量の 1.3 倍、50kg のヒト又はヒトに 38.4mg/kg 投与する量に等しい）または、600mg/kg/day（一日最高推奨用量の 1.6 倍またはヒトに 48mg/kg 投与する量に等しい）までの用量で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（一日最高推奨用量の 2.7 倍またはヒトに 80mg/kg 投与する量に等しい）の 10 週間投与後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毒性が認められた。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 1000 mg/kg/日群（一日最高推奨用量の 5.3 倍またはヒトに 160mg/kg 投与する量に等しい）の雌受胎能への悪影響は示されなかった。胚胎児発生の研究ではファムシクロビルの経口投

与及びペンシクロビルの静脈注射での毒性所見は示されなかった。なお、ペンシクロビルの静脈注射はファムシクロビルの一日最高推奨用量の 0.7 倍～5.3 倍に等しい。

6. 製剤学的特性

6.1 添加剤の一覧

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

錠剤のコーティング部分:
ハイプロメロース
二酸化チタン（E171）
マクロゴール 4000
マクロゴール 6000

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

25℃を超える温度で保存しないこと。湿気から保護するため、元の包装内で保存すること。

6.5 容器の性状及び成分

帯状疱疹治療
免疫不全状態の患者には、ファムビルは、500 mg30 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。

性器ヘルペス治療
免疫不全状態の患者には、ファムビルは、急性感染治療のために 500 mg14 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。また、500 mg21 錠、56 錠入りは抑制療法のために提供される。

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

2017 年 6 月 8 日

法的区分：

処方箋医薬品（POM）

NOVARTIS

Drug Regulatory Affairs

FAMVIR® (famciclovir)

125 mg, 250 mg, 500 mg, and 750 mg film-coated tablets

Core Data Sheet

Version [redacted]

Effective date:	[redacted]
Safety Label Change (SLC) Tracking Number:	[redacted]
Document status:	Final

以下、非開示のため32ページ分を省略

ファムビル®錠250 mg

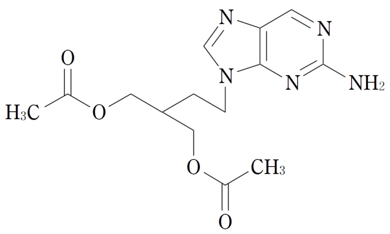
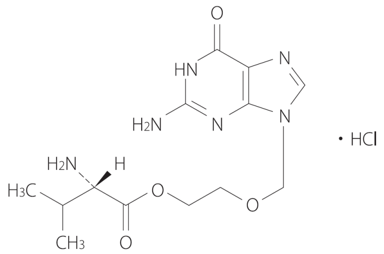
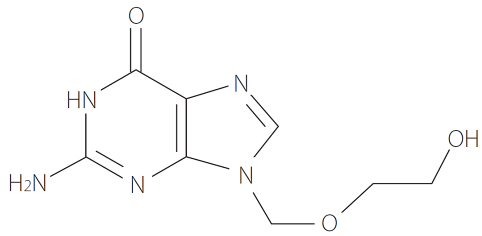
第1部（モジュール1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

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

現在、国内で使用されている主な同種同効品を以下に示した。

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250mg （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、ゾビラックス錠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	【再審査結果通知年月日】 帯状疱疹：2017年12月21日 単純疱疹：2018年3月29日	【再審査結果通知年月日】 帯状疱疹・単純疱疹：2008年12月19日 水痘：2012年12月19日	【再審査結果通知年月日】 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	処方箋医薬品	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式			
剤型及び含量	1錠中にファムシクロビル250 mgを含有する錠剤	1錠中に日局バラシクロビル塩酸塩556 mg（バラシクロビルとして500 mg）を含有する錠剤	1錠中に日局アシクロビル200 mg又は400 mgを含有する錠剤
効能・効果	単純疱疹 帯状疱疹	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 水痘 性器ヘルペスの再発抑制	［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

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
			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。	(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。
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。また、再発性の単純疱疹の場合は、通常、成人にはファムシクロビルとして1回1000mgを2回経口投与することもできる。 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。	［成人］ 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。 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、成人にはバラシクロビルとして1回500 mgを1日2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。 水痘： 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感染症の患者（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。 ［小児］ 単純疱疹：通常、体重40 kg以上の小児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

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
		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、体重40 kg以上の小児にはバラシクロビルとして1回500 mgを1日2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、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。 水痘： 通常、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。 性器ヘルペスの再発抑制： 通常、体重40 kg以上の小児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感染症の患者(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。	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1kg当たり1回アシクロビルとして20mgを1日4回経口投与する。ただし、1回最高用量は200mg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	＜共通＞ 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	(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している際に再発が認められた場合には、1回500 mg1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500mg1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 mg1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 mg1日2回又は1回1000 mg1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	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

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

ファムシクロビル

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)

		単純疱疹		帯状疱疹
	通常用法・用量	1回250mg 1日3回	1回1000mgを2回	1回500mg 1日3回
クレアチニンクリアランス(mL/分)	≧60	1回250mg 1日3回	1回1000mgを2回	1回500mg 1日3回
	40-59		1回500mgを2回	1回500mg 1日2回
	20-39	1回250mg 1日2回	500mg単回	1回500mg 1日1回
	＜20	1回250mg 1日1回	250mg単回	1回250mg 1日1回

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。

＜単純疱疹に対して1回1000mgを2回投与する場合＞

・単純疱疹（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）の同じ病型の再発を繰り返す患者であることを臨床症状に基づき確認すること。

・同じ病型の再発頻度が年間3回以上の患者であることを確認すること。

・再発の初期症状（患部の違和感、灼熱感、そう痒等）を

バラシクロビル塩酸塩

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）

	クレアチニンクリアランス（mL/min）			
	≧50	30～49	10～29	＜10
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	500 mg を 12 時間毎	500 mg を 12 時間毎	500 mg を 24 時間毎	500 mg を 24 時間毎
帯状疱疹/水痘	1000 mg を 8 時間毎	1000 mg を12 時間毎	1000 mg を24 時間毎	500 mg を 24 時間毎
性器ヘルペスの再発抑制	500 mg を 24 時間毎 なお、HIV感染症の患者（CD4リンパ球数100/mm^{3}以上）には、500 mg を 12 時間毎	500 mg を 24 時間毎 なお、HIV感染症の患者（CD4リンパ球数100/mm^{3}以上）には、500 mg を 12 時間毎	250 mg を 24 時間毎 なお、HIV感染症の患者（CD4リンパ球数100/mm^{3}以上）には、500 mg を 24 時間毎	250 mg を 24 時間毎 なお、HIV感染症の患者（CD4リンパ球数100/mm^{3}以上）には、500 mg を 24 時間毎

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。

アシクロビル

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)

