

ファムビル[®]錠 250mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利並びに記載内容及びマスキング箇所の責任は、旭化成ファーマ株式会社に帰属するものであり、当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

旭化成ファーマ株式会社

再審査申請品目の概要

1.1 再審査申請品目の概要.....	4
1.2 承認時の状況.....	4
1.2.1 作用機序及び薬効薬理.....	4
1.2.2 薬物動態	6
1.2.3 臨床試験成績の概要.....	7
1.2.4 承認条件	8
1.3 承認から再審査申請に至るまでの経緯.....	8
1.3.1 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯.....	8
1.3.2 使用上の注意の改訂の経緯.....	9
1.3.3 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯.....	9
1.3.4 国内における使用状況.....	9
1.3.5 外国における承認、販売状況.....	10
1.4 安全性に関する検討.....	11
1.4.1 副作用・感染症発現状況.....	11
1.4.2 追加の安全性監視計画の実施結果.....	18
1.4.3 安全性に関する措置.....	27
1.4.4 安全性に関する研究報告.....	27
1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報.....	27
1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果.....	28
1.4.7 その他の安全性に関する事項.....	28
1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察.....	29
1.5 有効性に関する検討.....	30
1.6 総合評価.....	30
1.6.1 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否.....	30
1.6.2 承認条件の見直しの要否.....	30
1.6.3 添付文書等記載事項の改訂の要否.....	30
1.6.4 医薬品リスク管理計画の変更、追加または終了の要否.....	30
1.7 参考文献の一覧.....	32

略語一覧

略名・略語	省略していない表現
ACV	aciclovir (アシクロビル)
AUC _{0-∞}	area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to infinity (無限大時間までの血漿中(血中)濃度-時間曲線下面積)
C _{cr}	creatinine clearance (クレアチニンクリアランス)
C _{max}	maximum plasma concentration (最高血漿中(血中)濃度)
dGTP	deoxyguanosine triphosphate (デオキシグアノシン三リン酸化体)
FCV	famciclovir (ファムシクロビル)
HPLC	high performance liquid chromatography (高速液体クロマトグラフィー)
HSV	herpes simplexvirus (単純ヘルペスウイルス)
HSV-1	herpes simplexvirus type 1 (単純ヘルペスウイルス1型)
HSV-2	herpes simplexvirus type 2 (単純ヘルペスウイルス2型)
IC ₅₀	half maximal (50%) inhibitory concentration (50%阻害濃度)
ITT	intention-to-treat (治療意図による解析)
K _i	阻害定数
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities (ICH国際医療用語集)
PCV	penciclovir (ペンシクロビル)
PCV-TP	penciclovir triphosphate (ペンシクロビル三リン酸化体)
PSUR	periodic safety update report (市販後における定期的安全性最新報告)
t _{1/2}	消失半減期
VZV	varicella-zoster virus (水痘・带状疱疹ウイルス)
承認申請	医薬品輸入承認申請
総合機構	独立行政法人医薬品医療機器総合機構

1.1 再審査申請品目の概要

再審査品目の概要について、別紙様式1に示した。

1.2 承認時の状況

1.2.1 作用機序及び薬効薬理

1.2.1.1 作用機序¹⁾²⁾³⁾

ファムシクロビル（以下、FCV）は経口投与されると吸収後速やかにペンシクロビル（以下、PCV）へと代謝される。このPCVは、ヘルペスウイルス感染細胞内でウイルス由来のチミジンキナーゼにより特異的にリン酸化されてPCV一リン酸化体となり、さらに宿主細胞内キナーゼによりPCV三リン酸化体（以下、PCV-TP）までリン酸化される。

感染細胞内で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（以下、dGTP）と競合的拮抗することによるウイルスDNAポリメラーゼ阻害作用、さらにウイルスDNAの基質として取り込まれることによるウイルスDNA鎖伸長阻害作用により、ウイルス増殖を抑制するものと考えられている。

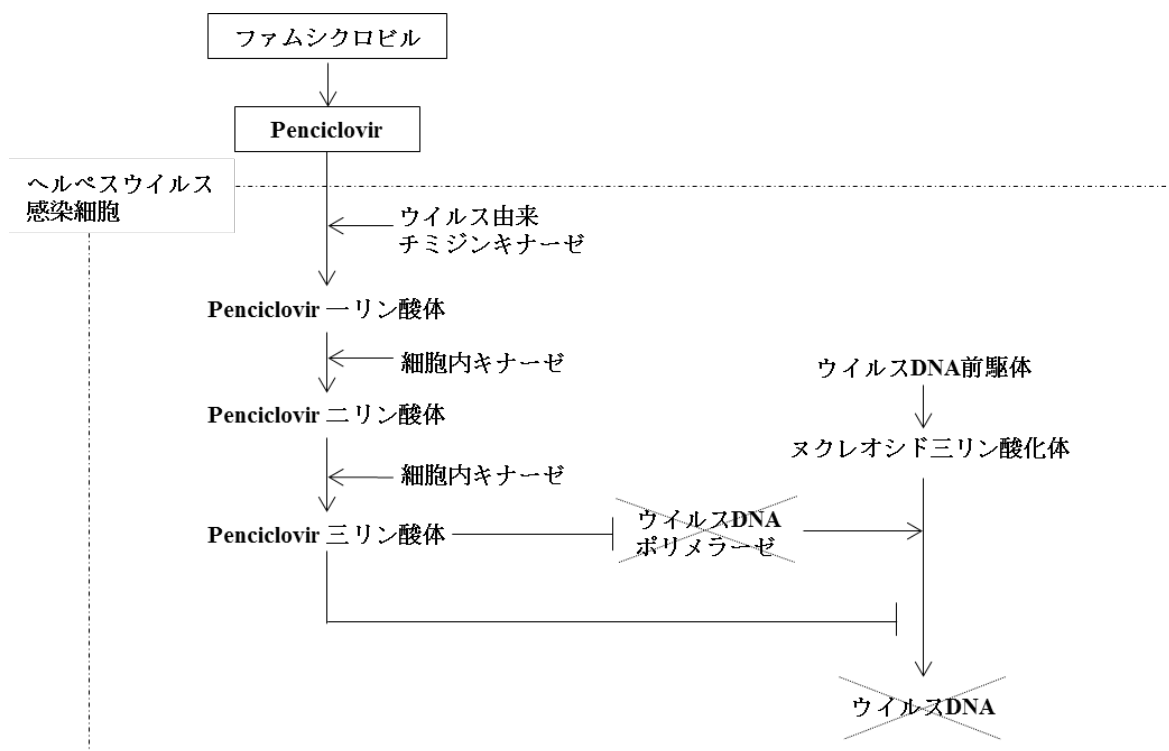


図 1.2-1. ファムシクロビルの推定作用機序

1.2.1.2 薬効薬理試験の概要

2018年2月27日の新用量医薬品の承認申請に際し、新たな薬効薬理に関する試験成績は提出していない。

1.2.1.2.1 培養細胞内での抗ウイルス作用の検討

ウイルスの形成するプラーク数を指標としたプラーク減少法による検討の結果、単純ヘルペスウイルス 1 型（以下、HSV-1）、単純ヘルペスウイルス 2 型（以下、HSV-2）、水痘・帯状疱疹ウイルス（以下、VZV）いずれのウイルスに対しても PCV によるプラーク形成抑制が認められた。

また、ウイルス量を指標とした方法として、単純ヘルペスウイルス（HSV）ではウイルス産生減少法、VZV では感染中心価測定法による検討の結果、PCV は濃度依存的に HSV-1、HSV-2 のウイルス量増加および VZV 感染細胞数増加を抑制した。

1.2.1.2.2 動物モデルでの抗ウイルス作用の検討

性器感染モデル、皮膚感染モデル、皮膚感染再発モデル、全身感染モデルを用いて抗ヘルペスウイルス効果の検討を行った。

その結果、性器感染モデルでは、FCV の経口投与により、HSV-2 膣内接種により生じたマウス膣炎発生病部位のウイルス増殖および病変スコアを抑制した。

皮膚感染モデルに対しては、FCV の経口投与により、HSV-1 皮膚接種により生じた皮膚病変の病変スコアを抑制した。

皮膚感染再発モデルでは、PCV の皮下投与により、初発感染部位および再発病変部位の病変スコアを抑制した。

全身感染モデルでは、PCV の皮下投与により、マウスの HSV-1 および HSV-2 鼻腔内接種による全身感染時の生存率を高め、マウスの HSV-1 腹腔内接種による全身感染時の腹腔内ウイルス量の用量依存的な抑制が認められた。

1.2.1.2.3 作用機序の推定

1.2.1.2.3.1 PCV のリン酸化の推移

HSV-1、HSV-2 および VZV を MRC-5 細胞に感染させ、PCV10 μM を添加し、各時点の感染細胞内の PCV-TP 濃度を HPLC 法により測定した。

その結果、HSV-1 感染細胞内での PCV-TP 濃度は、培養 4 時間後に 1,200 pmol/ 10^6 cell を示した。HSV-2 感染細胞内での PCV-TP 濃度は、培養 25 時間後に 5,831 pmol/ 10^6 cell を示した。VZV 感染細胞内での PCV-TP 濃度は、培養 6 時間後に 220 pmol/ 10^6 cell を示した。

一方、非感染 MRC-5 細胞に PCV10 μM を添加し、4 時間培養した後、細胞内の PCV-TP 濃度を HPLC 法により測定した結果、約 1 pmol/ 10^6 cell であり、24 時間培養した後であっても 2 pmol/ 10^6 cell 以下であった。

この結果から、非感染細胞内で PCV-TP はほとんど生成されないことが示唆された。

1.2.1.2.3.2 PCV-TP の感染細胞内での安定性

HSV-1、HSV-2 および VZV を MRC-5 細胞に感染させ、PCV10 μM を添加し、一定時間培養後、被験物質を培地から除去し、経時的に PCV-TP 濃度を HPLC 法により測定した。

