

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗ヘルペスウイルス剤

ファムシクロビル錠

# ファムビル<sup>®</sup>錠 250mg

Famvir<sup>®</sup> Tablets

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| 剤形                              | フィルムコート錠   |
| 製剤の規制区分                         | 処方箋医薬品<br>注意－医師等の処方箋により使用すること  |
| 規格・含量                           | 1錠中 ファムシクロビル 250 mg 含有   |
| 一般名                             | 和名：ファムシクロビル（JAN）<br>洋名：Famciclovir（JAN、INN）  |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2008年 4月 16日<br>薬価基準収載年月日：2008年 6月 13日<br>販売開始年月日：2008年 7月 1日  |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名           | 販売：マルホ株式会社<br>製造販売：旭化成ファーマ株式会社<br>提携：ノバルティス ファーマAG   |
| 医薬情報担当者の連絡先                     |  |
| 問い合わせ窓口                         | マルホ株式会社 製品情報センター<br>TEL:0120-12-2834<br>受付時間：9時30分～17時30分<br>（土、日、休日および当社休業日を除く）<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="https://www.maruho.co.jp/medical/index.html">https://www.maruho.co.jp/medical/index.html</a> |

本IFは2021年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」, 「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じで行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

|                      |    |                          |    |
|----------------------|----|--------------------------|----|
| I. 概要に関する項目          | 1  | 4. 用法及び用量に関連する注意         | 12 |
| 1. 開発の経緯             | 1  | 5. 臨床成績                  | 14 |
| 2. 製品の治療学的特性         | 1  | VI. 薬効薬理に関する項目           | 25 |
| 3. 製品の製剤学的特性         | 2  | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群     | 25 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性   | 3  | 2. 薬理作用                  | 25 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 3  | VII. 薬物動態に関する項目          | 31 |
| 6. RMPの概要            | 3  | 1. 血中濃度の推移               | 31 |
| II. 名称に関する項目         | 5  | 2. 薬物速度論的パラメータ           | 33 |
| 1. 販売名               | 5  | 3. 母集団（ポピュレーション）解析       | 34 |
| 2. 一般名               | 5  | 4. 吸収                    | 34 |
| 3. 構造式又は示性式          | 5  | 5. 分布                    | 34 |
| 4. 分子式及び分子量          | 5  | 6. 代謝                    | 36 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質      | 5  | 7. 排泄                    | 38 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号    | 6  | 8. トランスポーターに関する情報        | 38 |
| III. 有効成分に関する項目      | 7  | 9. 透析等による除去率             | 38 |
| 1. 物理化学的性質           | 7  | 10. 特定の背景を有する患者          | 38 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 8  | 11. その他                  | 40 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法    | 8  | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 41 |
| IV. 製剤に関する項目         | 9  | 1. 警告内容とその理由             | 41 |
| 1. 剤形                | 9  | 2. 禁忌内容とその理由             | 41 |
| 2. 製剤の組成             | 9  | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由    | 41 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量      | 9  | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由    | 41 |
| 4. 力価                | 10 | 5. 重要な基本的注意とその理由         | 41 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物     | 10 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意     | 42 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性   | 10 | 7. 相互作用                  | 44 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性      | 10 | 8. 副作用                   | 45 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 11 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響          | 52 |
| 9. 溶出性               | 11 | 10. 過量投与                 | 52 |
| 10. 容器・包装            | 11 | 11. 適用上の注意               | 52 |
| 11. 別途提供される資材類       | 11 | 12. その他の注意               | 53 |
| 12. その他              | 11 | IX. 非臨床試験に関する項目          | 55 |
| V. 治療に関する項目          | 12 | 1. 薬理試験                  | 55 |
| 1. 効能又は効果            | 12 | 2. 毒性試験                  | 57 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意     | 12 |                          |    |
| 3. 用法及び用量            | 12 |                          |    |

