

再審査報告書

令和 6 年 6 月 12 日

独立行政法人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	1. <u>単純疱疹</u> 2. <u>帯状疱疹</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. 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。 <u>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。</u> 2. 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	2. 平成 20 年 4 月 16 日 1a. 平成 25 年 2 月 21 日（効能・効果、用法・用量の追加） 1b. <u>平成 31 年 2 月 21 日（用法・用量の追加）</u>
再 審 査 期 間	2. 8 年 1a. 4 年 1b. <u>4 年</u>
承 認 条 件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u>
備 考	

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の用法・用量については、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（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ファムビル錠 250 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
● 精神神経症状（錯乱、幻覚、意識消失、痙攣、せん妄、脳症等） ● 重篤な皮膚障害 ● 急性腎障害 ● 横紋筋融解症 ● ショック、アナフィラキシー	● 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、血小板減少性紫斑病 ● 精神神経症状（意識障害、妄想、てんかん発作、麻痺等） ● 呼吸抑制、無呼吸 ● 間質性肺炎 ● 肝炎、肝機能障害、黄疸 ● 急性膵炎	● 使用実態下における再発性の単純疱疹（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）に対する適正使用に係る情報
有効性に関する検討事項		
● 該当なし		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
● 特定使用成績調査「使用実態下における再発性の単純疱疹（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）に対する安全性及び適正使用状況の確認」	● 該当なし	● 患者向け資材（再発性の単純疱疹（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）に対する治療を受けられる方へ）の作成及び配布

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査	
目的	本剤の「1,000 mg を 2 回投与する用法・用量（以下、「当該用法・用量」）」について、使用実態下における再発性の単純疱疹患者に対する安全性・適正使用に係る情報を収集・確認する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 精神神経症状（錯乱、幻覚、意識消失、痙攣、せん妄、脳症等）、重篤な皮膚障害、急性腎障害、横紋筋融解症、ショック・アナフィラキシー <重要な潜在的リスク> 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、血小板減少性紫斑病、精神神経症状（意識障害、妄想、てんかん発作、麻痺等）、呼吸抑制、無呼吸、間質性肺炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、急性膵炎 <重要な不足情報> 使用実態下における再発性の単純疱疹（口唇ヘルペスまたは性器ヘルペス）に対する適正使用に係る情報
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	連続調査方式
対象患者	当該用法・用量が初めて処方された口唇ヘルペスまたは性器ヘルペス患者
実施期間	令和元年 5 月から令和 4 年 10 月
目標症例数	400 例
観察期間	当該用法・用量初回処方後 12 カ月

実施施設数	114 施設
収集症例数	573 例
安全性解析対象症例数	569 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 患者向け資材の作成及び配布の概要

患者向け資材（再発性の単純疱疹（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）に対する治療を受けられる方へ）の作成及び配布	
目的	再発性の単純疱疹患者に対し、本剤 1 回 1,000 mg を 2 回投与する用法・用量について、本剤が適正使用されるための情報提供を行う。
安全性検討事項	該当なし
具体的な方法	・ 医薬情報担当者が医療関係者に対して提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・ 企業ホームページ（医療関係者向け）に掲載する。
実施期間	平成 31 年 2 月 21 日～継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

特定使用成績調査の安全性解析対象 569 例のうち 16 例に副作用が認められ、発現した副作用は、頭痛 5 例、悪心 2 例等であった。副作用発現割合は 2.8%（16/569 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）における副作用発現割合 5.3%（14/263 例）を上回らなかった。

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用の特定使用成績調査における発現状況は、重要な潜在的リスクである「呼吸抑制、無呼吸」としての非重篤な 1 例の呼吸困難のみであり、臨床上の新たな懸念となる事項はなかった。

以上より、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて、現時点では特段の対応は不要と判断した。

重要な不足情報である適正使用に係る情報について、理解度確認解析対象¹⁾415 例（男性 110 例、女性 305 例）を対象に実施した新規用法・用量での治療に関する理解度チェックの結果は表 5 のとおりであった。全体的に高い正解率であるものの、性器ヘルペス患者の初期症状の確認²⁾の正解率が他と比較して低い値（83.0%）となった理由としては、性器ヘルペスでは腰痛、下肢痛等、患部とは別の場所に症状が現れることがあり、体のだるさを初期症状と判断することがあるためと考えられ、適正使用についての追加の対策は不要と考えた。

¹⁾ 本剤の今回の再審査対象となる用法・用量で治療すると決定された患者、かつ、理解度調査への参加意思が確認された患者であり、有効登録症例 415 例を解析対象とした。