HSV-1、HSV-2 および VZV 感染細胞内で PCV-TP 濃度は徐々に低下し、それぞれの半減期は 10、20 および 9.1 時間であった。

1.2.1.2.3.3 ウイルス DNA ポリメラーゼに対する阻害作用

ウイルス DNA ポリメラーゼをヘルペスウイルス感染 MRC-5 細胞から抽出し、PCV-TP が dGTP を競合的に阻害するかを Lineweaver-Burk プロットで比較したところ、dGTP に対する PCV-TP の競合的阻害作用が認められた。

また、非感染 MRC-5 細胞の DNA ポリメラーゼに対する PCV-TP の K_i 値（細胞内での dGTP に対する阻害係数）は、ヘルペスウイルス感染 MRC-5 細胞のウイルス DNA ポリメラーゼに対する PCV-TP の K_i 値の 20～30 倍の値を示した。このことから、PCV-TP の細胞由来の DNA ポリメラーゼに対する親和性は、ウイルス DNA ポリメラーゼに比べ、極めて弱いことが示唆された。

1.2.1.2.3.4 DNA 合成に対する阻害作用

HSV-1、HSV-2 および VZV（実験室株、臨床分離株）を MRC-5 細胞に感染させ、PCV（または ACV）を添加して培養し、 ^{32}P 標識したウイルス DNA プロンプを用いた DNA ハイブリダイゼーション法により、細胞内ウイルス DNA 合成量を測定し、 IC_{50} を算出した。

その結果、実験室株のヘルペスウイルス感染 MRC-5 細胞、臨床分離株のヘルペスウイルス感染 MRC-5 細胞では、HSV-1、HSV-2 および VZV の DNA 合成に対して、PCV は ACV とほぼ同程度の IC_{50} 値を示した。

また、非感染 MRC-5 細胞への影響を検討した結果、PCV は非感染細胞の DNA 合成にほとんど影響を与えないと考えられた。

1.2.2 薬物動態

2018 年 2 月 27 日の新用量医薬品の承認申請に際し、新用量である 1 回用量 1,000 mg 投与時の薬物動態を含め「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出していない。以下に、帯状疱疹、単純疱疹の薬物動態に関して臨床に関連のある事項を記載する。

1.2.2.1 健常人での検討

健常成人男子（日本人）に FCV250 mg、500 mg および 1,000 mg を空腹時に単回経口投与した際、FCV はいずれの投与量でも血漿中および尿中に認められず、活性代謝物 PCV およびその前駆体 BRL42359 のみが検出された。Penciclovir は投与後 2 時間までに $C_{\max}$ に達し、その後、 $t_{1/2}$ 約 2 時間で消失した。 $C_{\max}$ および $\text{AUC}_{0-\infty}$ は用量相関的に増加し、血漿中からの消失は、投与量に影響されなかった。投与後 24 時間までの PCV の尿中排泄率は、投与量の 50～60% であり、BRL42359 は 5～6% であった。これらの結果より FCV の主排泄経路は腎と考えられた。

1.2.2.2 腎機能低下者での検討

クレアチニンクリアランス（以下、 Ccr ）低下の程度の異なる欧米成人腎障害者（軽度、中等度、高度）に、FCV を単回経口投与したところ、PCV の $C_{\max}$ および $\text{AUC}_{0-\infty}$ は腎機能の低下の程度に伴い増加し、 $t_{1/2}$ の延長および尿中排泄率の減少が観察された。腎クリアランスは

Ccrの低下に伴い直線的に低下し、PCVの消失は腎機能の影響を受けることが確認されたため、患者の腎機能に対応するファムビル錠（以下、本剤）の減量の目安を設定した。

1.2.3 臨床試験成績の概要

2018年2月27日の新用量医薬品の承認申請の際に行った臨床試験の概要を表1.2-1示した。また、承認時までの副作用・感染症の発現状況を別紙様式2に示した。

1.2.3.1 第I相試験（治験実施期間：1990年6月、1990年7月～8月、1990年10月）

健康成人男子を対象に、単回投与試験（250 mg、500 mg および 1,000 mg）、食事の影響試験（500 mg）および反復投与試験（1回 750 mg 7日間投与：1日目および7日目は1日1回、2～6日目は1日3回投与）を実施し、忍容性および体内動態を検討した。その結果、反復投与試験において、FCVとの因果関係が否定できない下痢、口唇炎の自覚症状が各1例に、その他、臨床検査値上、異常変動症例が認められたものの、特に臨床上問題となる所見ではなかった。

1.2.3.2 国内第Ⅲ相試験（M521101-02 試験＜2016年3月～2017年7月＞）

20歳以上80歳未満の再発性の単純疱疹（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）患者を対象に、本剤の有効性および安全性の検討を目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を国内96施設で実施した。

1.2.3.2.1 試験計画

本試験における主な選択基準は、「再発性の口唇ヘルペス又は再発性の性器ヘルペスのどちらか同じ病型を直近1年間に3回以上再発した患者」、「初期症状を正確に判断できると治験担当医師が認めた患者」、「登録時のウイルス抗体検査にて単純ヘルペスウイルス陽性の患者」とした。

用法・用量について、無作為化後、被験者に治験薬が配布され、初期症状出現時に被験者判断で、本剤 250 mg 錠 4 錠（1000 mg）又はプラセボ錠 4 錠を 2 回（初回：再発の初期症状（痛み（チクチク、ヒリヒリ等）、むずむずするような違和感、かゆみ、腰の痛みや違和感（性器ヘルペスの場合）、その他に被験者が過去に経験した初期症状）出現後 6 時間以内、2 回目：初回服用後 6～18 時間後）、経口投与することと設定した。

1.2.3.2.2 試験結果

無作為化された 1134 例〔本剤群 568 例（口唇ヘルペス 429 例、性器ヘルペス 139 例）、プラセボ群 566 例（口唇ヘルペス 429 例、性器ヘルペス 137 例）〕のうち、治験薬が投与された 531 例〔本剤群 263 例（口唇ヘルペス 183 例、性器ヘルペス 80 例）、プラセボ群 268 例（口唇ヘルペス 190 例、性器ヘルペス 78 例）〕が安全性解析集団であり、ITT 集団であった。ITT 集団のうち、治験担当医師により、観察期間を通して紅斑・丘疹以外の皮疹が認められない単純疱疹の再発、又は初期症状のみで皮疹が無いことが判断された被験者 158 例〔本剤群 78 例（口唇ヘルペス 53 例、性器ヘルペス 25 例）、プラセボ群 80 例（口唇ヘルペス 57

例、性器ヘルペス 23 例)] を除く 373 例 [本剤群 185 例 (口唇ヘルペス 130 例、性器ヘルペス 55 例)、プラセボ群 188 例 (口唇ヘルペス 133 例、性器ヘルペス 55 例)] が mITT 集団であり、mITT 集団が有効性解析対象集団であった。

[1] 安全性

安全性解析集団である ITT 集団における副作用 (臨床検査値の異常を含む) の発現率は、本剤群 5.3% (14/263 例)、プラセボ群 1.5% (4/268 例) であった。本剤群で 1%以上に発現したものは、傾眠 (3 例)、頭痛 (2 例) であった。

[2] 有効性

有効性解析集団である mITT 集団における単純疱疹の全ての病変部位が治癒するまでの時間は、本剤群とプラセボ群との対比較において、単純疱疹の全ての病変部位が治癒するまでの時間中央値 (日) [95%信頼区間] が、本剤群 4.7 日 [4.2,5.0]。プラセボ群 5.7 日 [5.2,6.0] (ハザード比 1.33、95%信頼区間 1.08~1.64、Cox 比例ハザードモデル) と統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

表 1.2-1 新用量医薬品の承認申請の際に行った臨床試験の概要

試験区分	試験の種類	対象病型	治験薬投与例数	用法・用量	投与期間	主な結果	
						安全性	主要評価項目
国内第Ⅲ相試験 (M521101-02試験)	プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験	再発性の単純疱疹 (口唇ヘルペス又は性器ヘルペス)	無作為化された1134例 [本剤群568例 (口唇ヘルペス429例、性器ヘルペス139例)、プラセボ群566例 (口唇ヘルペス429例、性器ヘルペス137例)] のうち、安全性解析対象集団531例 本剤群263 例 (口唇ヘルペス 183 例、性器ヘルペス80 例) プラセボ群268 例 (口唇ヘルペス190 例、性器ヘルペス78 例)	初期症状出現時に被験者判断で、本剤 250 mg 錠 4 錠 (1000 mg) 又はプラセボ錠 4 錠を 2 回 (初回：再発の初期症状4) 出現後 6 時間以内、2 回目：初回服用後 6 ~18 時間後)、経口投与する		副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) 本剤群 5.3% (14/263 例)、プラセボ群 1.5% (4/268 例)	全ての単純疱疹の病変部位が治癒するまでの日数の時間中央値 (日) [95%信頼区間] が、本剤群 4.7 日 [4.2,5.0]。プラセボ群 5.7 日 [5.2,6.0] (ハザード比1.33、95%信頼区間1.08~1.64、Cox 比例ハザードモデル)

1.2.4 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

1.3 承認から再審査申請に至るまでの経緯

帯状疱疹および単純疱疹に対する再審査申請は終了している。以下、今回の再申請対象である再発型単純疱疹の早期短期治療について記す。

1.3.1 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯

再審査期間中に承認事項の一部変更および剤型追加はなかった。

1.3.2 使用上の注意の改訂の経緯

再審査期間中、使用上の注意の改訂を、2020年4月および2021年1月の計2回行った。改訂の内容を別紙様式3に示した。

1.3.3 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

医薬品リスク管理計画の実施状況を別紙様式4に示した。また、医薬品リスク管理計画の変更の経緯を表1.3-1に示した。

表 1.3-1 医薬品リスク管理計画の変更の経緯

作成日	医薬品リスク管理計画書	特定使用成績調査実施計画書	主な改訂内容
2019年3月6日	第1.0版		初版（紙媒体でPMDAに提出）
2019年4月19日	第2.0版	第1版	特定使用成績調査の実施計画書の変更
2019年5月27日	第2.1版		患者向け資材の記載整備
2020年4月22日	第2.2版		1. 「1.1 安全性検討事項」の重要な潜在的リスクの通常のリスク最小化活動の内容を更新 2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」および「5.3 リスク最小化計画の一覧」の実施状況を「実施中」に修正 3. 「6.1 責任者」および「6.3 製造販売後調査等業務のための組織体制」を変更。
2020年11月17日	第3版		患者向け資材の改訂
2021年3月19日	第4版	第2版	特定使用成績調査実施計画書」の改訂
2021年5月28日	第4.1版		「6.1 責任者」を変更