|   |    |
|---|----|
| <b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....                   | 64 |
| 1. 規制区分.....                                  | 64 |
| 2. 有効期間.....                                  | 64 |
| 3. 包装状態での貯法.....                              | 64 |
| 4. 取扱い上の注意.....                               | 64 |
| 5. 患者向け資材.....                                | 64 |
| 6. 同一成分・同効薬.....                              | 64 |
| 7. 国際誕生年月日.....                               | 64 |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価<br>基準収載年月日、販売開始年月日..... | 65 |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追<br>加等の年月日及びその内容.....    | 65 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び<br>その内容.....           | 65 |
| 11. 再審査期間.....                                | 65 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報.....                         | 65 |
| 13. 各種コード.....                                | 65 |
| 14. 保険給付上の注意.....                             | 65 |
| <br>  |    |
| <b>X I. 文献</b> .....                          | 66 |
| 1. 引用文献.....                                  | 66 |
| 2. その他の参考文献.....                              | 68 |
| <br>  |    |
| <b>X II. 参考資料</b> .....                       | 69 |
| 1. 主な外国での発売状況.....                            | 69 |
| 2. 海外における臨床支援情報.....                          | 74 |
| <br>  |    |
| <b>X III. 備考</b> .....                        | 78 |
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う<br>にあたっての参考情報.....      | 78 |
| 2. その他の関連資料.....                              | 81 |

## 略語表

| 略語     | 略語内容                                      |
|--------|---|
| ACV    | aciclovir (アシクロビル)                        |
| FCV    | famciclovir (ファミシクロビル)                    |
| HIV    | human immunodeficiency virus (ヒト免疫不全ウイルス) |
| HSV    | herpes simplex virus (単純ヘルペスウイルス)         |
| 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)  |
| PHN    | post-herpetic neuralgia (帯状疱疹後神経痛)        |
| VACV   | valaciclovir hydrochloride (バラシクロビル塩酸塩)   |
| VZV    | varicella-zoster virus (水痘・帯状疱疹ウイルス)      |

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

ファムビルの有効成分であるファムシクロビルは、プリン骨格を有する新規化合物であり、吸収後、肝臓でペンシクロビルに代謝され、抗ウイルス活性を示すプロドラッグです<sup>1,2)</sup>。ペンシクロビルは、単純ヘルペスウイルス（HSV）及び水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV）に対して増殖抑制作用を有することが認められていますが（*in vitro*）<sup>3,4)</sup>、腸管からの吸収率が低いことから、その改善を目的としてジアセチル-6-デオキシ誘導体であるファムシクロビルが合成され、経口の抗ヘルペスウイルス薬として開発されました。

本剤の作用機序はアシクロビルと類似しており、ペンシクロビルは HSV 及び VZV 感染細胞内で活性型となり、ウイルスの DNA 合成を阻害し、増殖を抑制します（*in vitro*）<sup>2,5)</sup>。

日本国内に先駆けて開発された欧米諸国では、プラセボ又はアシクロビルを対照とした臨床試験が実施され、1993年6月にイギリス及びアメリカにおいて、同一の資料を用いて「帯状疱疹」及び「単純疱疹」の適応症で申請されました。その結果、「帯状疱疹」の適応症について、イギリスでは、1回 250 mg 1日 3回投与で 1993年12月に承認され、アメリカでは、申請中に追加提出されたプラセボを対照とした試験の帯状疱疹後神経痛（PHN）に対する長期観察成績を含めて審査され、PHN に対する効果を考慮し、1回 500 mg 1日 3回投与で 1994年6月に承認されました。

なお、海外では 2000年にスミスクライン・ビーチャム社（現グラクソ・スミスクライン社）よりノバルティス ファーマ社が権利を承継し、2012年11月までにイギリス及びアメリカを含む約 50カ国において、「帯状疱疹」、「単純疱疹（口唇ヘルペス、性器ヘルペスを含む）」、「性器ヘルペスの再発抑制\*」の適応症で承認を取得しています。日本国内においては、スミスクライン・ビーチャム社が 1990年6月より第 I 相臨床試験を開始し、2003年以降は旭化成ファーマ社が開発を引き継ぎ、2008年4月に「帯状疱疹」、2013年2月に「単純疱疹」の適応症で、また、2019年2月に「単純疱疹」の治療における新たな「用法・用量」として「再発性の単純疱疹」に対して 1回 1000 mg を 2回投与する用法・用量が承認されました。

