

再審査報告書

平成 29 年 12 月 18 日
医薬品医療機器総合機構

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

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

ファムビル錠 250 mg (以下、「本剤」) に関して、単純疱疹患者のうち性器ヘルペス (以下、「GH」) 患者及びカポジ水痘様発疹症 (以下、「KVE」) 患者をそれぞれ対象とし、日常診療下における本剤の安全性及び有効性情報を収集、確認することを目的とした特定使用成績調査が実施された。特定使用成績調査 (GH) 及び同 (KVE) は、それぞれ調査予定数 200 例 (初発型 GH 50 例、再発型 GH 150 例) 及び 100 例として、平成 25 年 6 月から同 27 年 2 月まで中央登録方式により実施され、前者は 36 施設から 352 例、後者は 51 施設から 146 例が収集された。

なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されなかった。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 特定使用成績調査 (GH)

2-1-1 安全性

収集された 352 例 (初発型 GH 119 例、再発型 GH 233 例) から計 56 例 (調査票収集後に本剤の過去投与歴判明 9 例及び有害事象情報不明 48 例; 重複あり) を除く 296 例 (初発型 GH 107 例、再発型 GH 189 例) が安全性解析対象とされた。安全性解析対象における副作用発現割合は 1.4% (4/296 例) であり、単純疱疹に係る効能・効果の承認時までの臨床試験 (第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 5 試験) における副作用発現割合 8.9% (63/706 例) に比べて高くなかった。発現した副作用は、外陰部腔カンジダ症、動悸、上腹部痛及び湿疹 各 1 件であった。申請者は、以下のように説明している。

安全性解析対象のうち、初発型及び再発型における副作用発現割合はそれぞれ 0.9% (1/107 例) 及び 1.6% (3/189 例) であり、病型による明らかな差は認められなかった。副作用を発現した症例は 4 例であり、安全性に影響を及ぼす可能性のある背景因子について検討することは困難であった。本調査では、精神系症状の副作用の発現状況及び腎機能低下者における安全性及び有効性情報を重点調査項目と設定したが、精神神経系の副作用の発現は認められず、腎機

能低下者（腎疾患合併者、クレアチニンクリアランスが 40 mL/min 未満及び透析施行者）は収集されなかった。

以上より、申請者は、本剤の安全性について新たな問題点は認められず、現時点で添付文書の改訂等の対応は不要と考えると説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）はこれを了承した。

2-1-2 有効性

安全性解析対象から観察期間が 29 日以上 43 例¹⁾ 及び有効性に関する情報が得られなかった 2 例を除く 251 例（初発型 GH 90 例、再発型 GH 161 例）が有効性解析対象とされた。本調査では、全般改善度として、調査担当医師により、本剤投与開始時と比較した観察期間終了日時点（又は投与中止時）の GH の状況が総合的に評価され、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」の 5 段階で判定された。申請者は以下のように説明している。

全般改善度が「著明改善」及び「改善」と評価された症例の割合（以下、「改善率」）は 93.2%（234/251 例）であった。初発型及び再発型における改善率 [95%信頼区間] (%) はそれぞれ 93.3 [86.1, 97.5] (84/90 例) 及び 93.2 [88.1, 96.5] (150/161 例) であり、病型による明らかな差は認められなかった。承認時までの臨床試験では、初発型 GH 等を対象疾患とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（以下、「第Ⅲ相比較試験」）及び再発型 GH 等を対象疾患とした第Ⅲ相オープンラベル試験（以下、「第Ⅲ相オープン試験」）において本剤投与 5 日後の有効率²⁾ を評価しており、第Ⅲ相比較試験の初発型 GH 患者及び第Ⅲ相オープン試験の再発型 GH 患者の有効率 [95%信頼区間] (%) はそれぞれ 96.2 [86.8, 99.5] (50/52 例) 及び 95.8 [78.9, 99.9] (23/24 例) であった。本調査における改善率は、初発型 GH、再発型 GH のいずれについても承認時までの臨床試験における有効率を若干下回ったものの、臨床的に明らかな違いはなく、本剤の有効性は確認できたと判断した。

有効性に影響を及ぼす可能性のある背景因子を検討するため、年齢、性、体重、外来・入院、合併症、各合併症（アトピー性皮膚炎、免疫機能低下疾患）、既往歴、既往歴（口唇ヘルペス）、副作用歴、アレルギー歴、GH 発現状況（前駆症状、皮膚病変、本剤投与開始時の臨床症状）、観察終了までの服薬日数、投与終了・中止、観察期間及び併用薬について部分集団解析を行った結果、改善率に異なる傾向が認められた因子はなかった。