クレアチニンクリアランス（mL/min/1.73 m^2）	単純疱疹の治療	帯状疱疹の治療
＞25	1 回 200 mg を 1 日 5 回	1 回 800 mg を 1 日 5 回
10～25	〃1 日 5 回	〃1 日 3 回
＜10	〃1 日 2 回	〃1 日 2 回

注)外国人における成績である。

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
	正確に判断可能な患者であることを確認すること。 ・再発頻度及び患者の腎機能の状態等を勘案し、本剤の処方時に、服用時の適切な用法・用量が選択可能な場合にのみ処方すること。 ・次回1回の再発分の処方に留めること。 ・国内臨床試験は、口唇ヘルペス又は性器ヘルペスの患者を対象に本剤の有効性及び安全性の検討を目的として実施された。(〔臨床成績〕の項参照) ・本剤の服用は、初期症状発現後、速やかに開始することが望ましい。［初期症状発現から6時間経過後に服用を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。］また、臨床試験において、2回目の投与は、初回投与後12時間後（許容範囲として6～18時間後）に投与された。		
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 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〕	(1)腎障害のある患者［精神神経症状等があらわれやすい。(「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［精神神経症状等があらわれやすい。(「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)腎障害のある患者［精神神経症状等があらわれやすい。(「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［精神神経症状等があらわれやすい。(「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］
使用上の注意 重要な基本的注意	＜共通＞ (1)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。 (2)意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、	(1)各効能・効果に対し設定された用法・用量で投与した場合、本剤投与時のアシクロビル曝露は、アシクロビル経口製剤投与時よりも高いことから、副作用の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、	(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

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
	危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。 ＜単純疱疹に対して1回250mgを1日3回投与する場合＞ (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。 (2)本剤は、原則として、5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。 ＜単純疱疹に対して1回1000mgを2回投与する場合＞ (1)本剤の服用は、初期症状発現後、速やかに開始することが望ましいことから、初回の服用は初期症状（患部の違和感、灼熱感、そう痒等）出現後6時間以内に服用すること、2回目は、初回服用後12時間後（許容範囲として6～18時間後）に服用すること、妊娠又は妊娠している可能性がある場合には、服用しないことを患者に十分説明し、患者が理解したことを確認したうえで処方すること。 ＜帯状疱疹＞ (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、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、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。	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。 (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	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。 (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） (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）。 (8)意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。なお、腎機能障害患者では、特に意識障害等があらわれやすいので、患者の状態によっては従事させないよう注意すること（「用法・用量に関連する使用上の注

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
		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。 (11)意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。なお、腎機能障害患者では、特に意識障害等があらわれやすいので、患者の状態によっては従事させないよう注意すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。	意」の項参照）。
使用上の注意 相互作用	併用注意（併用に注意すること）	併用注意（併用に注意すること）	併用注意（併用に注意すること）

ファムシクロビル

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。

バラシクロビル塩酸塩

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)	プロベネシドは尿細管分泌に関わる OAT1 及び MATE1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考えられる（「薬物動態」の項参照）。
シメチジン	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)	シメチジンは尿細管分泌に関わる OAT1、MATE1 及び MATE2-K 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考えられる（「薬物動態」の項参照）。
ミコフェノール酸 モフェチル	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)	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。
テオフィリン	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。	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。

アシクロビル

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)	プロベネシドは尿細管分泌に関わる OAT1 及び MATE1を阻害するため、本剤の腎排泄が抑制されると考えられる（「薬物動態」の項参照）。
シメチジン	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)	シメチジンは尿細管分泌に関わる OAT1、MATE1 及び MATE2-K を阻害するため、アシクロビルの腎排泄が抑制されると考えられる（「薬物動態」の項参照）。
ミコフェノール酸 モフェチル	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)	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。
テオフィリン	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。	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。

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

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
		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。	与すること。
使用上の注意 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63例（8.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、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） 性器ヘルペスに対する特定使用成績調査及びカポジ水痘様発疹症に対する特定使用成績調査において、安全性評価対象例427例中5例（1.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、腹痛2例（0.5%）等であった。（再審査終了時） 再発性の単純疱疹（口唇ヘルペス及び性器ヘルペス）を対象とし本剤を2回投与した国内臨床試験において、安全性評価対象例263例中14例（5.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠3例（1.1%）等であった。（用法・用量追加時）	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） 造血幹細胞移植患者を対象とした臨床試験において、総症例21例中、臨床検査値異常を含む副作用はみられなかった。（承認時）	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国内臨床試験において、安全性評価対象例599例中74例（12.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、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） 帯状疱疹を対象とした使用成績調査、腎機能障害を有する患者に対する特定使用成績調査及び帯状疱疹後神経痛（PHN）に対する特定使用成績調査において、安全性評価対象例4,013例中39例（1.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、浮腫4例（0.1%）、悪心4例（0.1%）等であった。（再審査終了時）	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） 単純疱疹・帯状疱疹を対象とした使用成績調査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、帯状疱疹を対象とし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	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）。

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
		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： 造血幹細胞移植患者を対象とした臨床試験において、総症例19例中、臨床検査値異常を含む副作用はみられなかった。（承認時） 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） 水痘を対象とした特定使用成績調査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。（再審査終了時）	
	(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、痙攣、せん妄、脳症など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。	(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（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（0.13%）、無顆粒球症（0.03%）、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（いずれも頻度不明[注1)]） ③急性腎不全（0.02%） 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%）	(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（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)]） 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)]）

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
	3)急性腎障害（頻度不明注)）：急性腎障害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。 5)ショック、アナフィラキシー（頻度不明注)）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、血圧低下、呼吸困難等の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)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 2)精神神経症状：意識障害（昏睡）、妄想、てんかん発作、麻痺等。 3)呼吸抑制、無呼吸 4)間質性肺炎 5)肝炎、肝機能障害、黄疸 6)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。	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（0.05%）、黄疸（頻度不明注1)） ⑨急性膵炎（頻度不明注1)） (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。	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)） (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。

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

ファムシクロビル

	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	鎮静、失見当識、意識障害	
腎臓	尿中蛋白陽性、BUN 増加、血中クレアチニン増加、尿中血陽性	尿失禁、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、便秘	胃炎、白色便、口内炎、食欲減退	
過敏症注2)	発疹	蕁麻疹	そう痒症
皮膚			白血球破砕性血管炎注2)
循環器	動悸	高血圧	
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	胸部不快感

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。

バラシクロビル塩酸塩

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明注1)
過敏症注2)		発疹、蕁麻疹、瘙痒	光線過敏症
肝臓	肝機能検査値の上昇		
消化器		嘔気、嘔吐、腹部不快感、下痢、腹痛	
精神神経系		めまい、頭痛、意識低下	
腎臓・泌尿器		腎障害、排尿困難	尿閉