\*：本剤の日本での適応はありません。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) ファムビルは、ファムシクロビルを 250 mg 含有するフィルムコート錠で、単純疱疹に 1回 1錠、帯状疱疹に 1回 2錠、いずれも 1日 3回投与、また、再発性の単純疱疹の場合は、1回 4錠を 2回投与することもできる経口の抗ヘルペスウイルス薬です。（「IV. 1. 剤形」、「V. 3. 用法及び用量」の項参照）
- (2) ファムシクロビルは、肝代謝によりペンシクロビルに変換されるプロドラッグで、生物学的利用率は 77%です（外国人データ）。（「VII. 4. 吸収」、「VII. 6. 代謝」の項参照）
- (3) ペンシクロビル 3リン酸の単純ヘルペス 1型、単純ヘルペス 2型及び水痘・帯状疱疹ウイルス感染細胞内半減期は、それぞれ 10時間、20時間、9.1時間です（*in vitro*）。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

- (4) 口唇・顔面ヘルペス、カポジ水痘様発疹症、性器ヘルペスを対象とした国内二重盲検比較試験において、全ての単純疱疹の病変部位が治癒するまでの日数の50%点は6日であり、バラシクロビル塩酸塩に対する非劣性が検証されました。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (5) 再発性の単純疱疹（口唇ヘルペス及び性器ヘルペス）を対象とした国内二重盲検臨床試験において、単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間の50%点は4.7日であり、プラセボに対する優越性が検証されました。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (6) 帯状疱疹を対象とした国内二重盲検比較試験において、病変部位が完全痂皮化するまでの日数の50%点は7日であり、アシクロビルに対する非劣性が検証されました。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (7) 帯状疱疹の急性期の皮膚症状や疼痛を改善します。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）（参考）プラセボに比べて、帯状疱疹関連疼痛が消失するまでの期間を有意に短縮しました（海外データ）。
- (8) 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ました。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%）等でした。（効能追加時）（「VIII. 8. 副作用」の項参照）
- 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ました。主な副作用は、腹痛2例（0.5%）等でした。（再審査終了時）（「VIII. 8. 副作用」の項参照）
- 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ました。主な副作用は、傾眠3例（1.1%）等でした。（用法・用量追加時）（「VIII. 8. 副作用」の項参照）
- 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ました。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%）等でした。（承認時）（「VIII. 8. 副作用」の項参照）
- 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ました。主な副作用は、浮腫4例（0.1%）、悪心4例（0.1%）等でした。（再審査終了時）（「VIII. 8. 副作用」の項参照）
- なお、重大な副作用として精神神経症状、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、血小板減少性紫斑病、呼吸抑制、間質性肺炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、急性膵炎があらわれることがあります。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない。

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

|                          |    |   |
|--------------------------|----|---|
| 適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル・参照先  |
| RMP                      | 有  | (「I. 6. RMPの概要」の項参照)  |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材  | 有  | ・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)<br>(「XIII. 備考」の項参照) |
| 最適使用推進ガイドライン             | 無  | —   |
| 保険適用上の留意事項通知             | 無  | —   |

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### (1) 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。

##### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない。

#### 6. RMPの概要

##### 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

| 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) | 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 | 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 |
| 重篤な皮膚障害                       | 精神神経症状(意識障害、妄想、てんかん発作、麻痺等)              |  |
| 急性腎障害                         | 呼吸抑制、無呼吸                                |  |
| 横紋筋融解症                        | 間質性肺炎                                   |  |
| ショック、アナフィラキシー                 | 肝炎、肝機能障害、黄疸                             |  |
|                               | 急性膵炎                                    |  |
| 有効性に関する検討事項                   |   |  |
| 該当なし                          |   |  |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 医薬品安全性監視計画の概要   |
|---|
| 通常の医薬品安全性監視活動   |
| 追加の医薬品安全性監視活動   |
| 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） |
| 有効性に関する調査・試験の計画の概要  |
| 該当なし  |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| リスク最小化計画の概要  |
|--|
| 通常のリスク最小化活動  |
| 追加のリスク最小化活動  |
| 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 |

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名

ファミビル<sup>®</sup>錠 250mg

(2) 洋名

Famvir<sup>®</sup> Tablets

(3) 名称の由来

ファミシクロビル (Famciclovir) に由来

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ファミシクロビル (JAN)

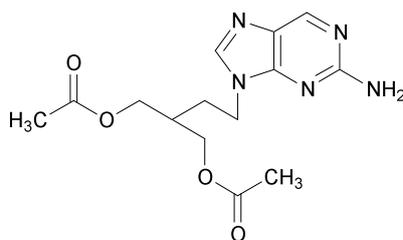
(2) 洋名 (命名法)

Famciclovir (JAN、INN)

(3) ステム (s t e m)

抗ウイルス剤、複素二環化合物 : -ciclovir

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

分子量 : 321.33

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

[2-(acetyloxymethyl)-4-(2-aminopurine-9-yl)-butyl]acetate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：BRL42810、AK-120

略号：FCV

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～微黄色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

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。

| 溶媒名                    | ファムシクロビル 1g を溶かすのに要する溶媒量(mL) | 「日本薬局方」の溶解性を示す用語 |
|------------------------|------------------------------|------------------|
| アセトニトリル                | 5                            | 溶けやすい            |
| メタノール                  | 3                            | 溶けやすい            |
| エタノール(95)              | 9                            | 溶けやすい            |
| <i>N,N</i> -ジメチルアセトアミド | 3                            | 溶けやすい            |
| 水                      | 60                           | やや溶けにくい          |

##### (3) 吸湿性

25°C/90%RH で 1 ヶ月保存した結果、吸湿性は認められなかった。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 102~105°C

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa (25°C) = 約 3.84

##### (6) 分配係数

1.23 (n-オクタノール/pH 7.4 緩衝液)

##### (7) その他の主な示性値

旋光度 : 本品の水溶液 (1→50) は、施光性を示さなかった。

pH : 水溶液 (1→15) の pH は 6.68 ~ 7.16 を示した。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試 験    | 保存条件      | 保存形態           | 保存期間                    | 結 果                  |   |
|--------|-----------|----------------|-------------------------|----------------------|---|
| 長期保存試験 | 25℃       | 褐色ガラス瓶<br>(密栓) | 36 ヶ月                   | 規格内                  |   |
| 加速試験   | 40℃/75%RH | 褐色ガラス瓶<br>(開栓) | 6 ヶ月                    | 規格内                  |   |
| 苛酷試験   | 温度        | 60℃            | 褐色ガラス瓶<br>(密栓)          | 3 ヶ月                 | 規格内   |
|        | 湿度        | 25℃/90%RH      | 褐色ガラス瓶<br>(開栓)          | 3 ヶ月                 | 1 ロットで水分が 2 ヶ月目に 0.3%、3 ヶ月目に 0.8%増加し、規格外となった。 |
|        | 光         | 白色蛍光灯          | ガラス製シャーレ <sup>注1)</sup> | 積算照度<br>180 万 Lux・hr | 規格内   |

試験項目：性状、溶状（透過率、外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル）、融点、類縁物質、水分<sup>注2)</sup>、定量