1.3.3.1 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

本剤の特定使用成績調査（以下、本調査）の概要を別紙様式5に示した。なお、再審査期間中に製造販売後データベース調査および製造販売後臨床試験は実施していない（別紙様式6および7：該当なし）。

1.3.3.2 追加のリスク最小化計画の概要

追加のリスク最小化計画の概要について、別紙様式8に示した。

1.3.4 国内における使用状況

1.3.4.1 出荷数量の推移

2019年2月21日～2023年2月20日までの再審査期間（以下、再審査期間）の本剤の出荷数量の推移を表1.3-2に示した。

表 1.3-2 出荷数量の推移

期間	出荷数量	備考
2019年2月21日～ 2019年6月30日	錠 原体換算 Kg	薬価収載日:2008年6月13日 発売日:2008年7月1日 再審査対照の新用量の承認日: 2019年2月21日
2019年7月1日～ 2019年12月31日	錠 原体換算 Kg	
2020年1月1日～ 2020年6月30日	錠 原体換算 Kg	
2020年7月1日～ 2020年12月31日	錠 原体換算 Kg	
2021年1月1日～ 2021年12月31日	錠 原体換算 Kg	
2022年1月1日～ 2022年12月31日	錠 原体換算 Kg	
2023年1月1日～ 2023年2月20日	錠 原体換算 Kg	
合計	錠 原体換算 Kg	

1.3.4.2 推定使用患者数

再審査期間の本剤の総出荷数量は約 錠、単純疱疹に対して1回1000mgを2回投与する新規用法・用量（以下、当該用法・用量）の患者数の割合が全体の約 %、古江らの報告⁴⁾によると外来患者に占める単純ヘルペス患者の割合は約1.0%、帯状疱疹患者の割合は約2.5%であった。



これらの式を用いてそれぞれの患者数を算出した結果、
帯状疱疹患者が約 人、単純疱疹患者が約 人、当該用法・用量の患者が約 人であった。

1.3.5 外国における承認、販売状況

2020年12月31日時点で、本剤は米国、英国、ドイツ、フランスおよびオーストラリア等で承認・販売されている。米国および英国における本剤の承認・販売状況を表1.3-3に示した。

表 1.3-3 海外での承認・販売状況

地域	効能・効果		用法・用量	初回承認日	IBD
米国	免疫能の 正常な 成人患者	再発型口唇ヘルペスの治療	1500mg 単回投与	1994 年 6 月	
		再発型性器ヘルペスの治療	1000mg 1 日 2 回 1 日間		
		再発型性器ヘルペスの抑制	250mg 1 日 2 回		
		帯状疱疹の治療	500mg を 8 時間おきに 7 日間		
	HIV 感染 成人患者	再発型口唇ヘルペスの治療	500mg 1 日 2 回 7 日間		
		再発型性器ヘルペスの治療	500mg 1 日 2 回 7 日間		
英国 ^{a)}	免疫能の 正常な 成人患者	帯状疱疹および眼帯状疱疹の治療	500mg 1 日 3 回 7 日間	1993 年 12 月	*
		初発型性器ヘルペスの治療	250mg 1 日 3 回 5 日間		
		再発型性器ヘルペスの治療	125mg 1 日 2 回 5 日間		
		再発型性器ヘルペスの抑制	250mg 1 日 2 回 (最長 12 か月)		
	免疫不全 の 成人患者	帯状疱疹の治療	500mg 1 日 3 回 10 日間		
		再発型性器ヘルペスの治療	500mg 1 日 2 回 7 日間		
		再発型性器ヘルペスの抑制	500mg 1 日 2 回		

a) 全世界で最初に承認を取得したのは Great Britain だが、英国としてまとめた。英国の効能・効果および用法・用量は EMA のホームページに掲載されている SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (Last updated:22/04/2010)に基づき記載した。

1.4 安全性に関する検討

1.4.1 副作用・感染症発現状況

再審査期間に収集した再審査申請時の添付文書の【使用上の注意】から予測できる既知の重篤な副作用は 9 例 14 件、【使用上の注意】から予測できない未知の重篤な副作用は 3 例 3 件、既知の非重篤な副作用は 93 例 135 件、未知の非重篤な副作用は 38 例 50 件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間に収集したすべての副作用のうち、本調査から報告された副作用は 16 例 24 件であり、主な副作用は頭痛 5 件、悪心 3 件、口内炎および痔核が各 2 件であった。

また、自発報告等から収集した副作用は、118 例 179 件であり、主な副作用は頭痛 25 件、動悸 10 件、悪心 9 件、浮動性めまいおよび倦怠感各 7 件、下痢、嘔吐および血圧上昇各 6 件、上腹部痛 5 件であった。

これらの副作用の発現状況について、【使用上の注意】から予測できない副作用・感染症の発現状況を別紙様式 9 に、副作用・感染症症例報告における発現状況を別紙様式 10 に示した。なお、本剤における副作用・感染症報告はすべて電子的に行っていることから、別紙様式 11 は添付していない。

1.4.1.1 未知の副作用

再審査期間に、本調査および自発報告を含むすべての情報源から収集した未知の副作用は 41 例 53 件であった。このうち、重篤な副作用は 3 例 3 件であり、霧視、ヘルペス性状湿疹および血栓性微小血管症が各 1 件であった。また、非重篤な副作用は 38 例 50 件であり主な副作用は疼痛 3 件、神経痛、痔核、単純ヘルペス再燃、排尿困難および無力症が各 2 件であった。

未知の副作用については、いずれも本剤投与との関連が明確な症例の集積数が少ないことから、【使用上の注意】の改訂等の新たな安全対策は不要と判断した。今後も係る症状の発現には十分注意していくこととする。

1.4.1.2 重篤な副作用

再審査期間に、本調査および自発報告を含むすべての情報源から収集した重篤な副作用は12例17件で報告件数はいずれの副作用も1件のみであった。てんかん、意識変容状態、頭痛、脳症、浮動性めまいなど、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）で器官別大分類が神経系障害に分類される事象が多くみられた。

[1] 既知の重篤な副作用

再審査期間に、本調査および自発報告を含むすべての情報源から収集した既知の重篤な副作用は、9例14件であった。内訳はショック、てんかん、意識変容状態、横紋筋融解症、急性腎障害、倦怠感、紅斑、錯乱状態、多形紅斑、頭痛、脳症、浮動性めまい、腹痛および嘔吐の各1件であった。

いずれの副作用も承認時より添付文書の【使用上の注意】の「重大な副作用」「重大な副作用（類薬）」あるいは「その他の副作用」の項に記載し注意喚起している。また、今回の収集件数も少なく、再審査期間中に追加の措置を要するような安全性上の懸念は認められていないことから、【使用上の注意】の改訂等の新たな安全対策は不要と判断した。今後も同様の症例の収集に努め、必要に応じて安全対策を実施する。

[2] 未知の重篤な副作用

再審査期間中に、本調査および自発報告を含むすべての情報源から収集した未知の重篤な副作用は、3例3件であった。内訳は、ヘルペス性状湿疹、血栓性微小血管症および霧視が各1件であった。

ヘルペス性状湿疹は他社よりCIOMS形式にて情報入手した症例で、1歳■の小児に関する報告であった。本剤投与後に「ヘルペス性状湿疹」が発現したが本剤の投与日、投与量など詳細は不明で、転帰は回復であった。

血栓性微小血管症は4歳■の男性患者に関する文献報告である。悪性リンパ腫の治療中で、寛解から1ヶ月後に無発疹性帯状疱疹の可能性を考慮して本剤を投与した。また、アシクロビルを予防的に使用した。その1か月後、帯状疱疹を発症、入院2日目に血栓性微小血管症が疑われた。転帰は軽快であった。悪性リンパ腫、自家末梢血幹細胞移植に伴う化学療法投与、ウイルス感染、抗ウイルス薬投与が複合的に関与し血栓性微小血管症（TMA）が発症したと考えられた。

霧視は6歳■男性患者に関する報告である。新しい内服薬は本剤だけで本剤内服中止により徐々に症状が改善していることから、本剤による可能性も否定できないが、もともと緑内障の合併があり、合併症の影響も考えられる症例であった。

未知の重篤な副作用については、いずれも本剤投与との関連が明確な症例の集積数が少ないことから、【使用上の注意】の改訂等の新たな安全対策は不要と判断した。今後も係る症状の発現には十分注意していくこととする。

1.4.1.3 安全性検討事項

再審査期間中に、本調査および自発報告を含むすべての情報源から収集した医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に関する副作用は 24 例 26 件であった。

なお、重要な特定されたリスクとして、精神神経症状（錯乱、幻覚、意識消失、痙攣、せん妄、脳症等）を 7 例 7 件、重篤な皮膚障害を 2 例 2 件、急性腎障害を 4 例 4 件、横紋筋融解症を 1 例 1 件、ショック、アナフィラキシーを 3 例 3 件収集した。重要な潜在的リスクとして、精神神経症状（意識障害、妄想、てんかん発作、麻痺等）を 7 例 8 件、呼吸抑制、無呼吸を 1 例 1 件収集した。

1.4.1.3.1 重要な特定されたリスク

[1] 精神神経症状（錯乱、幻覚、意識消失、痙攣、せん妄、脳症等）

国内外において錯乱、幻覚、意識消失、痙攣、せん妄、脳症等の精神神経症状の報告があり、発現した場合は重篤な転帰をたどる場合があることから、医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項である重要な特定されたリスクとして精神神経症状（錯乱、幻覚、意識消失、痙攣、せん妄、脳症等）関連副作用*1の抽出を行った。

*1 精神神経症状（錯乱、幻覚、意識消失、痙攣、せん妄、脳症等）関連副作用は、以下を対象とした。

MedDRA/J version (25.1) 基本語：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