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。

アシクロビル

	0.1%～5%未満	0.1%未満	頻度不明注1)
過敏症注2)		発熱、発疹、水疱、紅斑、蕁麻疹、瘙痒	固定薬疹、光線過敏症
血液	貧血、顆粒球減少、白血球増多、好酸球増多	リンパ球増多、血小板増多	出血、紫斑、血小板減少、好塩基球増多、リンパ球減少
肝臓	肝腫大、肝機能検査値異常（AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇）		
腎臓・泌尿器	BUN 上昇	血清クレアチニン値上昇、血尿、尿円柱、蛋白尿、膿尿、排尿困難	乏尿、結晶尿、尿閉
消化器	下痢、軟便、嘔気、嘔吐、腹痛、胃痛、心窩部痛、胃不快感	消化不良、食欲不振	胃炎、舌炎、口渇、便秘、鼓腸放屁
精神神経系	傾眠、眠気	振戦、めまい、感情鈍麻	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
循環器		動悸	頻脈、不整脈、胸痛、血圧上昇、血圧低下
筋骨格			関節痛、筋肉痛
全身症状	頭痛	悪寒、発熱、全身倦怠感	失神、蒼白、ほてり、浮腫、脱力感、筋力低下
その他	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	血清アルブミン低下、血清カリウム値上昇	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

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。

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 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。	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。	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。
使用上の注意 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。〕	(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）。］	(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）。］
使用上の注意 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（低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対しては使用経験がなく、小児に対しては使用経験が少ない）。	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。］	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）。
使用上の注意 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、急性腎障害が報告されている。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	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。	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。

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
	により血漿中濃度は約75%減少する。	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）。	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）。
使用上の注意 適用上の注意	(1)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。） (2)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。	(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）	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）
使用上の注意 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。	(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。	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	－	2017年12月改訂	2017年12月改訂

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
備考			

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）

添付文書（案）は審査段階のものであるため、最新の添付文書を参照すること

旭化成ファーマ株式会社

＊＊201X年X月改訂（第X版）
＊2018年8月改訂

日本標準商品分類番号
87625

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	2013年2月
＊＊用法・用量追加	201X年X月
国際誕生	1993年12月
再審査結果	2018年3月

処方箋医薬品注)

抗ヘルペスウイルス剤

ファムビル®錠250mg

Famvir® Tab.

ファムシクロビル 錠

貯　法：室温保存（「取扱い上の注意」の項参照）
使用期限：包装箱に表示

注）注意−医師等の処方箋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。また、再発性の単純疱疹の場合は、通常、成人にはファムシクロビルとして1回1000mgを2回経口投与することもできる。

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〉

＜共通＞

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)

		単純疱疹		帯状疱疹
	通常用法・用量	1回250mg 1日3回	1回1000mg を2回	1回500mg 1日3回
クレアチニンクリアランス (mL/分)	≧60	1回250mg 1日3回	1回1000mg を2回	1回500mg 1日3回
	40-59		1回500mg を2回	1回500mg 1日2回
	20-39	1回250mg 1日2回	500mg 単回	1回500mg 1日1回
	＜20	1回250mg 1日1回	250mg 単回	1回250mg 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。

＜単純疱疹に対して1回1000mgを2回投与する場合＞

- 単純疱疹（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）の同じ病型の再発を繰り返す患者であることを臨床症状に基づき確認すること。
- 同じ病型の再発頻度が年間3回以上の患者であることを確認すること。
- 再発の初期症状（患部の違和感、灼熱感、そう痒等）を正確に判断可能な患者であることを確認すること。
- 再発頻度及び患者の腎機能の状態等を勘案し、本剤の処方時に、服用時の適切な用法・用量が選択可能な場合にのみ処方すること。
- 次回1回の再発分の処方に留めること。
- 国内臨床試験は、口唇ヘルペス又は性器ヘルペスの患者を対象に本剤の有効性及び安全性の検討を目的として実施された。（〔臨床成績〕の項参照）

・本剤の服用は、初期症状発現後、速やかに開始することが望ましい。［初期症状発現から6時間経過後に服用を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。］また、臨床試験において、2回目の投与は、初回投与後12時間後（許容範囲として6〜18時間後）に投与された。

〔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

＜共通＞

(1) 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。

(2) 意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。

＜単純疱疹に対して1回250mgを1日3回投与する場合＞

(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。

(2) 本剤は、原則として、5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。

＜単純疱疹に対して1回1000mgを2回投与する場合＞

(1) 本剤の服用は、初期症状発現後、速やかに開始することが望ましいことから、初回の服用は初期症状（患部の違和感、灼熱感、そう痒等）出現後6時間以内に服用すること、2回目は、初回服用後12時間後（許容範囲として6〜18時間後）に服用すること、妊娠又は妊娠している可能性がある場合には、服用しないことを患者に十分説明し、患者が理解したことを確認したうえで処方すること。

＜帯状疱疹＞

(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、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、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．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63例（8.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、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）

性器ヘルペスに対する特定使用成績調査及びカポジ水痘様発疹症に対する特定使用成績調査において、安全性評価対象例427例中5例（1.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、腹痛2例（0.5%）等であった。（再審査終了時）

再発性の単純疱疹（口唇ヘルペス及び性器ヘルペス）を対象とし本剤を2回投与した国内臨床試験において、安全性評価対象例263例中14例（5.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠3例（1.1%）等であった。（用法・用量追加時）

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74例（12.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、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）

帯状疱疹を対象とした使用成績調査、腎機能障害を有する患者に対する特定使用成績調査及び帯状疱疹後神経痛（PHN）に対する特定使用成績調査において、安全性評価対象例4,013例中39例（1.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、浮腫4例（0.1%）、悪心4例（0.1%）等であった。（再審査終了時）

(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、痙攣、せん妄、脳症など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) **急性腎障害**（頻度不明[注)]）：急性腎障害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。

5) **ショック、アナフィラキシー**（頻度不明[注)]）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、血圧低下、呼吸困難等の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) **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**
2) **精神神経症状**：意識障害（昏睡）、妄想、てんかん発作、麻痺等。
3) **呼吸抑制、無呼吸**
4) **間質性肺炎**
5) **肝炎、肝機能障害、黄疸**
6) **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	鎮静、失見当識、意識障害	
腎臓	尿中蛋白陽性、BUN増加、血中クレアチニン増加、尿中血陽性	尿失禁、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、便秘	胃炎、白色便、口内炎、食欲減退	
過敏症[注2)]	発疹	蕁麻疹	そう痒症
皮膚			白血球破砕性血管炎[注2)]
循環器	動悸	高血圧	
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	胸部不快感

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（低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対しては使用経験がなく、小児に対しては使用経験が少ない）。

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、急性腎障害が報告されている。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500mg/kg/日以上の投与で、イヌでは150mg/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250mg1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、600mg/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、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〕