注 1) 無色透明のガラス製シャーレに本品を均一に薄く広げ、無色透明の塩化ビニル製ラップで覆った。

注 2) 加速試験における全保存試料及び苛酷試験における加湿条件下の全保存試料について測定。

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

- ・ 紫外可視吸光度測定法
- ・ 赤外吸収スペクトル測定法

定量法：

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：243 nm）

カラム：内径約 4.6 mm、長さ約 25 cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

移動相：pH 6.8 の 0.1 mol/L リン酸二水素ナトリウム緩衝液/メタノール混液（18：7）

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコート錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

| 販売名          | 外形  | 色調 | 直径        | 厚み       | 重量       |
|--------------|---|----|-----------|----------|----------|
| ファムビル錠 250mg |  | 白色 | 約 10.1 mm | 約 4.6 mm | 約 339 mg |

#### (3) 識別コード

FAMVIR250（錠剤に刻印及び PTP シートに表示）

#### (4) 製剤の物性

崩壊性 8.1 ～ 16.8 分（5 ロットの最小～最大崩壊時間）

#### (5) その他

該当しない。

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

|      |   |
|------|---|
| 有効成分 | 1 錠中<br>ファムシクロビル 250 mg   |
| 添加剤  | 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 |

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない。

#### (3) 熱量

該当しない。

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない。

#### 4. 力価

該当しない。

#### 5. 混入する可能性のある夾雑物

##### (1) 類縁物質 I

9-(4-acetoxy-3-hydroxymethylbut-1-yl)-2-aminopurine

##### (2) 類縁物質 III

9-(4-acetoxy-3-acetoxymethylbut-1-yl)-2-{1-[9-(4-acetoxy-3-acetoxymethylbut-1-yl)-2-amino-purine-8-yl]}-ethyl-aminopurine

\* 構造式等については「IX. 非臨床試験に関する項目 2. (7) 4)」の項参照

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験     | 保存条件       | 保存形態                 | 保存期間                        | 結果                   |   |
|--------|------------|----------------------|-----------------------------|----------------------|---|
| 長期保存試験 | 25°C       | ピロー包装 <sup>注1)</sup> | 36 ヶ月                       | 規格内                  |   |
| 加速試験   | 40°C/75%RH | ピロー包装 <sup>注1)</sup> | 6 ヶ月                        | 規格内                  |   |
| 苛酷試験   | 温度         | 60°C                 | 無包装                         | 3 ヶ月                 | 規格内   |
|        | 湿度         | 25°C/90%RH           | 無包装<br>ピロー包装 <sup>注1)</sup> | 3 ヶ月                 | 無包装及びピロー包装は規格内であった。<br>参考試験 <sup>注3)</sup> において、無包装は水分の増加、硬度の低下及び類縁物質の若干の増加が認められた。ピロー包装は変化なし。 |
|        | 光          | 白色蛍光灯                | 無包装                         | 積算照度<br>180 万 Lux・hr | 規格内   |

試験項目：性状、水分<sup>注2)</sup>、硬度、崩壊試験、溶出試験、類縁物質、定量

注 1) PTP 包装 (ポリ塩化ビニル・アルミニウム箔) をアルミニウムラミネートにより二重包装したもの。

注 2) 長期保存試験、加速試験及び苛酷試験における加湿条件下の全保存試料について測定。

注 3) 安定性試験において規格値を設定しなかった水分、硬度、類縁物質の数値変動を参考試験として確認。

#### < 参考 >

| 保存条件                      | 保存形態   | 保存期間             | 結果   |
|---------------------------|--------|------------------|--|
| 太陽光下 <sup>注1)</sup>       | 無包装    | 6 ヶ月             | 2 ヶ月で黄色の変色がみられた。   |
|                           | PTP 包装 | 6 ヶ月             | 3 ヶ月で淡黄色、6 ヶ月で黄色の変色がみられた。  |
| 25°C/60%RH <sup>注2)</sup> | PTP 包装 | 12 ヶ月<br>(試験継続中) | 水分が 3 ヶ月で最大 0.7%、6 ヶ月で最大 1.0%増加し、その後は変化なし。6 ヶ月までで最大約 15 分の溶出遅延が認められ、以降は変化なし。 |

注 1) 試験項目：外観 (錠剤塩ビ面を目視で確認し、着色の程度を未暴露品と比較した。)