精神神経症状（錯乱、幻覚、意識消失、痙攣、せん妄、脳症等）関連副作用は 7 例 7 件であった。内訳は、幻覚 2 件、痙攣発作、意識レベルの低下、譫妄、錯乱状態および脳症が各 1 件であった。重篤な副作用は錯乱状態、脳症の 2 件であった。

錯乱状態は、本剤の投与日、投与量が不明で、本剤投与中止後も症状は治まらず転帰は不明であった。

脳症は、脳梗塞の患者からの報告であり、本剤の投与日、投与量が不明であった。脳症は治療せずに回復した。

[2] 重篤な皮膚障害

国内外において重篤な皮膚障害の報告があり、発現した場合は重篤な転帰をたどる場合があることから、医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項である重要な特定されたリスクとして重篤な皮膚障害関連副作用*2の抽出を行った。

*2 重篤な皮膚障害関連副作用は、以下を対象とした。

MedDRA/J version (25.1) 基本語：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、多形紅斑および以下の事象（薬疹、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）のうち重篤なもの

重篤な皮膚障害関連副作用は2例2件であった。内訳は、紅斑と多形紅斑が各1件であった。

紅斑は本剤とメチコバル錠を服用から数時間後に出現したが、処置をすることなくその日のうちに回復した。

多形紅斑は本剤投与後発現したが、発現日や転帰は不明であった。

[3] 急性腎障害

国内外において急性腎障害の報告があり、発現した場合は重篤な転帰をたどる場合があることから、医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項である重要な特定されたリスクとして急性腎障害関連副作用^{*3}の抽出を行った。

^{*3} 急性腎障害関連副作用は、以下を対象とした。

MedDRA/J version (25.1) 基本語：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

急性腎障害関連副作用は4例4件であった。内訳は、腎機能障害3件、急性腎障害が1件であった。重篤な副作用は急性腎障害1件で、大動脈弁狭窄症術後、ホジキン病化学療法寛解後、心不全などの多数の基礎疾患がある患者についての報告である。本剤とロキソプロフェンナトリウム、プレガバリンを処方から2日後にeGFR8で急性腎障害の状態となり入院した。補液等でeGFRは24まで改善し入院12日後に退院した。

[4] 横紋筋融解症

国内外において横紋筋融解症の報告があり、発現した場合は重篤な転帰をたどる場合があることから、医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項である重要な特定されたリスクとして横紋筋融解症関連副作用^{*4}抽出を行った。

^{*4} 横紋筋融解症関連副作用は、以下を対象とした。

MedDRA/J version (25.1) 基本語：横紋筋融解症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加

横紋筋融解症関連副作用は横紋筋融解症が1件であった。本剤投与2日後に横紋筋融解症を発症したが薬剤投与での治療後に軽快した。

[5] ショック、アナフィラキシー

国内外においてショック、アナフィラキシーの報告があり、発現した場合は重篤な転帰をたどる場合があることから、医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項である重要な特定されたリスクとしてショック、アナフィラキシー関連副作用^{*5}の抽出を行った。

^{*5} ショック、アナフィラキシー関連副作用は、以下を対象とした。

MedDRA/J version (25.1) 基本語：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

ショック、アナフィラキシー関連副作用は3例3件であった。内訳はショック、血圧低下および低血圧が各1件であった。重篤な副作用はショック1件で、本剤を1錠服用後、冷

や汗とめまいを感じたと訴え再来したが、再来時の血圧は 130/80 mmHg で正常であった。転帰は回復であった。

以上より、重要な特定されたリスクについて、ベネフィット-リスクバランスに影響を及ぼすような情報は得られておらず、【使用上の注意】の改訂等の新たな安全対策は必要ないと判断した。今後も同様の症例の収集に努め、必要に応じて安全対策を実施する。

1.4.1.3.2 重要な潜在的リスク

- [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、血小板減少性紫斑病
国内外において汎血球減少、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関連副作用の報告があり、発現した場合は重篤な転帰をたどる場合があることから、本調査では、医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項である重要な特定されたリスクとして汎血球減少、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関連副作用*6検討を行った。

*6 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関連副作用は、以下を対象とした。

MedDRA/J version (25.1) 基本語：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

再審査期間中に汎血球減少、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関連副作用に該当する報告はなかった。

- [2] 精神神経症状（意識障害、妄想、てんかん発作、麻痺等）

国内外において精神神経症状（意識障害、妄想、てんかん発作、麻痺等）関連副作用の報告があり、発現した場合は重篤な転帰をたどる場合があることから、医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項である重要な特定されたリスクとして精神神経症状（意識障害、妄想、てんかん発作、麻痺等）関連副作用*7の抽出を行った。

*7 精神神経症状（意識障害、妄想、てんかん発作、麻痺等）関連副作用は、以下を対象とした。

MedDRA/J version (25.1) 基本語：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、ミオクローヌス、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

精神神経症状（意識障害、妄想、てんかん発作、麻痺等）関連副作用は 7 例 8 件であった。内訳は、意識変容状態 3 件、振戦、てんかん、ジスキネジア、錯感覚および不安が各 1 件であった。重篤な副作用は意識変容状態およびてんかんの各 1 件であり、同一症例か

らの報告であった。本剤投与の翌日に意識障害とてんかん様発作が発現した。転帰はそれぞれ回復であった。

[3] 呼吸抑制、無呼吸

国内外において呼吸抑制、無呼吸関連副作用の報告があり、発現した場合は重篤な転帰をたどる場合があることから、医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項である重要な特定されたリスクとして呼吸抑制、無呼吸関連副作用^{*8}の抽出を行った。

^{*8} 呼吸抑制、無呼吸関連副作用は、以下を対象とした。

MedDRA/J version (25.1) 基本語：呼吸抑制、呼吸困難、呼吸窮迫、無呼吸、労作性呼吸困難

呼吸抑制、無呼吸関連副作用は呼吸困難が1件であり、非重篤な副作用であった。

[4] 間質性肺炎

国内外において間質性肺炎関連副作用の報告があり、発現した場合は重篤な転帰をたどる場合があることから、本調査では、医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項である重要な特定されたリスクとして間質性肺炎関連副作用^{*9}の抽出を行った。

^{*9} 間質性肺炎関連副作用は、以下を対象とした。

MedDRA/J version (25.1) 基本語：間質性肺疾患、特発性間質性肺炎

再審査期間中に間質性肺炎関連副作用に該当する報告はなかった。

[5] 肝炎、肝機能障害、黄疸

国内外において肝炎、肝機能障害、黄疸関連副作用の報告があり、発現した場合は重篤な転帰をたどる場合があることから、本調査では、医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項である重要な特定されたリスクとして肝炎、肝機能障害、黄疸関連副作用^{*10}の抽出を行った。

^{*10} 肝炎、肝機能障害、黄疸関連副作用は、以下を対象とした。

MedDRA/J version (25.1) 基本語：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

再審査期間中に肝炎、肝機能障害、黄疸関連副作用に該当する報告はなかった。

[6] 急性膵炎

国内外において急性膵炎関連副作用の報告があり、発現した場合は重篤な転帰をたどる場合があることから、本調査では、医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項である重要な特定されたリスクとして急性膵炎関連副作用^{*11}の抽出を行った。

^{*11} 急性膵炎関連副作用は、以下を対象とした。

MedDRA/J version (25.1) 基本語：急性膵炎

再審査期間中に、急性膀胱炎関連副作用に該当する報告はなかった。

以上より、重要な潜在的リスクについて、本リスクに関する十分なエビデンスは得られておらず、新たな追加の医薬品安全性監視活動および追加のリスク最小化活動の実施は不要と判断した。今後も引き続き安全性情報の集積状況を確認し、重要な特定されたリスクへの位置づけの変更および新たな安全対策の要否に関する検討を行っていく。

1.4.1.3.3 重要な不足情報

再審査期間中に、使用実態下において本剤の当該用法・用量について医師から説明を受けた患者が正しく理解し、用法・用量通りに服用できているかを確認することを目的に、「適正使用に係る情報」を安全性検討事項の重要な不足情報として調査を実施した。

本調査では、適正使用に対する患者の高い理解度が確認された。一方、当該用法・用量の適正使用状況において、「初期症状発現から 6 時間以内に服用していない」症例が少なからず認められた。これらの症例のうち初期症状を感知したものの、服用予定時刻に本剤を携帯しておらず服用できなかった症例も含まれる可能性が考えられたことから、医師向け、患者向けの適正使用資材等で薬剤を常に携帯することの記載を追加し、改めて 6 時間以内の服用を徹底するよう注意喚起を行う。

また、初期症状出現後に医師の判断を仰いだため 6 時間を超過したと考えられる症例が複数例いたことを踏まえ、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、および投与の可否や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更に周知徹底を図る改訂をする。

特定使用成績調査の結果については、適正使用情報として医療関係者に公開するとともに、情報提供時には上記の点についても注意喚起する。

今後とも、当該用法・用量における不適正な使用に関する情報の入手に努め、医療関係者や患者への注意喚起を徹底する等、当該用法・用量が適正に実施されるよう必要な対策を講じることとする。

1.4.1.4 その他集積数の多い副作用

再審査期間中に、本調査、自発報告を含むすべての情報源から収集した副作用のうち、集積数の多い主な副作用は、頭痛 30 件、動悸 11 件、悪心 12 件、倦怠感および浮動性めまい各 8 件、下痢、嘔吐および血圧上昇各 6 件であった。

集積数の多い副作用は、その多くが非重篤であり、転帰は回復または軽快していること、承認時より添付文書の【使用上の注意】の「重大な副作用」「重大な副作用（類薬）」あるいは「その他の副作用」の項に記載し注意喚起していることから、【使用上の注意】の改訂等の新たな安全対策は必要ないと判断した。

今後も同様の症例の収集に努め、必要に応じて安全対策を実施する。

1.4.1.5 死亡症例

再審査期間中に本調査、自発報告を含むすべての情報源から収集した情報の中に、転帰が死亡である副作用はなかった。

今後も本剤との関連性が否定されない死亡症例については、詳細な情報の収集に努め、必要に応じて安全対策を実施する

1.4.1.6 使用上の注意の改訂について

再審査期間中に新たな措置を要すると考えられる情報は得られていないことから、【使用上の注意】の改訂等の新たな安全対策は不要と判断した。引き続き情報の収集に努め、必要に応じて安全対策を実施する。