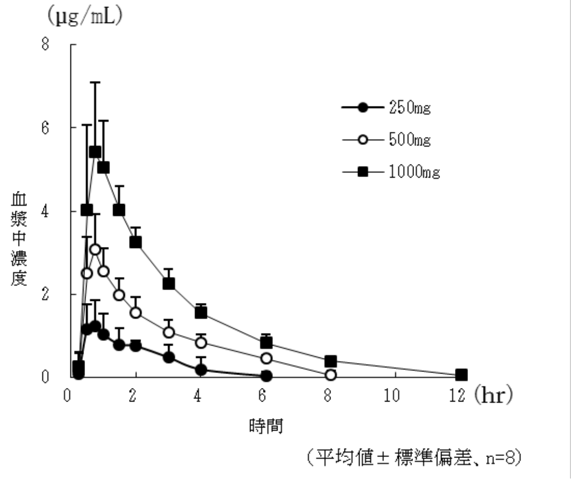
ファムシクロビルは、経口投与後、脱アセチル化により6-デオキシペンシクロビルを経て、ペンシクロビルに酸化され、ペンシクロビルとして抗ウイルス作用を発現する。

**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C_{max}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]。

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。また、再発性の単純疱疹の場合は、通常、成人にはファムシクロビルとして1回1000mgを2回経口投与することもできる。」である。



（平均値±標準偏差、n=8）

図　健康成人にファムシクロビル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

表　健康成人にファムシクロビル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)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (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	16.50±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T_{max}は僅かに遅延し、C_{max}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)]。

**２．代謝・排泄

健康成人にファムシクロビル250～1000mg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53.35～60.92%及び5.06～6.40%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、T_{max}（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C_{max}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)]。

表　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)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (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[注)]	70±6	3.26±0.31	0.79±0.08	2.47±0.21
	中等度[注)]	43±6	4.45±0.64	1.38±0.29	3.87±0.50
	高度[注)]	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[注)]	8.76±0.82	27.3±2.7	58.0±3.3
	中等度[注)]	26.08±7.62	10.8±2.2‡	54.1±5.1‡
	高度[注)]	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）

注）軽度：60≤CLcr≤80 mL/min、中等度：30≤CLcr≤59 mL/min、高度：5≤CLcr≤29 mL/min

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C_{max}の低下、T_{max}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を単回経口投与したとき、ペンシクロビルのC_{max}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]。

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

(1) 単純疱疹に対する1回250mg1日3回投与

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250mg1日3回投与）のバラシクロビル塩酸塩（1回500mg1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0.774～1.088）。

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]。

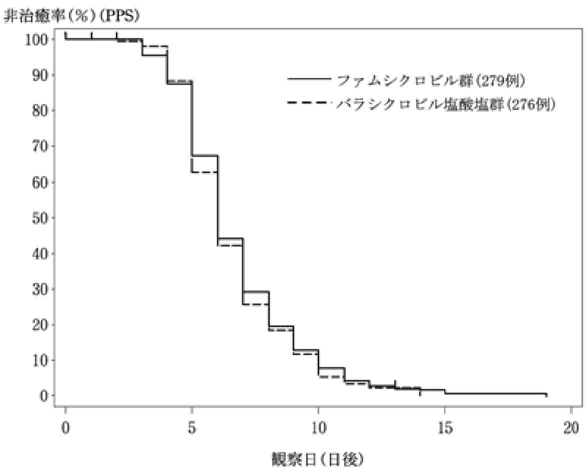


図　治癒までの日数に関するKaplan-Meier Plot

(2) 再発性の単純疱疹に対する1回1000mg 2回投与

国内で実施された再発性の単純疱疹（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（計96施設、有効性解析対象集団として373例）において、被験者に事前に本剤又はプラセボを配布され、再発の初期症状発現後6時間以内に本剤1000mg又はプラセボを服薬し、初回服薬から12時間後（許容範囲として6～18時間後）に本剤1000mg又はプラセボを服薬した。その結果、「単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間」について、本剤（1回1000mg2回投与）のプラセボに対する優越性が検証された（P=0.008、ハザード比1.33、95%信頼区間1.08～1.64）[31]。

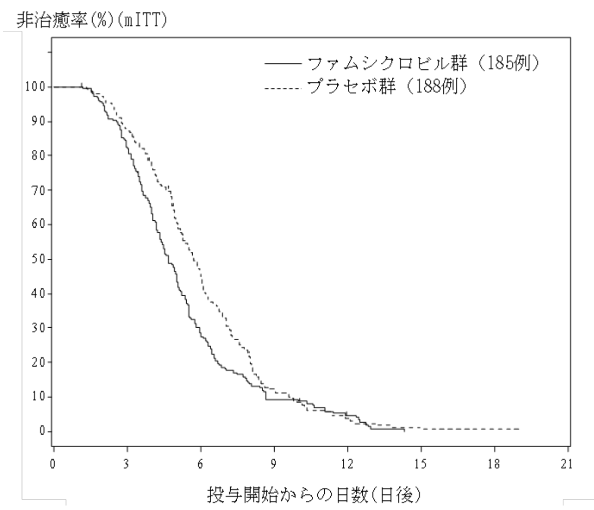


図　治癒までの時間に関するKaplan-Meier Plot

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500mg1日3回投与）のアシクロビル（1回800mg1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）[32]。

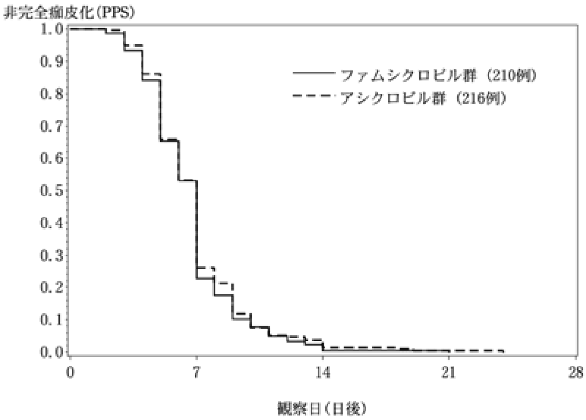


図　完全痂皮化までの日数に関するKaplan-Meier Plot

〔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[33)34)]。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[34)35)]。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[34)]。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[33)34)]、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[35)]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[36)～41)]。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