注 2) 試験項目：性状、確認試験、類縁物質、定量法、水分、溶出性 (溶出プロファイル)、硬度

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない。

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし。

## 9. 溶出性

方法：日局 一般試験法 溶出試験法 パドル法

条件：回転数 50 rpm

試験液 水 900 mL

結果：85.3～103.3%（30 分間の溶出率、4 ロットの最小～最大）

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし。

(2) 包装

PTP：42錠（6錠×7）

(3) 予備容量

該当しない。

(4) 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

## 11. 別途提供される資材類

該当しない。

## 12. その他

該当資料なし。

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- 単純疱疹
- 帯状疱疹

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 〈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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

各効能において、海外承認用量及び海外臨床試験結果を参考に、国内で臨床試験を実施し、有効性及び安全性が確認された用法・用量を設定した。「V.5. (3) 用量反応探索試験、及び (4) 検証的試験」参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法・用量に関連する注意

##### 〈効能共通〉

7.1 腎機能障害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。[7.2、9.2、9.8、16.6.1 参照]

腎機能に応じた本剤の減量の目安<sup>注)</sup>

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

注) 外国人における成績<sup>6~8)</sup>をもとに設定した。

7.2 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。[7.1、9.2、9.8、16.6.1 参照]

〈単純疱疹に対して1回250 mgを1日3回投与する場合〉

- 7.3 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。
- 7.4 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1000 mg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〕

〈帯状疱疹〉

- 7.9 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。
- 7.10 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。

〈解説〉

〈効能共通〉

7.1 腎機能障害患者

本剤は主として腎臓から排泄されるため、腎機能障害のある患者では本剤の排泄が遅延し、高い血中濃度が持続するおそれがある。外国において、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で急性腎障害が報告されていることから、腎機能障害のある患者では投与間隔をあけて減量するなど、注意を設定した。また、外国において、クレアチニンクリアランス（CL<sub>cr</sub>）値の異なる腎機能障害者18例及び健常成人9例にファミシクロビル500 mgを単回経口投与したところ、活性代謝物であるペンシクロビルのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は腎機能の低下の程度に伴い増加し、t<sub>1/2</sub>の延長及び尿中排泄率の減少がみられ、腎クリアランスは、CL<sub>cr</sub>の低下に伴い直線的に低下し、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<sup>6)</sup>。

以上のことから、腎機能障害患者では、本剤の用法・用量を調整する必要があることから、本邦と用法・用量が同一である米国における投与間隔の目安をもとに、本邦における腎機能に応じた本剤の投与量及び投与間隔の目安を記載したので、これを参考に、用法・用量を調整すること。

## 7.2 血液透析患者

外国において、血液透析 24 時間前の腎不全患者 3 例を対象に、ペンシクロビル 5 mg/kg を 1 時間かけて点滴静注し、4 時間の血液透析を施行したところ、ペンシクロビルの血漿中濃度が約 75% 低下することが認められた<sup>9)</sup>。血液透析患者では腎機能が低下しており本剤はほとんど排泄されないので、本剤の 250 mg を透析直後に投与し、次の透析までの期間は本剤を投与しないこと。

〈単純疱疹に対して 1 回 250 mg を 1 日 3 回投与する場合〉

7.3 単純疱疹ウイルスは初期症状からの短い期間に活発に増殖するため、初期症状発現後、速やかに抗ウイルス剤の投与を開始することにより、皮疹の進行抑制、治癒までの日数の短縮が期待される。従って、発病早期に本剤の投与を開始すること。

7.4 国内の臨床試験において、本剤 1 回 250 mg を 1 日 3 回 5 日間で十分な有効性が示されたことより、投与期間の目安とした。本剤投与期間中に症状の改善の兆しがみられない場合、あるいは症状の悪化が認められた場合には、漫然と長期にわたり投与することは避け、他の治療へ切り替えること。