1.4.2 追加の安全性監視計画の実施結果

本剤の当該用法・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（口唇ヘルペスまたは性器ヘルペス）に対する安全性・適正使用に係る情報を収集・確認することを目的とし、特定使用成績調査を実施した。連続調査方式にて、安全性解析対象症例として 400 例（理解度確認群：200 例、適正使用確認群：200 例）を収集する調査を 2019 年 5 月より開始し 2022 年 9 月に終了した。

[1] 製造販売後調査等の概要

再審査期間中に実施した本剤の製造販売後調査等の種類、調査方法等の概要を表 1.4-1 に示した。なお、小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者に関しては本調査で収集し、詳細は 1.4.5 で詳述する。

表 1.4-1 製造販売後調査等の概要

		収集症例数	調査方法等の概要	備考
使用成績調査	一般使用成績調査	—	実施せず。	—
	特定使用成績調査	小児に対する調査	—	実施せず。
		高齢者に対する調査	—	実施せず。
		妊産婦に対する調査	—	実施せず。
		腎機能障害を有する患者に対する調査	—	実施せず。
		肝機能障害を有する患者に対する調査	—	実施せず。
		長期使用に関する調査	—	実施せず。
		その他の特定使用成績調査	573 例	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するための特定使用成績調査を実施した。573 例の調査票を収集したため、これらの症例を評価・検討した。
	使用成績比較調査	—	実施せず。	添付資料 2.5
製造販売後データベース調査		—	実施せず。	—
製造販売後臨床試験		—	実施せず。	—

[2] 製造販売後調査等の経過

製造販売後調査等の経過を表 1.4-2 に示した。

表 1.4-2 製造販売後調査等の経過

			1年目	2年目	3年目	4年目	5年目
			2019年	2020年	2021年	2022年	2023年
			承認：2月				再審査申請：5月
使用成績調査	一般使用成績調査*						
	特定使用成績調査	その他の特定使用成績調査	5月			9月	
	使用成績比較調査*						
製造販売後データベース調査*							
製造販売後臨床試験*							

*:実施せず

[3] 製造販売後調査等の症例構成

再審査期間中に実施した本調査の症例構成を表 1.4-3 に示した。

表 1.4-3 製造販売後調査等の症例構成

			登録症例	調査票収集 症例数	安全性 解析対象症例数
使用 成績 調査	一般使用成績調査*		—	—	—
	特定使用 成績調査	その他の特定使用成績調査	879例	573例	569例
				登録除外27例 ・プロトコール違反：25例 ・契約内容の変更により群変更：2例 調査票収集不要・不能・未収集症例279例 ・初回以降来院せず：176例 ・服用が無かった症例：87例 ・収集不能：16例	除外4例 ・安全性情報不明：4例
	使用成績比較調査*		—	—	—
製造販売後データベース調査*			—	—	—
製造販売後臨床試験*			—	—	—

*；実施せず

1.4.2.1 主な副作用の種類やその発現割合等

安全性解析対象症例 569 例の副作用発現状況一覧を表 1.4-4 に示した。

副作用発現割合は 2.81% (16/569 例) であり、承認時までの副作用発現割合 5.32% (14/263 例) と比較して高くなることはなかった。

表 1.4-4 副作用発現状況一覧

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	569
副作用等の発現症例数	16
副作用等の発現割合	2.81%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
感染症および寄生虫症	2 (0.35%)
陰部ヘルペス	1 (0.18%)
単純ヘルペス再燃	1 (0.18%)
神経系障害	5 (0.88%)
浮動性めまい	1 (0.18%)
頭痛	5 (0.88%)
心臓障害	1 (0.18%)
動悸	1 (0.18%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.18%)
呼吸困難	1 (0.18%)
胃腸障害	4 (0.70%)
痔核	1 (0.18%)
悪心	2 (0.35%)
口内炎	1 (0.18%)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.53%)
アトピー性皮膚炎	1 (0.18%)
発疹	1 (0.18%)
皮膚びらん	1 (0.18%)
皮膚潰瘍	1 (0.18%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.53%)
異常感	1 (0.18%)
倦怠感	1 (0.18%)
発熱	1 (0.18%)

MedDRA/J version(25.1)

[1] 発現割合の高い副作用

安全性解析対象症例 569 例において、発現割合の高い副作用は、頭痛 0.88% (5 例 5 件) および浮動性めまい 0.18% (1 例 1 件) の神経系障害、悪心 0.35% (2 例 3 件)、口内炎 0.18% (1 例 2 件) および痔核 0.18% (1 例 2 件) の胃腸障害であり、承認時までの副作用発現傾向と大きな違いはみられなかった。今後も同様の症例の収集に努め、必要に応じて安全対策を実施する。

[2] 使用上の注意から予測できない（未知の）副作用

安全性解析対象症例 569 例において、未知の副作用の発現割合は 1.05%（6 例 8 件）であった。内訳は、痔核 0.18%（1 例 2 件）、皮膚びらん、皮膚潰瘍、単純ヘルペス再燃、呼吸困難、アトピー性皮膚炎および陰部ヘルペスが各 0.18%（1 例 1 件）であった。

いずれも本剤投与との関連が明確な症例の集積数が少ないことから、【使用上の注意】の改訂等の新たな安全対策は不要と判断した。今後も同様の症例の収集に努め、必要に応じて安全対策を実施する。

[3] 重篤な副作用

安全性解析対象症例 569 例において、重篤な副作用の発現はなかった。今後も同様の症例の収集に努め、必要に応じて安全対策を実施する。

1.4.2.2 安全性に影響を及ぼす背景因子

副作用の発現に影響を及ぼす要因を検討するため、安全性解析対象症例 569 例を対象に患者背景別に部分集団解析を行った。患者背景別の副作用発現状況を表 1.4-5 に示した。

有意水準 5% で有意差が認められた背景因子は、併存疾患、併存疾患(腎機能障害以外)、および併用薬であった。

表 1.4-5 患者背景別の副作用発現状況

因子		計			
項目	カテゴリ	症例数	副作用 発現例数	発現割合(%)	χ^2 検定またはFisherの 直接確率法
合計		569	16	2.8	
年齢1	15歳未満	1	0	0.0	p= 0.754
	15歳以上25歳未満	30	0	0.0	
	25歳以上35歳未満	104	4	3.8	
	35歳以上45歳未満	150	5	3.3	
	45歳以上55歳未満	130	4	3.1	
	55歳以上65歳未満	53	0	0.0	
	65歳以上75歳未満	34	1	2.9	
	75歳以上85歳未満	26	2	7.7	
	85歳以上	5	0	0.0	
	不明・未記載	36	0	0.0	
年齢2(小児、成人、高齢者)	15歳未満	1	0	0.0	p= 0.709
	15歳以上65歳未満	467	13	2.8	
	65歳以上	65	3	4.6	
	不明・未記載	36	0	0.0	
性別	男性	159	2	1.3	p= 0.257
	女性	410	14	3.4	
観察期間中の妊娠・授乳(女性内訳)	妊娠・授乳なし	279	10	3.6	
	妊娠あり	0	0	—	
	授乳あり	2	0	0.0	
	不明・未記載	129	4	3.1	
併存疾患	無	403	7	1.7	p= 0.024
	有	166	9	5.4	
併存疾患(腎機能障害)	無	567	16	2.8	p= 1.000
	有	2	0	0.0	
併存疾患(腎機能障害 以外)	無	403	7	1.7	p= 0.024
	有	166	9	5.4	
クレアチニンクリアランス(mL/min) (Cockcroft-Gault式により換算)	未測定・算出不能	555	15	2.7	p= 0.914
	測定	14	1	7.1	
	90以上	12	1	8.3	
	60以上90未満	1	0	0.0	
	40以上60未満	1	0	0.0	
	20以上40未満	0	0	—	
	20未満	0	0	—	
透析	無	569	16	2.8	p= —
	有	0	0	—	
併用薬	無	446	8	1.8	p= 0.010
	有	123	8	6.5	

併存疾患「有」および「無」の副作用発現率はそれぞれ 5.4% (9/166 例) および 1.7% (7/403 例) であり、併存疾患「有」の副作用発現率が有意に高かった。併存疾患による副作用発現状況を表 1.4-6 に示した。併存疾患「有」で発現した主な副作用は、悪心、口内炎、および痔核が各 2 件、発疹、頭痛、倦怠感、動悸、単純ヘルペス再燃、およびアトピー性皮膚炎が各 1 件であった。一方併存疾患「無」で発現した主な副作用は、頭痛 4 件、皮膚びらん、皮膚潰瘍、呼吸困難、陰部ヘルペス、浮動性めまい、悪心、異常感、および発熱が各 1 件であった。なお、併存疾患「不明」の症例の副作用については併存疾患「有」として集計した。