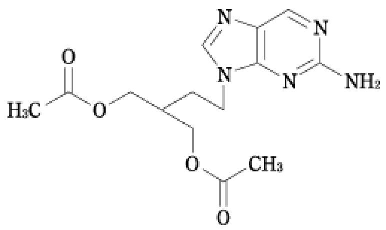
一般名：ファムシクロビル(famciclovir)（JAN）

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°C

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。

〔取扱い上の注意〕

アルミピロー開封後、光を避けて保存すること。本剤は光により変色することがある。変色したものは使用しないこと。

〔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) 川島　眞他：臨床医薬, 285-307, 29(3)(2013)
31) 川島　眞他：日臨皮会誌, 488-96, 35(3)(2018)
32) 本田　まりこ他：臨床医薬, 825-48, 24(9)(2008)
33) Vere Hodge, R. A., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 223-9, 33(2)(1989)
34) Earnshaw, D. L., et al.：Antimicrob. Agents Chemother., 2747-57, 36(12)(1992)
35) Bacon, T. H., et al.：Antivir. Chem. Chemother., 71-8, 7(2)(1996)
36) Boyd, M. R., et al.：Antimicrob. Agents Chemother., 1238-42, 31(8)(1987)
37) 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)
38) 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)
39) 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)
40) 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)
41) 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1-11-1
TEL：0120-12-2834

®登録商標

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
＊東京都千代田区有楽町一丁目1番2号

提携
ノバルティス ファーマAG
NOVARTIS

1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）とその設定根拠

［効能・効果］ 単純疱疹 帯状疱疹

［設定根拠］

本承認事項一部変更承認申請は、再発性の単純疱疹（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）の患者に対する用法・用量の追加である。口唇ヘルペス及び性器ヘルペスの再発は、既承認の「単純疱疹」の病型に含まれるため、効能・効果に変更はない。

1.8.2.2 用法・用量（案）とその設定根拠

［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。また、再発性の単純疱疹の場合は、通常、成人にはファムシクロビルとして1回1000 mgを2回経口投与することもできる。

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）

［設定根拠］

国内における再発型単純疱疹治療の第一選択は経口抗ヘルペスウイルス薬の投与であり、通常、5日間投与される。経口抗ヘルペスウイルス薬は発病後できるだけ早期に投与することが望ましいとされているが、実臨床では多くの単純疱疹患者が発病初期の前駆症状[1]を認識していても、その時期に受診することが難しく、早期に治療を開始できていない。

そこで、単純疱疹（再発型単純疱疹を含むすべての病型）に対する本剤の既承認用法・用量（ファムシクロビル（以下、FCV）として1回250 mgを1日3回、5日間投与）に加えて、外国で標準治療とされている再発型単純疱疹の早期短期治療を国内に導入することを検討した。

本剤の早期短期治療については、外国臨床試験の結果、再発型口唇ヘルペスに対してはFCVとして750 mgを1日2回、1日間投与又は1500 mgを1回投与（総投与量として1500 mg）、再発型性器ヘルペスに対しては1000 mgを1日2回、1日間投与（総投与量として2000 mg）の有効性及び安全性が確認されている。

一方、国内では、本剤及び類薬を含め、口唇ヘルペス及び性器ヘルペスともに病型を問わず、「単純疱疹」を効能・効果として同一の用法・用量で承認されている。このような国内の単純疱疹に対する薬剤の使用方法を踏まえると、早期短期治療の用法・用量においても、再発型単純疱疹（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）に対する一つの用法・用量として設定することが適切と考えた。この考えに基づき、再発型口唇ヘルペス及び再発型性器ヘルペスの両病型の患者を対象とした国内第III相試験を実施し、有効性及び安全性を確認することとした。

なお、国内で病型によらない同一の用法・用量を設定するに際しては、安全性に問題のない範囲内で高用量を設定することが適切であると判断し、日本人及び外国人の薬物動態は類似していたこと（2.7.2参照）から、外国の臨床試験成績を参考に国内第III相試験の用法・用量を1回1000 mg、1日2回、1日間投与として実施することとした。

国内第III相試験（M521101-02試験）は、成人の再発型単純疱疹（再発型口唇ヘルペス、再発型性器ヘルペス）患者を対象に、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験として実施し、前駆症状

[1] 開発段階において用いた用語であるが、申請後、同じ「患部の違和感、灼熱感、そう痒等」を意味する「初期症状」という表現に見直した。

（違和感、ヒリヒリ感等）発現時にFCVを1回1000 mg、1日2回、1日間投与したときの有効性及び安全性を検討した。なお、被験者はランダム化時に治験薬（本剤又はプラセボ）を処方され、再発の前駆症状発現後6時間以内に本剤1000 mg又はプラセボを服薬し、初回服薬の12時間後（許容範囲として6～18時間後）に本剤1000 mg又はプラセボを服薬した。

その結果、有効性について、主要評価項目である「単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間」の中央値は、本剤1000 mg b.i.d.群で4.7日、プラセボ群で5.7日であり、中央値の群間差は-1.05日であった。プラセボ群に対する本剤群のハザード比は1.33であり、プラセボ群に対する優越性が検証された（*P*=0.008、表1.8.2-1）。

表 1.8.2-1 単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間（mITT*1）(M521101-02試験）

投与群（例数）	中央値（95%信頼区間[a]）	中央値の差（95%信頼区間[b]）	ハザード比（95%信頼区間[c]）	*P*値[c]
FCV1000 mg b.i.d.（185例）	4.7（4.2～5.0）	-1.05（-1.70～-0.40）	1.33（1.08～1.64）	0.008
プラセボ（188例）	5.7（5.2～6.0）	-	-	-

a：Brookmeyer and Crowley methodに基づく中央値の信頼区間（SAS proc lifetest）
b：近似的な中央値の信頼区間から算出
c：投与群及び病型を説明変数としたCox比例ハザード回帰分析
表 2.7.3-6から引用（一部改変）、　中央値及び中央値の差：日
*1: mITT（ITTからAborted lesion症例を除いた集団、Aborted lesion症例：単純疱疹の再発において、紅斑・丘疹以外の皮疹がない又は前駆症状のみで皮疹がないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した症例）

また、安全性について、因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、本剤1000 mg b.i.d.群で5.3%（14/263例）、プラセボ群で1.5%（4/268例）であった。このうち、本剤群で比較的よくみられた（発現割合が1%以上）因果関係が否定できない有害事象は、傾眠1.1%（3/263例）であった。一方、本剤の単純疱疹の効能追加時の国内第III相試験（M521101-01試験）において、因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、本剤250 mg t.i.d.群で8.9%（25/281例）であった。このうち、比較的よくみられた因果関係が否定できない有害事象は、傾眠2.1%（6/281例）、口渇1.1%（3/281例）であった。これらのことから、新用法・用量（1回1000 mg、2回投与）の追加に伴い、添付文書において新たに副作用として記載すべきものはなかった。

以上の国内第III相試験（M521101-02試験）の結果より、本剤の新用法・用量による早期短期治療の有効性及び安全性が確認された。よって、再発性の単純疱疹の用法・用量の新たな選択肢の一つとして、単純疱疹の既承認用法・用量に加えて、「また、再発性の単純疱疹の場合は、通常、成人にはファムシクロビルとして1回1000 mgを2回経口投与することもできる。」と設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