以上より、申請者は、本剤の有効性について、現時点で特段の対応が必要な問題点は認められていないと考えると説明し、機構はこれを了承した。

2-2 特定使用成績調査 (KVE)

2-2-1 安全性

収集された 146 例から有害事象情報不明 15 例を除く 131 例が安全性解析対象とされた。安全性解析対象における副作用発現割合は 0.8% (1/131 例) であり、単純疱疹に係る効能・効果の承認時までの臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 5 試験）における副作用発現割合 8.9% (63/706)

¹⁾ 専門の医師による症例検討会において、GH は長期経過により自然治癒する疾患であるため、本剤の有効性を評価する期間として 29 日以上は妥当ではないと判断されたため、除外した。

²⁾ 有効性は、最終全般改善度（「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」、「悪化」、「判定不能」）を用いて評価され、有効率は以下のとおり算出された。

有効率 = 「著効」又は「有効」の例数 / 評価例数 × 100

例) に比べて高くなかった。発現した副作用は、腹痛及び軟便 各 1 件であった。

申請者は以下のように説明している。副作用を発現した症例は 1 例のみであり、安全性に影響を及ぼす可能性のある背景因子について検討することは困難であった。本調査では、精神系症状の副作用の発現状況及び腎機能低下者における安全性及び有効性情報を重点調査項目と設定したが、精神神経系の副作用の発現は認められず、腎機能低下者（腎疾患合併者、クレアチニンクリアランスが 40 mL/min 未満及び透析施行者）は収集されなかった。

以上より、申請者は、本剤の安全性について新たな問題点は認められず、現時点で添付文書の改訂等の対応は不要と考えると説明し、機構はこれを了承した。

2-2-2 有効性

安全性解析対象から観察期間が 29 日以上 16 例¹⁾ 及び有効性に関する情報が得られなかった 1 例を除く 114 例が有効性解析対象とされた。本調査では、全般改善度として、調査担当医師により、本剤投与開始時と比較した観察期間終了日時点（又は投与中止時）の KVE の状況が総合的に評価され、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」の 5 段階で判定された。申請者は以下のように説明している。

全般改善度における改善率 [95%信頼区間] (%) は 96.5 [91.3, 99.0] (110/114 例) であった。承認時までの臨床試験（第Ⅲ相比較試験）における KVE 患者の有効率²⁾ [95%信頼区間] (%) は 96.8 [83.3, 99.9] (30/31 例) であり、本調査結果と大きな差はないことから、本剤の有効性は確認できたと判断した。なお、全般改善度が「著明改善」及び「改善」に該当しない症例は 4 例のみであり、有効性に影響を及ぼす可能性のある背景因子について検討することは困難であったため、実施しなかった。

以上より、申請者は、本剤の有効性について、現時点で特段の対応が必要な問題点は認められていないと考えると説明し、機構はこれを了承した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構へ報告された重篤な副作用は 4 例 4 件（いずれも自発報告）であり、感染症報告例はなかった。申請者は以下のように説明した。

再審査申請時の使用上の注意から予測できる重篤な副作用は、急性腎障害及びショック症状 各 1 件であり、転帰はそれぞれ軽快及び不明であった。ショック症状については、本剤との因果関係が否定できない症例が集積したこと等を踏まえ、平成 28 年 11 月 22 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知に基づき、添付文書の「重大な副作用」の項に「ショック、アナフィラキシー」について追記し、注意喚起を行った。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用は、筋肉痛及び異常行動 各 1 件であり、転帰はそれぞれ不明及び回復であった。また、再審査申請時の使用上の注意から予測できない非重篤な副作用は 10 例 16 件収集され、主な副作用は白内障及び呼吸困難 各 2 件であった。いずれの副作用についても本剤との因果関係が明確な症例は少なく、現時点で新たな安全対策は不要と判断したが、引き続き情報収集に努める。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 相互作用

再審査期間中に、本剤との相互作用によると考えられる副作用は報告されなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施されていない。

本剤は、平成 28 年 12 月時点において、英国及び米国を含む 50 カ国以上で承認されている。再審査期間中に機構へ報告された国外の措置報告はなかった。

6. 研究報告

再審査期間中に、機構に報告された研究報告はなかった。

総合評価

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

以上