併存疾患「有」で高い副作用発現率を示した理由には、2 回目以降の当該用法・用量服用時に認められた併存疾患をすべて有害事象として集計したことが考えられた。

表 1.4-6 併存疾患による副作用発現状況

症例	性別	病型	年齢	事象名 (PT)	重篤度	転帰	併存疾患	服用量
■	男性	CS	50代	頭痛	重篤でない	回復	無	250 mg×4T×1回
■*	女性	CS	30代	口内炎	重篤でない	回復	不明	不明
	女性	CS	30代	口内炎	重篤でない	回復	不明	不明
■	女性	CS	50代	発疹	重篤でない	軽快	中毒性皮疹	250 mg×4T×2回
■	女性	GH	80代	頭痛	重篤でない	回復	高血圧、高脂血症	250 mg×4T×1回
■	女性	GH	70代	頭痛	重篤でない	軽快	無	250 mg×6T×1回
■	女性	GH	30代	悪心	重篤でない	回復	甲状腺癌	250 mg×4T×2回
	女性	GH	30代	悪心	重篤でない	軽快	悪心、甲状腺癌	250 mg×4T×2回
■	女性	CS	20代	倦怠感	重篤でない	回復	ざ瘡、コリン性蕁麻疹	250 mg×4T×2回
	女性	CS	20代	動悸	重篤でない	回復	ざ瘡、コリン性蕁麻疹	250 mg×4T×2回
■	女性	GH	40代	皮膚びらん	重篤でない	回復	無	250 mg×4T×2回
	女性	GH	40代	皮膚潰瘍	重篤でない	回復	無	250 mg×4T×2回
■	女性	GH	70代	痔核	重篤でない	不明	痔核、処置後合併症	250 mg×4T×2回
	女性	GH	70代	痔核	重篤でない	不明	痔核、処置後合併症	250 mg×4T×2回
■	女性	CS	20代	呼吸困難	重篤でない	回復	無	250 mg×4T×2回
■	女性	GH	30代	陰部ヘルペス	重篤でない	軽快	無	250 mg×4T×2回
■	女性	CS	40代	浮動性めまい	重篤でない	回復	無	250 mg×4T×2回
	女性	CS	40代	頭痛	重篤でない	回復	無	250 mg×4T×2回
	女性	CS	40代	悪心	重篤でない	回復	無	250 mg×4T×2回
■	男性	CS	30代	異常感	重篤でない	軽快	無	250 mg×4T×1回 / 250 mg×2T×1回
■	女性	CS	30代	単純ヘルペス再燃	重篤でない	軽快	アトピー性皮膚炎	250 mg×4T×2回
■	女性	CS	40代	アトピー性皮膚炎	重篤でない	軽快	ざ瘡	250 mg×4T×2回
■	女性	GH	50代	頭痛	重篤でない	軽快	無	250 mg×4T×1回
	女性	GH	50代	発熱	重篤でない	軽快	無	250 mg×4T×1回

*: 症例 ■ は副作用発現時期が不明であることから服用量を不明とした。

併用薬「有」および「無」の副作用発現率はそれぞれ 6.5% (8/123 例) および 1.8% (8/446 例) であり、併用薬「有」の副作用発現率の方が有意に高かった。併用薬「有」の副作用発現状況を表 1.4-7 に示した。併用薬の使用理由の内訳 (重複あり) は「有害事象の治療」5 例、「併存疾患の治療」4 例、「単純疱疹の治療」3 例、「有害事象の予防」2 例あった。併用薬「有」の患者で副作用発現割合が高い理由には、観察期間に発現した有害事象の治療や有害事象予防の目的、あるいは単純疱疹や併存疾患の治療目的で併用薬を使用したことが考えられた。

以上より、有意差が認められた背景因子は、いずれも安全性に影響を及ぼす要因には該当しないと考え、【使用上の注意】の記載変更等の新たな安全対策は不要と判断した。

表 1.4-7 併用薬「有」の副作用発現状況

症例	性別	病型	年齢	事象名 (PT)	併用薬/使用理由	重篤度	転帰	併存疾患	服用量
■*	女性	CS	30代	口内炎	デルゾン口腔用軟こう：有害事象の治療	重篤でない	回復	不明	不明
	女性	CS	30代	口内炎	ダラシンTゲル：有害事象の治療	重篤でない	回復	不明	不明
■	女性	CS	50代	発疹	アレジオン錠：併存疾患の治療、有害事象の治療	重篤でない	軽快	中毒性皮膚疹	250 mg×4T×2回
■	女性	GH	80代	頭痛	ノルバスク：併存疾患の治療	重篤でない	回復	高血圧、高脂血症	250 mg×4T×1回
					カンデサルタン：併存疾患の治療				
					アトルバスタチン：併存疾患の治療				
■	女性	GH	30代	悪心	チラージンス錠：併存疾患の治療 乳酸カルシウム：併存疾患の治療 ロカトルロールカプセル：併存疾患の治療 ナウゼリンOD錠：有害事象の予防	重篤でない	回復	甲状腺癌	250 mg×4T×2回
	女性	GH	30代	悪心		重篤でない	軽快	悪心、甲状腺癌	250 mg×4T×2回
■	女性	GH	40代	皮膚びらん	アルメタ軟膏：単純疱疹の治療 (かゆみ) プロベト：単純疱疹の治療・有害事象の予防 ゲンタシン軟膏：単純疱疹の治療 (びらん) アクアチム軟膏：有害事象の治療	重篤でない	回復	無	250 mg×4T×2回
	女性	GH	40代	皮膚潰瘍		重篤でない	回復	無	250 mg×4T×2回
■	女性	GH	70代	痔核	アラセナA軟：単純疱疹の治療 プロベト：単純疱疹の治療	重篤でない	不明	痔核、処置後合併症	250 mg×4T×2回
	女性	GH	70代	痔核	プロベト亜鉛華軟膏mix：有害事象の治療	重篤でない	不明	痔核、処置後合併症	250 mg×4T×2回
■	女性	CS	30代	単純ヘルペス再燃	アレグラ錠：併存疾患の治療 リドメックス軟膏：併存疾患の治療 マイザー軟膏：併存疾患の治療 ヒルドイドクリーム：併存疾患の治療 バラシクロビル錠500mg：単純疱疹の治療	重篤でない	軽快	アトピー性皮膚炎	250 mg×4T×2回
■	女性	GH	50代	頭痛	コロナール：有害事象の治療	重篤でない	軽快	無	250 mg×4T×1回
	女性	GH	50代	発熱		重篤でない	軽快	無	250 mg×4T×1回

*：症例 ■ は副作用発現時期が不明であることから服用量を不明とした。

1.4.2.3 安全性検討事項

安全性解析対象症例 569 例において報告された副作用のうち、医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項である重要な特定されたリスクおよび重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況の一覧を別紙様式 12 に示した。本項については、添付資料 2.5 項で詳述した。

安全性検討事項の一覧を表 1.4-8 に示した。

表 1.4-8 安全性検討事項の一覧

安全性検討事項の分類	安全性検討事項名
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（口唇ヘルペス又は性器ヘルペス）に対する適正使用に係る情報

1.4.2.3.1 重要な特定されたリスク

本調査では、重要な特定されたリスクに該当する副作用の報告はなかった。

1.4.2.3.2 重要な潜在的リスク

本調査では、重要な潜在的リスクに該当する副作用として呼吸抑制、無呼吸関連副作用の「呼吸困難」が1例1件報告され、その程度は軽度で非重篤、本剤投与との関連は明確ではなく、発現日のうちに回復した。

本症例1件からは本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼすような新しい情報は得られておらず、【使用上の注意】の記載変更等の新たな安全対策は不要と判断した。

1.4.2.3.3 重要な不足情報

安全性検討事項のうち、重要な不足情報である、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について、患者の医師説明の理解度を確認した。その結果、殆どの患者は医師の説明を正しく理解していることを確認した。

当該用法・用量の適正使用状況において、「初期症状発現から6時間以内に服用していない」症例が少なからず認められた。これらの症例のうち初期症状を感知したものの、服用予定時刻に本剤を携帯しておらず服用できなかった症例も含まれる可能性が考えられたことから、医師向け、患者向けの適正使用資材等で薬剤を常に携帯することの記載を追加し、改めて6時間以内の服用を徹底するよう注意喚起を行う。

また、初期症状出現後に医師の判断を仰いだため6時間を超過したと考えられる症例が複数例いたことを踏まえ、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、および投与の可否や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更に周知徹底を図る改訂をする。

特定使用成績調査の結果については、適正使用情報として医療関係者に公開するとともに、情報提供時には上記の点についても注意喚起する。

今後とも、当該用法・用量における不適正な使用に関する情報の入手に努め、医療関係者や患者への注意喚起を徹底する等、当該用法・用量が適正に実施されるよう必要な対策を講じることとする。

1.4.3 安全性に関する措置

別紙様式13のとおり、再審査期間中に国内で安全性に起因した回収または出荷停止等の措置はなかった。また、再審査期間中に総合機構に報告した外国措置報告もなかったことから、【使用上の注意】の改訂等の新たな安全対策は不要と判断した。

1.4.4 安全性に関する研究報告

別紙様式14のとおり、再審査期間中に総合機構に報告した研究報告はなかったことから、【使用上の注意】の改訂等の新たな安全対策は不要と判断した。

1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

1.4.5.1 小児

本調査の安全性解析対象569例のうち、15歳未満の患者への投与が1例報告されたが、副作用は認められなかった。なお、自発報告から1歳男性においてヘルペス性状湿疹が1例報告されたが、詳細は不明で転帰は回復であった。

1.4.5.2 高齢者

本調査の安全性解析対象569例において、65歳以上の高齢者の副作用発現割合は4.6% (3/65例) [GH;10.0% (3/30例)]であった。高齢者の副作用発現割合は、15歳未満の副作用発現割合0.0% (0/1例)、15歳以上65歳未満の副作用発現割合2.8% (13/467例)と比べて高かったが大きな差ではなかった。また、高齢者で発現した副作用は頭痛2例、痔核1例でいずれも非重篤であり、高齢者で安全性上の問題は認められなかった。

1.4.5.3 妊産婦・授乳婦

女性の安全性解析対象410例のうち、授乳婦への投与が2例報告されたが、副作用は認められなかった。

1.4.5.4 腎機能障害を有する患者

安全性解析対象569例のうち、腎機能障害を有する症例が2例報告されたが、副作用は認められなかった。

1.4.5.5 肝機能障害を有する患者

安全性解析対象 569 例のうち、併存疾患に ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) の器官別大分類が肝胆道系障害に該当する症例として胆石症が 1 例あったが、副作用は認められなかった。

1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果

当該用法・用量について、患者判断で本剤を適切に服用するための情報提供を行う目的で、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」（以下、患者向け資材）を配布した。本剤納入時に医薬情報担当者から医療従事者に提供、説明し、患者への資材提供および指導を依頼した。