今回の用法・用量追加に伴う変更箇所に下線を付し、変更箇所の設定根拠を以下に記載する。

<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</td><td></td></tr>
<tr><td>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
＜共通＞
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)
<table>
<tr><td></td><td></td><td colspan="2">単純疱疹</td><td>帯状疱疹</td></tr>
<tr><td></td><td>通常
用法・用量</td><td>1回250 mg
1日3回</td><td>1回1000 mg
を2回</td><td>1回500 mg
1日3回</td></tr>
<tr><td rowspan="4">クレアチニンクリアランス
(mL/分)</td><td>≧60</td><td rowspan="2">1回250 mg
1日3回</td><td>1回1000 mg
を2回</td><td>1回500 mg
1日3回</td></tr>
<tr><td>40-59</td><td>1回500 mg
を2回</td><td>1回500 mg
1日2回</td></tr>
<tr><td>20-39</td><td>1回250 mg
1日2回</td><td>500 mg
単回</td><td>1回500 mg
1日1回</td></tr>
<tr><td>＜20</td><td>1回250 mg
1日1回</td><td>250 mg
単回</td><td>1回250 mg
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。
＜単純疱疹に対して1回1000 mgを2回投与する場合＞
・単純疱疹（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）の同じ病型の再発を繰り返す患者であることを臨床症状に基づき確認すること。
・同じ病型の再発頻度が年間3回以上の患者であることを確認すること。
・再発の初期症状（患部の違和感、灼熱感、そう痒等）を正確に判断可能な患者であることを確認すること。
・再発頻度及び患者の腎機能の状態等を勘案し、本剤の処方時に、服用時の適切な用法・用量が選択可能な場合にのみ処方すること。</td><td>帯状疱疹の承認申請時及び単純疱疹の効能追加時においては、本剤の日本人及び外国人の薬物動態は類似していることから、Company Core Data Sheet（CCDS）に記載されている外国人での腎機能に応じた本剤の減量の目安を参考に、国内における日本人患者での減量の目安を設定した。
単純疱疹に対して1回1000 mgを2回投与する場合の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。

国内第III相試験（M521101-02試験）の結果に基づき設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
・<u>次回1回の再発分の処方に留めること。</u> ・<u>国内臨床試験は、口唇ヘルペス又は性器ヘルペスの患者を対象に本剤の有効性及び安全性の検討を目的として実施された。（〔臨床成績〕の項参照）</u> ・<u>本剤の服用は、初期症状発現後、速やかに開始することが望ましい。［初期症状発現から6時間経過後に服用を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。］また、臨床試験において、2回目の投与は、初回投与後12時間後（許容範囲として6～18時間後）に投与された。</u>	
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** <u>＜共通＞</u> (1) 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。 (2) 意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。 <u>＜単純疱疹に対して1回250 mgを1日3回投与する場合＞</u> (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。 (2) 本剤は、原則として、5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。 <u>＜単純疱疹に対して1回1000 mgを2回投与する場合＞</u> (1) <u>本剤の服用は、初期症状発現後、速やかに開始することが望ましいことから、初回の服用は初期症状（患部の違和感、灼熱感、そう痒等）出</u>	本申請による用法・用量追加に伴い、記載を整備した。 国内第III相試験（M521101-02試験）の結果に基づき、服用のタイミングを患者への指導事項として設定した。また、申請用法・用量では、患者はあらかじめ本剤の処方を受ける。処方から服用までの間に妊娠する

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>現後6時間以内に服用すること、2回目は、初回服用後12時間後（許容範囲として6～18時間後）に服用すること、妊娠又は妊娠している可能性がある場合には、服用しないことを患者に十分説明し、患者が理解したことを確認したうえで処方すること。
＜帯状疱疹＞
(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、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、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。</td><td>可能性があるため、患者への注意喚起として設定した。</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></td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
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63例（8.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、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） 性器ヘルペスに対する特定使用成績調査及びカポジ水痘様発疹症に対する特定使用成績調査において、安全性評価対象例427例中5例（1.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、腹痛2例（0.5%）等であった。（再審査終了時） 再発性の単純疱疹（口唇ヘルペス及び性器ヘルペス）を対象とし本剤を2回投与した国内臨床試験において、安全性評価対象例263例中14例（5.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠3例（1.1%）等であった。（用法・用量追加時） 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74例（12.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、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） 帯状疱疹を対象とした使用成績調査、腎機能障害を有する患者に対する特定使用成績調査及び帯状疱疹後神経痛（PHN）に対する特定使用成績調査において、安全性評価対象例4,013例中39例（1.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、浮腫4例（0.1%）、悪心4例（0.1%）等であった。（再審査終了時）	国内第III相試験（M521101-02試験）の結果に基づき追記した。
(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、痙攣、せん妄、脳症など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）、	

使用上の注意（案）	設定根拠
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) **急性腎障害**（頻度不明注)）：急性腎障害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。 5) **ショック、アナフィラキシー**（頻度不明注)）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、血圧低下、呼吸困難等の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) **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** 2) **精神神経症状**：意識障害（昏睡）、妄想、てんかん発作、麻痺等。 3) **呼吸抑制、無呼吸** 4) **間質性肺炎** 5) **肝炎、肝機能障害、黄疸** 6) **急性膵炎**	

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><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</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、血中クレアチニン増加、尿中血陽性</td><td>尿失禁、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、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>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</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、黄疸</td><td></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、便秘</td><td>胃炎、白色便、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>皮膚</td><td></td><td></td><td>白血球破砕性血管炎[注2)]</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>動悸</td><td>高血圧</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>胸部不快感</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。
</td><td>国内第III相試験（M521101-02試験）の結果に基づき更新した。</td></tr>
<tr><td>
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。
</td><td></td></tr>
<tr><td>
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
</td><td></td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
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（低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対しては使用経験がなく、小児に対しては使用経験が少ない）。	
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、急性腎障害が報告されている。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。	
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 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、ヒトにおいて行われた、1回250 mg1日2回18週間反復投与試験では、精	

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	

ファムビル®錠250 mg

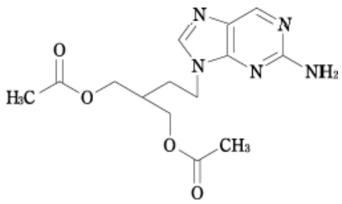
第1部（モジュール1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