²⁾ 質問内容：このお薬を飲む場合は、どちらでしょうか？

・体がだるく、そろそろ再発しそうなので飲んだ

・いつも赤み、ぶつぶつ、水ぶくれが出る場所に痛み（チクチク・ヒリヒリなど）・むずむずするような違和感・かゆみなどを感じたため飲んだ

表 5 理解度チェックの各設定項目に対する正解率

	口唇ヘルペス患者			性器ヘルペス患者		
解析対象症例数	309 例、うち女性 232 例			106 例、うち女性 73 例		
質問項目	正解（正解率%）	不正解	不明	正解（正解率%）	不正解	不明
初期症状の確認	290（93.9）	18	1	88（83.0）	18	0
服用のタイミング（1 回目）	287（92.9）	22	0	96（90.6）	10	0
服用のタイミング（2 回目）	305（98.7）	4	0	105（99.1）	1	0
薬の保管方法	296（95.8）	13	0	98（92.5）	8	0
変色した薬剤の取扱い	296（95.8）	13	0	101（95.3）	5	0
女性の服用について※	225（97.0）	0	7	67（91.8）	0	6

※女性症例のみを対象とした

また、適正使用確認群³⁾における解析対象 269 例（口唇ヘルペス 203 例、性器ヘルペス 66 例）のうち、確認された不適正使用は表 6 のとおりであった。患者が自己判断で服用しなかった症例（17.0%〔43/253 例〕）は、改めて医療機関を受診し、医師の指導のもと服用した症例であった。初期症状発現から 6 時間以内に服用しなかった症例の割合は 34.2%（81/237 例）であり、そのうち 25 例は上記の医療機関にて医師の判断を確認した症例であった。症状発現後の早期服用については、午前中～午後の早い時間に症状が発現した患者が一定数⁴⁾おり、当該症例では外出時に薬剤を携帯していなかったために 6 時間以内の服用が困難となった可能性も考えられた。患者向けの適正使用資材等で速やかに服用することを注意喚起しているが、外出を想定した注意喚起は行っていないことから、いずれの資材にも薬剤の携帯をするよう追記し、改めて 6 時間以内の服用徹底を注意喚起する。また、今回の特定使用調査の結果を踏まえ、医師向けの適正使用資材については、当該用法・用量に適した患者の選択を厳格に行うこと、並びに、投与の可否及び時期を患者自身で正しく判断できるよう教育することの必要性について、周知の徹底を図る改訂を行う。

表 6 不適正使用に該当する症例

	不適正使用項目	対象症例※	不適正症例数（割合%）
処方	用法（1 回再発分以上の処方）	269	6（2.2）
	用量（短期投与以外での処方）	267	0
	減量対象症例で減量せず ^a	2	0
服用	患者の自己判断で服用せず	253	43（17.0）
	初期症状を感知できず ^a	237	0
	初期症状発現から 6 時間以内に服用せず	237	81（34.2）
	服用間隔の不遵守	240	24（10.0）
	服用量の不遵守	252	10（4.0）

※解析対象 269 例のうち、各項目の適否を判断可能な情報が得られた症例とした。

その他の項目については、現時点で適正使用に関する新たな対策は不要と判断した。今後も当該用法・用量における不適正な使用に関する情報入手に努め、医療関係者及び患者への注意喚起を徹底する等、適正に使用されるよう対策を講じる。

³⁾ 本剤の今回の再審査対象となる用法・用量で治療すると決定された患者、かつ、適正使用確認調査への参加意思が確認された患者であり、有効登録症例 437 例から、未収集（初回以降来院せず、服用が無かった症例又は収拾不能）症例 168 例を除いた 269 例を解析対象とした。

⁴⁾ 自己判断で服用したものの 6 時間以内に服用できなかった 59 例のうち、34 例（複数回の服用機会のうち、医師の指導を受けて服用した回と自己判断で服用した回が混在する症例も含まれる）

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は9例14件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は3例3件、未知の非重篤な副作用は38例50件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数2例以上の副作用の発現状況は表7のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも、原疾患、併用薬等の本剤以外の複数の要因が考えられる、又は情報不足により評価が困難等であり、また、本剤との関連性が明確な症例報告の集積は認められていないことから、現時点では「使用上の注意」へは追記せず、今後も情報収集に努めることとした。