当該用法・用量の処方を実施していた 3,522 軒の施設に対して、患者向け資材（1 冊 20 枚つづり）を累計 13,994 冊配布した。このことより、納入施設総数に対して十分な資材が適切に配布されていることを確認した。また、本調査において、適正使用に係る情報を収集したところ、「初期症状発現から 6 時間以内に服用していない」症例が少なからず認められたことから、医師向け、患者向けの適正使用資材等で注意喚起を行うとともに、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、および投与の可否や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更に周知徹底を図る改訂をする。併せて特定使用成績調査の結果については、適正使用情報として医療関係者に公開するとともに、情報提供時には上記の点についても注意喚起する。今後とも、当該用法・用量における不適正な使用に関する情報の入手に努め、医療関係者や患者への注意喚起を徹底する等、当該用法・用量が適正に実施されるよう必要な対策を講じることとする。なお、適正使用に係る情報の収集状況は添付資料 2.5 製造販売後調査等の報告書に詳述した。

以上のことから、患者向け資材の内容の改訂、配布方法等の実施方法の改訂および追加の資材作成が必要となる安全管理上の問題発生はなかったと判断した。

1.4.7 その他の安全性に関する事項

1.4.7.1 海外の情報

2019 年 2 月 21 日の承認日～2022 年 12 月 31 日における海外の情報として、海外提携会社であるノバルティスファーマ AG から、PSUR または PSUR の Addendum Statement を入手した。ノバルティスファーマ AG から入手した Addendum Statement の入手状況を表 1.4-9 に示した。

表 1.4-9 ノバルティスファーマ AG から入手した Addendum Statement

安全性定期報告回数	対象期間	ノバルティスファーマAGから入手したAddendum Statement
第1回 安全性定期報告	2019年2月21日 ～ 2019年6月30日	Famvir®(famciclovir) Addendum Statement Period covered: 01 Jan 2019 – 30 Jun 2019
第2回 安全性定期報告	2019年7月1日 ～ 2019年12月31日	Famvir®(famciclovir) Addendum Statement Period covered: 01 Jul 2019 – 31 Dec 2019
第3回 安全性定期報告	2020年1月1日 ～ 2020年6月30日	Famvir®(famciclovir) Addendum Statement Period covered: 01 Jan 2020 – 30 Jun 2020
第4回 安全性定期報告	2020年7月1日 ～ 2020年12月31日	Famvir®, Film-coated tablets (famciclovir) PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR) Period covered by this report: 01 Jan 2018 – 31 Dec 2020
第5回 安全性定期報告	2021年1月1日 ～ 2021年12月31日	Famvir®(famciclovir) Addendum Statement Period covered: 01 Jan 2021 – 31 Dec 2021
第6回 安全性定期報告	2022年1月1日 ～ 2022年12月31日	Famvir®(famciclovir) Addendum Statement Period covered: 01 Jan 2022 – 31 Dec 2022

これらの報告書によると、安全性上の理由によりとられた重大な措置はなかった。

1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

市販後の使用実態下において、本剤の安全性に特段の問題は認められなかった。以下に詳細を示した。

再審査申請期間に本調査、自発報告を含むすべての情報源から収集した副作用は、既知・重篤 9 例 14 件、未知・重篤 3 例 3 件、既知・非重篤 93 例 135 件、未知・非重篤 38 例 50 件であった。転帰死亡の副作用はなかった。収集した副作用はいずれも症例数が少なく患者の基礎疾患や原疾患が影響した可能性が考えられること、もしくは情報が不足していることから本剤投与との関連は明確でなかったため、【使用上の注意】の改訂等の新たな安全対策は不要と判断し、今後も係る症状の発現には十分注意していくこととする。

安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスクおよび重要な潜在的リスクに関連する副作用について、本調査における副作用発現割合は本剤の承認時の国内臨床試験における副作用発現割合と比べ、高くなる傾向は認められなかった。また、ベネフィット-リスクバランスに影響を及ぼすような情報も得られなかったことから、重要な特定されたリスクおよび重要な潜在的リスクについて新たな懸念はなく、【使用上の注意】の改訂等の新たな安全対策は必要ないと判断した。今後も同様の症例の収集に努め、必要に応じて安全対策を実施する。

安全性検討事項の重要な不足情報について、本剤の適正使用に係る患者の理解度および本剤の適正使用の状況を確認した。その結果、適正使用について患者の高い理解度を確認できた。一方問題となるような不適正使用状況において、「初期症状発現から 6 時間以内に服用していない」症例が少なからず認められたことから、医師向け、患者向けの適正使用資材等

で注意喚起を行うとともに、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、および投与の可否や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更に周知徹底を図る改訂をする。併せて特定使用成績調査の結果については、適正使用情報として医療関係者に公開するとともに、情報提供時には上記の点についても注意喚起する。今後とも、当該用法・用量における不適正な使用に関する情報の入手に努め、医療関係者や患者への注意喚起を徹底する等、当該用法・用量が適正に実施されるよう必要な対策を講じることとする。

以上より、再審査申請期間に得られた国内外の情報から、安全性検討事項に関する検討事項の変更、改善措置を要するベネフィット-リスクバランスの変化はないと判断した。あわせて、追加の医薬品安全性監視活動および追加のリスク最小化活動の実施状況から、適正使用については、医師向け、患者向けの適正使用資材等で適正使用の注意喚起を行うこととする。

1.5 有効性に関する検討

該当なし。

1.6 総合評価

再審査期間中、本調査および自発報告を含むすべての情報源から収集した症例情報の検討結果を踏まえ、ベネフィット-リスクバランスに影響を及ぼすような情報は得られなかったため、現時点で新たな対応は不要と判断した。

1.6.1 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否

再審査期間中、ベネフィット-リスクバランスに影響を及ぼすような情報は得られなかったため、用法および用量、効能または効果の変更は不要と判断した。

1.6.2 承認条件の見直しの要否

再審査期間中、医薬品リスク管理計画に策定された安全性検討事項に関する検討事項について、追加の安全性監視活動およびリスク最小化活動が適切に実施されていることを確認した。また、ベネフィット-リスクバランスに影響を及ぼすような情報は得られなかったため、承認条件の見直しは不要と判断した。

1.6.3 添付文書等記載事項の改訂の要否

再審査期間中、ベネフィット-リスクバランスに影響を及ぼすような情報は得られなかったため、添付文書等記載事項の改訂は不要と判断した。

1.6.4 医薬品リスク管理計画の変更、追加または終了の要否

再審査期間中、医薬品リスク管理計画に策定された追加の安全性監視活動およびリスク最小化活動が適切に実施されていることを確認した。また、ベネフィット-リスクバランスに影響を及ぼすような情報は得られなかったため、追加のリスク最小化活動は不要と判断した。

響を及ぼすような情報は得られなかったため、医薬品リスク管理計画の変更、追加は不要と判断した。

1.7 参考文献の一覧

- 1) Earnshaw,D.L.,et al.:Antimicrob.Agents Chemother.,36(12),2747(1992) (PMID:1336346)
- 2) Bacon,T.H.,et al.:Antivir.Chem.Chemother.,7(2),71(1996)
- 3) Vere Hodge,R.A.,et al. : Antimicrob.Agents Chemother.,33(2),223(1989) (PMID:2541655)
- 4) 古江増隆: 日本皮膚科学会雑誌, 119(9), 1795(2009)

再審査申請品目の概要

承認番号 : 22000AMY00003000
承認年月日 : 2008年4月16日、2013年2月21日、2019年2月21日
薬効分類 : 87625
再審査期間 : 4年
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
含量及び剤形 : 1錠中ファムシクロビル 250 mg を含有する白色円形のフィルムコート錠
用法及び用量 : 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。

効能又は効果 : 帯状疱疹、単純疱疹
薬価収載年月日 : 2008 年 6 月 13 日
発売年月日 : 2008 年 7 月 1 日
承認事項の一部変更承認年月日及びその事項 : 2013年2月21日（単純疱疹：効能・効果及び用法・用量の追加）、2019年2月21日（単純疱疹：用法・用量の追加）

備考 :

- ・2019年2月21日の承認事項の一部変更承認時に、新たに医薬品リスク管理計画書の策定及び実施が承認条件に付された品目である。
- ・帯状疱疹、単純疱疹について、それぞれ2017年12月21日、2018年03月29日に再審査が終了している。
- ・調査報告の担当者 : [REDACTED]

電話 : [REDACTED] FAX : [REDACTED]

承認時までの副作用・感染症の発現状況一覧表

ファムシクロビル(AK120)の再発型単純疱疹患者を対象としたFamciclovirの第III相試験(プラセボ対照試験)／M521101-02

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	263
副作用等の発現症例数	14
副作用等の発現割合 (%)	5.32%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
神経系障害	5 (1.90)
浮動性めまい	2 (0.76)
頭痛	2 (0.76)
傾眠	3 (1.14)
心臓障害	1 (0.38)
動悸	1 (0.38)
胃腸障害	3 (1.14)
便秘	1 (0.38)
下痢	2 (0.76)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.38)
口渇	1 (0.38)
臨床検査	5 (1.90)
血中ビリルビン増加	1 (0.38)
血中クレアチニン増加	1 (0.38)
腎クレアチニン・クリアランス減少	2 (0.76)
白血球数増加	1 (0.38)
尿中蛋白陽性	1 (0.38)

MedDRA/J version (19.0)

使用上の注意の改訂の経緯

改訂年月	改訂内容	改訂理由
2020年4月	「7. 用法・用量に関連する注意」の改訂 (略：変更なし) (単純疱疹に対して1回1000mgを2回投与する場合) 7.5 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。 7.6 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。[8.3 参照] 7.7 次回の再発分として処方する場合は、以下の点に注意すること。 ・再発を繰り返す患者であることは、再発頻度が年間概ね3回以上などの病歴を参考に判断すること。[17.1.2 参照] ・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。 ・1回の再発分の処方に留めること。 7.8 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。[17.1.2 参照]	自主改訂
2020年4月	「11.1 重大な副作用」の改訂(一部改訂箇所のみ) 11. 副作用 次の副作用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。 11.1 重大な副作用 11.1.1 精神神経症状(頻度不明) 錯乱、幻覚、意識消失、痙攣、せん妄、脳症、意識障害(昏睡)、てんかん発作などがあらわれることがある。錯乱は主に高齢者であらわれることが報告されている。[9.8 参照] 11.1.2 ～11.1.5 (略：変更なし) 11.1.6 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、血小板減少性紫斑病(いずれも頻度不明) 11.1.7 呼吸抑制(頻度不明) 11.1.8 間質性肺炎(頻度不明) 11.1.9 肝炎、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明) 11.1.10 急性膵炎(頻度不明)	添付文書の新記載要領に基づく改訂
2020年4月	「9.6 授乳婦」の改訂 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。[16.3.4 参照]	添付文書の新記載要領に基づく改訂
2021年1月	「14. 適用上の注意」の改訂 14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 (効能共通) 14.1.1 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ある。 (単純疱疹に対して1回1000mgを2回投与する場合) 14.1.2 14.1.2 次回の再発分として処方する場合は、湿気を避けるためにアルミ袋に入れて保存するよう指導すること。 (略：変更なし)	自主改訂