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）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>[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</td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td></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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効
成分・分量</td><td>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)</td></tr>
<tr><td>毒　　性</td><td>
急性
<table>
<tr><td>LD50 (mg/kg)</td><td>経口</td><td>静脈</td></tr>
<tr><td>マウス♂</td><td>>5000</td><td>739.63</td></tr>
<tr><td>♀</td><td>>5000</td><td>728.20</td></tr>
<tr><td>ラット♂</td><td>>5000</td><td>492</td></tr>
<tr><td>♀</td><td>>5000</td><td>1189.06</td></tr>
<tr><td>イ　ヌ♂</td><td>>2000*</td><td>>480*</td></tr>
<tr><td>♀</td><td>>2000*</td><td>>480*</td></tr>
</table>
*：最大耐量

亜急性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与
期間</td><td>投与
経路</td><td>投与量
(mg/kg/日)</td><td>無毒性量
(mg/kg/日)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>28日間</td><td>経口</td><td>40,400,4000</td><td>♂: 40,♀: 400</td><td>胸腺縮小，精巣縮小等</td></tr>
<tr><td>イ　ヌ</td><td>28日間</td><td>経口</td><td>25,75,250</td><td>♂,♀: 250</td><td>なし</td></tr>
</table>
慢性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与
期間</td><td>投与
経路</td><td>投与量
(mg/kg/日)</td><td>無毒性量
(mg/kg/日)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>52週間</td><td>経口
(混餌)</td><td>♂: 50,150,300
♀: 50,175,600</td><td>♂:　50
♀: 600</td><td>精子数減少，精巣縮小等</td></tr>
<tr><td>イ　ヌ</td><td>52週間</td><td>経口</td><td>♂: 25,50,150
♀: 50,150,500</td><td>♂:　50
♀: 150</td><td>精子数減少，精巣縮小，嘔吐等</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

副　作　用	帯状疱疹 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 単純疱疹 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	旭化成ファーマ株式会社

（追加）

化学名・別名	
構　造　式	
効能・効果	単純疱疹 帯状疱疹
用法・用量 （下線部追加）	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。また、再発性の単純疱疹の場合は、通常、成人にはファムシクロビルとして1回1000mgを2回経口投与することもできる。 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。
劇薬等の指定	処方箋医薬品
市販名及び有効成分・分量	
毒　　性	
副　作　用	再発性の単純疱疹患者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 14/263=5.3% 副作用の種類　件数 傾眠　3 浮動性めまい　2 頭痛　2 腎クレアチニン・クリアランス減少　2 下痢　2　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

第3部　品質に関する文書

3.2　データ又は報告書

該当資料なし

第4部　非臨床試験報告書

4.1　目次

4.2　試験報告書

4.2.1　薬理試験

該当資料なし

4.2.2　薬物動態試験

該当資料なし

4.2.3　毒性試験

該当資料なし

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	－	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

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

該当資料なし

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

該当資料なし

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

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
5.3.3.1-1	工藤忍, 吉井優子, 泉清美, 坪井貴司, 熊倉博之, 中道昇他.	Famciclovir単回及び反復投与時のヒトにおける体内動態.	－	－	薬物動態 1996; 11: 547-555.	参考
5.3.3.1-2	関野久之, 中道昇, 安田栄一, 鈴木阿希美, 熊倉博之, 西岡佳隆.	ファムシクロビルの第I相臨床試験 －健常成人を対象とする単回および反復経口投与時の安全性－.	－	－	薬理と治療 1996; 24: 1509-1516.	参考
5.3.3.1-3	Pue MA, Pratt SK, Fairless AJ, Fowles S, Laroche J, Georgiou P, et al.	Linear pharmacokinetics of penciclovir following administration of single oral doses of famciclovir 125, 250, 500 and 750 mg to healthy volunteers.	－	－	J Antimicrob Chemother 1994; 33: 119-127.	参考

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

該当資料なし

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

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	マルホ株式会社	AK-120の再発型単純疱疹に対する第III相臨床試験 ープラセボを対照とした早期短期治療の有用性検討ー	2016年3月～2017年7月	国内	社内資料 治験総括報告書 （M521101-02）	評価
5.3.5.1-2	ノバルティスファーマ社	A randomized, multicenter, double-blinded controlled study to compare the effectiveness of a single dose (1500 mg) of famciclovir, one day (750 mg q12) of famciclovir and placebo in patient-initiated episodic treatment of recurrent herpes labialis	2003年10月～2005年1月	海外	社内資料 治験総括報告書 （FAM810A 2403）	参考
5.3.5.1-3	ノバルティスファーマ社	Randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study to assess the efficacy and safety of a patient initiated 1-day treatment with famciclovir 1000 mg b.i.d. for recurrent genital herpes infection in immunocompetent patients	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 治験総括報告書 （FAM810A 2402）	参考

5.3.5.2 非対照試験報告書

該当資料なし

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

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
5.3.5.3-1	マルホ株式会社	複数の試験成績を併せて解析した報告書	–	国内	社内資料	参考

5.3.5.4 その他の試験報告書

該当資料なし

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	ノバルティスファーマ社	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (01 Jan 20[redacted] to 31 Dec 20[redacted])	–	–	–	–
5.3.6-2	ノバルティスファーマ社	Interim PBRER-PSUR Statement (01 Jan 20[redacted] to 30 Jun 20[redacted])	–	–	–	–
5.3.6-3	旭化成ファーマ株式会社	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書(帯状第14回･単純第7回)	–	国内	–	–
5.3.6-4	旭化成ファーマ株式会社	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書(単純第8回)	–	国内	–	–
5.3.6-5	旭化成ファーマ株式会社	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書(帯状第5回)	–	国内	–	–
5.3.6-6	旭化成ファーマ株式会社	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書(帯状第6回)	–	国内	–	–
5.3.6-7	旭化成ファーマ株式会社	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書(帯状第7回)	–	国内	–	–
5.3.6-8	旭化成ファーマ株式会社	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書(帯状第12回･単純第5回)	–	国内	–	–

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
5.3.7.1-1	–	症例一覧表[索引]	–	–	–	–
5.3.7.1-2	マルホ株式会社	症例一覧表(M521101-02)	2016年3月～2017年7月	国内	社内資料	評価
5.3.7.1-3	ノバルティスファーマ社	症例一覧表(FAM810A 2403)	2003年10月～2005年1月	海外	社内資料	参考
5.3.7.1-4	ノバルティスファーマ社	症例一覧表(FAM810A 2402)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.7.2-1	–	副作用が観察された症例の一覧表[索引]	–	–	–	–
5.3.7.2-2	マルホ株式会社	副作用が観察された症例の一覧表(M521101-02)	2016年3月～2017年7月	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-1	–	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表[索引]	–	–	–	–

5.3.7.4-1	－	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表［索引］	－	－	－	－
5.3.7.5-1	－	臨床検査値の変動図［索引］	－	－	－	－