表7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	41	53	3	3	38	50
感染症および寄生虫症	6	6	1	1	5	5
単純ヘルペス再燃	2	2	0	0	2	2
神経系障害	6	6	0	0	6	6
神経痛	2	2	0	0	2	2
眼障害	3	5	1	1	2	4
霧視	2	2	1	1	1	1
腎および尿路障害	4	4	0	0	4	4
排尿困難	2	2	0	0	2	2
一般・全身障害および投与部位の状態	8	8	0	0	8	8
無力症	2	2	0	0	2	2
疼痛	3	3	0	0	3	3

MedDRA/J version 25.1

5. 有効性

今回の再審査対象については、有効性の評価は実施していない。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

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

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

安全性検討事項とした各リスクの定義

安全性検討事項	各リスクの定義において、MedDRA を省略し、基本語を PT と略す。
重要な特定されたリスク	
精神神経症状（錯乱、幻覚、意識消失、痙攣、せん妄、脳症等）	PT：「錯乱状態」、「幻覚」、「幻視」、「意識消失」、「意識レベルの低下」、「失神」、「痙攣発作」、「譫妄」、「脳症」、「中毒性脳症」、「失神寸前の状態」、「失見当識」、「精神障害」、「精神症状」、「精神病性障害」、「大脳障害」、「肝性脳症」、「神経系障害」、「神経学的症状」
重篤な皮膚障害	PT：「スティーヴンス・ジョンソン症候群」、「皮膚粘膜眼症候群」、「中毒性表皮壊死融解症」、「多形紅斑」及び以下の PT のうち重篤なもの 「蕁麻疹」、「固定疹」、「紅斑」、「環状紅斑」、「紅斑性皮疹」、「網状皮疹」、「蕁麻疹」、「発疹」、「中毒性皮疹」、「湿疹」、「皮膚炎」、「水疱性皮膚炎」、「そう痒症」、「剥脱性皮膚炎」、「皮膚びらん」、「皮膚剥脱」、「皮膚壊死」、「皮膚潰瘍」、「斑」、「紫斑」、「触知可能紫斑病」、「斑状皮疹」、「斑状丘疹状皮疹」、「皮膚障害」、「色素沈着障害」、「皮膚病変」、「苔癬様角化症」、「痒疹」、「丘疹」
急性腎障害	PT：「急性腎障害」、「腎不全」、「腎機能障害」、「腎障害」、「血中クレアチニン増加」、「血中尿素増加」
横紋筋融解症	PT：「横紋筋融解症」、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」
ショック、アナフィラキシー	PT：「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシー様ショック」、「アナフィラキシー様反応」、「ショック」、「ショック症状」、「血圧低下」、「低血圧」
重要な潜在的リスク	
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、血小板減少性紫斑病	PT：「汎血球減少症」、「血小板数減少」、「血小板減少症」、「血小板減少性紫斑病」、「播種性血管内凝固」、「無顆粒球症」
精神神経症状（意識障害、妄想、てんかん発作、麻痺等）	PT：「てんかん」、「昏睡」、「妄想」、「妄想症」、「麻痺」、「意識変容状態」、「異常行動」、「認知症」、「ミオクロヌス」、「ジスキネジア」、「振戦」、「運動過多」、「協調運動異常」、「感覚鈍麻」、「記憶障害」、「健忘」、「錯感覚」、「失語症」、「妄想性障害、嫉妬型」、「妄想性障害、混合型」、「妄想性障害、色情型」、「妄想性障害、被害型」、「妄想性障害、詳細不明」、「妄想性障害、誇大型」、「妄想性障害、身体型」、「思考異常」、「失声症」、「認知障害発作」、「多発性脳神経麻痺」、「構語障害」、「全身性強直性間代性発作」、「不全麻痺」、「パーキンソニズム」、「小発作てんかん」、「昏迷」、「異常な夢」、「抑うつ気分を伴う適応障害」、「攻撃性」、「激越」、「怒り」、「不安」、「無感情」、「双極性障害」、「転換性障害」、「アイコンタクト減少」、「離人感・現実感消失障害」、「うつ病」、「精神運動亢進」、「錐体外路障害」、「運動失調」、「認知障害」、「一過性全健忘」
呼吸抑制、呼吸困難	PT：「呼吸抑制」、「呼吸困難」、「呼吸窮迫」、「無呼吸」、「労作性呼吸困難」
間質性肺炎	PT：「間質性肺疾患」、「特発性間質性肺炎」
肝炎、肝機能障害、黄疸	PT：「肝炎」、「肝障害」、「黄疸」、「薬物性肝障害」、「肝機能異常」、「劇症肝炎」、「肝不全」、「急性肝炎」、「胆汁うっ滞性肝炎」、「肝細胞損傷」、「肝毒性」、「肝損傷」
急性膵炎	PT：「急性膵炎」

MedDRA/J version 25.1