〈単純疱疹に対して 1 回 1000 mg を 2 回投与する場合〉

7.5 患者選択に関する注意事項として設定した。

7.6 服用のタイミングに関する注意事項として設定した。「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等に関する項目）」の「5. 重要な基本的注意とその理由」の項も参照すること。

7.7 次の再発分の処方に関する注意事項として設定した。腎機能障害患者への投与については「Ⅴ. 治療に関する項目」の「7. 用法・用量に関連する注意」の「7.1」の項も参照すること。

〈帯状疱疹〉

7.9 単純疱疹と同じ理由から、帯状疱疹においてもウイルスが盛んに増殖している早い時期（紅斑期や水疱期）に使用すべきであるといわれている<sup>10)</sup>。帯状疱疹に対しても、発病早期に投与を開始すること。

7.10 国内の臨床試験において、本剤 1 回 500 mg を 1 日 3 回 7 日間で十分な有効性が示されたことより、投与期間の目安とした。本剤投与期間中に症状の改善の兆しがみられない場合、あるいは症状の悪化が認められた場合には、漫然と長期にわたり投与することは避け、他の治療へ切り替えること。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

ファミビル臨床試験一覧表

| 試験区分    | 試験の種類 | 対 象  | 症例数  | 用法・用量                 | 投与期間 |
|---------|-------|------|--|-----------------------|------|
| 第 I 相試験 | 二重盲検法 | 健常成人 | 1 用量群 12 例<br>[ FCV 群 8 例<br>P 群 4 例<br>計 36 例 | 250、500<br>又は 1000 mg | 単回   |