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-単純ヘルペスウイルス(HSV)と水痘･帯状疱疹ウイルス(VZV) 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.	－	－	日臨 2006; 64: 306-310.	参考
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.			日臨 2006; 64: 95-98.	参考
5.4-3	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: 69-75.	参考
5.4-4	清田浩, 石地尚興, 岸本寿男, 佐藤武幸, 立川夏夫, 中川尚他.	性器ヘルペス.	－	－	性感染症診断･治療ガイドライン 2016. 日性感染症会誌 2016; 27: 64-68.	参考
5.4-5	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.	参考
5.4-6	Spruance SL, Wenerstrom G.	Pathogenesis of recurrent herpes simplex labialis. IV. Maturation of lesions within 8 hours after onset and implications for antiviral treatment.	－	－	Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1984; 58: 667-671.	参考
5.4-7	川島眞.	再発型単純疱疹患者の患者背景およびQOLに関するアンケート調査.	－	－	臨医薬 2013; 29: 137-149.	参考
5.4-8	鈴木和重, 鈴木祐子, 柴田宏江, 佐藤由紀, 近藤雅彦, 新村眞人.	性器ヘルペス患者の実態および考え方と行動について ーインターネットを通じた患者調査結果ー.	－	－	臨医薬 2006; 22: 457-469.	参考
5.4-9	Spruance SL.	The natural history of recurrent oral-facial herpes simplex virus infection.	－	－	Semin Dermatol 1992; 11: 200-206.	参考
5.4-10	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.	－	－	日臨 2006; 64: 55-58.	参考
5.4-11	渡辺大輔.	単純疱疹.	－	－	渡辺晋一, 古川福美, 編集. 皮膚疾患最新の治療 2017-2018. 東京: 南江堂; 2017: 175-176.	参考
5.4-12	日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会.	CQ101 性器ヘルペスの診断と治療は？	－	－	産婦人科診療ガイドライン-婦人科外来編2014. 東京: 日本産科婦人科学会事務局; 2014: 1-3.	参考
5.4-13	渡辺大輔.	単純疱疹.	－	－	福井次矢, 高木誠, 小室一成, 総編集. 今日の治療指針2017年版. 東京: 医学書院; 2017: 1207-1208.	参考
5.4-14	旭化成ファーマ株式会社.	ファムビル®錠250 mg 添付文書. 第9版.	－	－	2016	参考
5.4-15	グラクソ･スミスクライン株式会社.	バルトレックス®錠500 添付文書. 第13版.	－	－	2014	参考
5.4-16	グラクソ･スミスクライン株式会社.	ゾビラックス®錠200 添付文書. 第14版.	－	－	2015	参考
5.4-17	白木公康, 大黒徹.	性器ヘルペス再発抑制療法(suppressive therapy).	－	－	Derma 2008; 147: 23-29.	参考

5.4-18	Corey L.	Herpes Simplex Virus Infection.	－	－	Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo, ed. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. Vol 2. United States of America: McGraw-Hill Education; 2015: 1175-1183.	参考
5.4-19	World Health Organization.	WHO guidelines for the treatment of genital herpes simplex virus.	－	－	World Health Organization; 2016.	参考
5.4-20	Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention.	Genital HSV Infections.	－	－	Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 2015; 64: 27-32.	参考
5.4-21	Patel R, Alderson S, Geretti A, Nilsen A, Foley E, Lautenschlager S, et al; IUSTI/WHO Europe.	European guideline for the management of genital herpes, 2010.	－	－	Int J STD AIDS 2011; 22: 1-10.	参考
5.4-22	川島眞.	本邦の再発型単純疱疹の治療実態に関するアンケート調査.	－	－	臨医薬 2013; 29: 151-160.	参考
5.4-23	倉本賢.	在宅医療 兵庫県における皮膚病サーベイランス24年間の動向.	－	－	日臨皮医誌 2012; 29: 52-57.	参考
5.4-24	厚生労働省.	性感染症報告数.	－	－	http://www.mhlw.go.jp/topics/2005/04/tp0411-1.html.	参考
5.4-25	Hodge RA, Perkins RM.	Mode of action of 9-(4-hydroxy-3-hydroxymethylbut-1-yl)guanine (BRL 39123) against herpes simplex virus in MRC-5 cells.	－	－	Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 223-229.	参考
5.4-26	Earnshaw DL, Bacon TH, Darlison SJ, Edmonds K, Perkins RM, Vere Hodge RA.	Mode of antiviral action of penciclovir in MRC-5 cells infected with herpes simplex virus type 1 (HSV-1), HSV-2, and varicella-zoster virus.	－	－	Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 2747-2757.	参考
5.4-27	T. H. Bacon, J. Gilbart, B. A. Howard, R. Standring-Cox.	Inhibition of varicella-zoster virus by penciclovir in cell culture and mechanism of action.	－	－	Antiviral Chemistry & Chemotherapy 1996; 7: 71-78.	参考
5.4-28	Center for Drug Evaluation and Research.	Recurrent Herpes Labialis: Developing Drugs for Treatment and Prevention Guidance for Industry.	－	－	Center for Drug Evaluation and Research, US Dept of Health and Human Services; 2017.	参考
5.4-29	Horio M, Orita Y, Manabe S, Sakata M, Fukunaga M.	Formula and Nomogram for Predicting Creatinine Clearance from Serum Creatinine Concentration.	－	－	Clin Exper Nephrol 1997; 1: 110-114.	参考
5.4-30	Cockcroft DW, Gault MH.	Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.	－	－	Nephron 1976; 16: 31-41.	参考
5.4-31	工藤忍, 吉井優子, 泉清美, 坪井貴司, 熊倉博之, 中道昇他.	Famciclovir単回及び反復投与時のヒトにおける体内動態.	－	－	薬物動態. 1996; 11: 547-555.	参考
5.4-32	関野久之, 中道昇, 安田栄一, 鈴木阿希美, 熊倉博之, 西岡佳隆.	ファムシクロビルの第I相臨床試験 －健常成人を対象とする単回および反復経口投与時の安全性－.	－	－	薬理と治療. 1996; 24: 1509-1516.	参考
5.4-33	Pue MA, Pratt SK, Fairless AJ, Fowles S, Laroche J, Georgiou P, et al.	Linear pharmacokinetics of penciclovir following administration of single oral doses of famciclovir 125, 250, 500 and 750 mg to healthy volunteers.	－	－	J Antimicrob Chemother 1994; 33: 119-127.	参考

5.4-34	Strand A, Patel R, Wulf HC, Coates KM; International Valaciclovir HSV Study Group.	Aborted genital herpes simplex virus lesions: findings from a randomised controlled trial with valaciclovir.	－	－	Sex Transm Infect 2002; 78: 435-439.	参考
5.4-35	永井宏, 小野公義, 喜多野征夫, 佐々木宗一郎, 市橋正光.	皮膚科における外陰ヘルペスの現況と多因子的解析.	－	－	日性感染症会誌 1998; 9: 78-81.	参考