医薬品リスク管理計画の実施状況

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		

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

特定使用成績調査の概要

調査の名称：ファムビル錠 5mg 特定使用成績調査	
目的	ファムビル錠（以下、本剤）の新規用法・用量である「再発性の単純疱疹患者に対して、本剤1000 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（口唇ヘルペスまたは性器ヘルペス）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（本剤当該用法・用量にて処方後、患者同意が得られた患者を連続的に登録する）
対象患者	当該用法・用量が初めて処方された患者
実施期間	2019年5月1日～2022年10月31日（予定）
目標症例数	400例
観察期間	当該用法・用量初回処方後12ヵ月
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	0例
備考	調査の詳細な報告書：添付資料2.5 実施計画書の変更： 2021年2月24日 症例登録進捗の遅れにより、登録期間を2ヵ月延長した。

追加のリスク最小化活動の概要

活動の名称：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て、本剤1回1000mgを2回投与する用法・用量について、患者に対し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	—
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	2019年2月21日から販売終了まで
備考	添付資料 2.4.2.

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}
合計	41	53	3	3	38	50
感染症および寄生虫症	6	6	1	1	5	5
ヘルペス性状湿疹	1	1	1	1	0	0
陰部ヘルペス	1	1	0	0	1	1
帯状疱疹	1	1	0	0	1	1
肺炎	1	1	0	0	1	1
単純ヘルペス再燃	2	2	0	0	2	2
血液およびリンパ系障害	1	1	1	1	0	0
血栓性微血管症	1	1	1	1	0	0
免疫系障害	1	1	0	0	1	1
過敏症	1	1	0	0	1	1
精神障害	2	5	0	0	2	5
不安	1	1	0	0	1	1
抑うつ気分	1	1	0	0	1	1
不眠症	1	1	0	0	1	1
落ち着きのなさ	1	1	0	0	1	1
気分の落ち込み	1	1	0	0	1	1
神経系障害	6	6	0	0	6	6
ジスキネジア	1	1	0	0	1	1
神経痛	2	2	0	0	2	2
錯感覚	1	1	0	0	1	1
痙攣発作	1	1	0	0	1	1
振戦	1	1	0	0	1	1
眼障害	3	5	1	1	2	4
眼充血	1	1	0	0	1	1
霧視	2	2	1	1	1	1
眼窩周囲腫脹	1	1	0	0	1	1
虹彩障害	1	1	0	0	1	1
心臓障害	1	1	0	0	1	1
頻脈	1	1	0	0	1	1
血管障害	1	1	0	0	1	1
低血圧	1	1	0	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	0	0	2	2
呼吸困難	1	1	0	0	1	1
咽喉刺激感	1	1	0	0	1	1
胃腸障害	2	4	0	0	2	4
痔核	1	2	0	0	1	2
口の感覚鈍麻	1	1	0	0	1	1
口腔粘膜のあれ	1	1	0	0	1	1
皮膚および皮下組織障害	3	4	0	0	3	4
脱毛症	1	1	0	0	1	1
アトピー性皮膚炎	1	1	0	0	1	1
皮膚びらん	1	1	0	0	1	1
皮膚潰瘍	1	1	0	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0	0	1	1
四肢痛	1	1	0	0	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
頻尿	1	1	0	0	1	1
非感染性膀胱炎	1	1	0	0	1	1
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
悪寒	1	1	0	0	1	1
不快感	1	1	0	0	1	1
疼痛	3	3	0	0	3	3
腫脹	1	1	0	0	1	1
臨床検査	3	3	0	0	3	3
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	1	1	0	0	1	1
血圧低下	1	1	0	0	1	1
体温低下	1	1	0	0	1	1
傷害、中毒および処置合併症	1	1	0	0	1	1
転倒	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J version(25.1)

注1) 各副作用等の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。

「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。

注2) 同一症例において、基本語(PT)が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数								再審査期間中の合計	備考
	2019年2月21日 ～ 2019年6月30日	2019年7月1日 ～ 2019年12月31日	2020年1月1日 ～ 2020年6月30日	2020年7月1日 ～ 2020年12月31日	2021年1月1日 ～ 2021年12月31日	2022年1月1日 ～ 2022年12月31日	2023年1月1日 ～ 2023年2月20日			
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	1	0	1		
ヘルペス性状態	0	0	0	0	0	1	0	1		
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1	0	0	1		
血栓性微血管症	0	0	0	0	1	0	0	1		
精神障害	0	0	0	1	0	0	0	1		
錯乱状態	0	0	0	1	0	0	0	1		承認時記載済み
神経系障害	0	0	0	0	0	2	0	2		
意識変容状態	0	0	0	0	0	0	1	1		承認時記載済み
浮動性めまい	0	0	0	0	0	1	0	1		承認時記載済み
脳症	0	0	0	0	0	1	0	1		承認時記載済み
てんかん	0	0	0	0	0	0	1	1		承認時記載済み
頭痛	0	0	0	0	0	1	0	1		承認時記載済み
眼障害	0	0	0	1	0	0	0	1		
癢疹	0	0	0	1	0	0	0	1		
血管障害	0	0	0	1	0	0	0	1		
ショック	0	0	0	1	0	0	0	1		承認時記載済み
胃腸障害	1	0	0	0	0	0	0	1		
腹痛	1	0	0	0	0	0	0	1		承認時記載済み
嘔吐	1	0	0	0	0	0	0	1		承認時記載済み
皮膚および皮下組織障害	1	0	0	0	0	0	0	1		
紅斑	1	0	0	0	0	0	0	1		承認時記載済み
筋骨格系および結合組織障害	1	0	0	0	0	0	0	1		
横紋筋融解症	1	0	0	0	0	0	0	1		承認時記載済み
腎および尿路障害	0	0	0	0	1	0	0	1		
急性腎障害	0	0	0	0	1	0	0	1		承認時記載済み
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0	0	0	0	0	0	1		
倦怠感	1	0	0	0	0	0	0	1		承認時記載済み
出荷数量	■錠	■錠	■錠	■錠	■錠	■錠	■錠	■錠		

MedDRA/J version(25.1)

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査・試験名：ファムビル[®]錠 250mg 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(口唇ヘルペス又は生殖器ヘルペス)に対する安全性及び適正使用状況の確認」
安全性解析対象症例数

安全性検討事項	569	
	重篤	非重篤
	発現症例数(発現割合)	発現症例数(発現割合)
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） ^{*1}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
重篤な皮膚障害 ^{*2}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
急性腎障害 ^{*3}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
横紋筋融解症 ^{*4}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
ショック、アナフィラキシー ^{*5}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
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 ^{*6}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
精神神経症状（意識障害、妄想、てんかん発作、麻痺等） ^{*7}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
呼吸抑制、無呼吸 ^{*8}	0 (0.00%)	1 (0.18%)
呼吸困難	0 (0.00%)	1 (0.18%)
間質性肺炎 ^{*9}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
肝炎、肝機能障害、黄疸 ^{*10}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
急性膵炎 ^{*11}	0 (0.00%)	0 (0.00%)
使用実態下における再発性の単純疱疹（口唇ヘルペス又は生殖器ヘルペス）に対する適正使用に係る情報に関連する症例	0 (0.00%)	0 (0.00%)

MedDRA/J version(25.1)

- ^{*1} MedDRA/J version (25.1) 基本語：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、精神病的障害、大脳障害、肝性脳症、神経系障害、神経学的症状
- ^{*2} MedDRA/J version (25.1) 基本語：ステイーヴンス・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、多形紅斑および以下の事象（薬疹、固定疹、紅斑、環状紅斑、紅斑性皮疹、網状皮斑、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）のうち重篤なもの
- ^{*3} MedDRA/J version (25.1) 基本語：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
- ^{*4} MedDRA/J version (25.1) 基本語：横紋筋融解症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加
- ^{*5} MedDRA/J version (25.1) 基本語：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
- ^{*6} MedDRA/J version (25.1) 基本語：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
- ^{*7} MedDRA/J version (25.1) 基本語：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
- ^{*8} MedDRA/J version (25.1) 基本語：呼吸抑制、呼吸困難、呼吸窮迫、無呼吸、労作性呼吸困難
- ^{*9} MedDRA/J version (25.1) 基本語：間質性肺炎患、特発性間質性肺炎
- ^{*10} MedDRA/J version (25.1) 基本語：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
- ^{*11} MedDRA/J version (25.1) 基本語：急性膵炎

外国措置報告の状況

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の 公表状況	PMDA 識別番号	種類
該当なし	-	-	-	-

研究報告の状況

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA 識別番号	種類
該当なし	-	-	-

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：ファムビル[®]錠 250mg 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〕

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	569
副作用等の発現症例数	16
副作用等の発現割合	2.81%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
感染症および寄生虫症	2 (0.35%)
陰部ヘルペス	1 (0.18%)
単純ヘルペス再燃	1 (0.18%)
神経系障害	5 (0.88%)
浮動性めまい	1 (0.18%)
頭痛	5 (0.88%)
心臓障害	1 (0.18%)
動悸	1 (0.18%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.18%)
呼吸困難	1 (0.18%)
胃腸障害	4 (0.70%)
痔核	1 (0.18%)
悪心	2 (0.35%)
口内炎	1 (0.18%)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.53%)
アトピー性皮膚炎	1 (0.18%)
発疹	1 (0.18%)
皮膚びらん	1 (0.18%)
皮膚潰瘍	1 (0.18%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.53%)
異常感	1 (0.18%)
倦怠感	1 (0.18%)
発熱	1 (0.18%)

MedDRA/J version(25.1)