| 試験区分                            | 試験の種類                                | 対 象                 | 症例数   | 用法・用量   | 投与期間   |     |
|---------------------------------|--------------------------------------|---------------------|---|---|--|-----|
| 第Ⅰ相試験                           | 単回投与                                 | クロスオーバー法<br>(食事の影響) | 健常成人  | 12 例  | 500 mg (空腹時<br>又は食後投与)                           | 単回  |
|                                 | 反復投与                                 | 二重盲検法               | 健常成人  | FCV 群 8 例<br>P 群 4 例                                    | 1 回 750 mg<br>1 日 3 回<br>(1 及び 7 日目は<br>1 日 1 回) | 7 日 |
| 前期<br>第Ⅱ相<br>試験                 | オープン試験                               | 帯状疱疹                | 44 例  | 1 回 750 mg<br>1 日 3 回                                   | 7 日  |     |
| 後期<br>第Ⅱ相<br>試験                 | 二重盲検<br>比較試験<br>(用量検索)               |                     | 203 例<br>75 mg 群 : 66 例<br>250 mg 群 : 68 例<br>750 mg 群 : 69 例                             | 1 回 75、250<br>又は 750 mg<br>1 日 3 回                      | 7 日  |     |
| 第Ⅲ相<br>試験                       | 二重盲検<br>比較試験<br>(対照薬 : アシクロビル)       |                     | 247 例<br>FCV 群:122 例<br>ACV 群:125 例   | 1 回 250 mg<br>1 日 3 回                                   | 7 日  |     |
| 追加<br>第Ⅲ相<br>試験                 | 二重盲検<br>比較試験<br>(対照薬 : アシクロビル)       |                     | 471 例<br>FCV 群:233 例<br>ACV 群:238 例   | 1 回 500 mg<br>1 日 3 回                                   | 7 日  |     |
| 海外<br>第Ⅲ相<br>試験 007             | 二重盲検<br>比較試験<br>(対照薬 : アシクロビル)       |                     | 545 例<br>FCV<br>250 mg 群 : 134 例<br>500 mg 群 : 134 例<br>750 mg 群 : 138 例<br>ACV 群 : 139 例 | 1 回 250、500<br>又は 750 mg<br>1 日 3 回                     | 7 日  |     |
| 海外<br>第Ⅲ相<br>試験 008             | 二重盲検<br>比較試験<br>(対照薬 : プラセボ)         |                     | 419 例<br>500 mg 群 : 138 例<br>750 mg 群 : 135 例<br>P 群 : 146 例                              | 1 回 500<br>又は 750 mg<br>1 日 3 回                         | 7 日  |     |
| 海外<br>第Ⅲ相<br>試験 008<br>追補       | 二重盲検<br>比較試験<br>追跡調査<br>(対照薬 : プラセボ) |                     |   |   |  |     |
| 前期<br>第Ⅱ相<br>試験                 | オープン試験                               | 単純疱疹                | 43 例  | FCV 500 mg<br>1 日 2 回                                   | 5 日  |     |
| 後期<br>第Ⅱ相<br>試験                 | 二重盲検<br>比較試験<br>(用量検索)               |                     | 計 161 例<br>125 mg 群:53 例<br>250 mg 群:54 例<br>500 mg 群:54 例                                | 125mg、250 mg、<br>又は 500 mg<br>1 日 3 回                   | 5 日  |     |
| 第Ⅲ相<br>比較試験                     | 二重盲検<br>比較試験<br>(対照薬 : アシクロビル)       |                     | 計 245 例<br>FCV 群:127 例<br>ACV 群:118 例   | FCV 250 mg<br>1 日 3 回<br>ACV 200 mg<br>1 日 5 回          | 5 日  |     |
| 追加<br>第Ⅲ相<br>比較試験               | 二重盲検<br>比較試験<br>(対照薬 : パラシクロビル塩酸塩)   |                     | 計 562 例<br>FCV 群:281 例<br>VACV 群:281 例  | FCV 250 mg<br>1 日 3 回<br>VACV 500 mg<br>1 日 2 回         | 5 日  |     |
| 第Ⅲ相<br>試験                       | オープン試験                               |                     | 108 例   | FCV 250 mg<br>1 日 3 回                                   | 5 日  |     |
| 第Ⅲ相<br>比較試験                     | 二重盲検<br>比較試験<br>(対照薬 : プラセボ)         |                     | 再発性の<br>単純疱疹<br>(口唇ヘルペス、<br>性器ヘルペス)   | 計 531 例<br>FCV 群:263 例<br>P 群:268 例                     | 1 回 1000 mg を<br>2 回投与                           | 1 日 |
| 海外<br>第Ⅲb 相試験<br>2403<br>(参考資料) | 二重盲検<br>比較試験<br>(対照薬 : プラセボ)         | 再発性の<br>口唇ヘルペス      | 計 701 例<br>1500 mg 群 : 277 例<br>750 mg 群 : 220 例<br>P 群 : 254 例                           | 1500 mg を 1 日 1 回<br>経口投与又は<br>750 mg を 1 日 2 回<br>経口投与 | 1 日  |     |
| 海外<br>第Ⅳ相試験<br>2402<br>(参考資料)   | 二重盲検<br>比較試験<br>(対照薬 : プラセボ)         | 再発性の<br>性器ヘルペス      | 計 329 例<br>FCV 群 : 163 例<br>P 群 : 166 例   | 1000 mg を 1 日 2 回<br>経口投与                               | 1 日  |     |

FCV 群 : ファムシクロビル群、P 群 : プラセボ群  
ACV 群 : アシクロビル群、VACV 群 : パラシクロビル塩酸塩群 (対照薬群)

## (2) 臨床薬理試験<sup>11)</sup>

### 1) 単回投与時<sup>注)</sup>

健康成人に本剤 250 mg、500 mg 及び 1000 mg（各群 8 例）を単回経口投与した結果、医師の診察、自覚症状、理学的検査及び臨床検査の成績に本剤に起因すると考えられる異常所見は認められなかった。

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 250 mg（単純疱疹）又は 500 mg（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 1000 mg を 2 回経口投与することもできる。」である。

### 2) 反復投与時

健康成人 8 例に本剤 750 mg<sup>注)</sup> を 7 日間反復経口投与（1 及び 7 日目は 1 日 1 回、2～6 日目は 1 日 3 回）した結果、本剤との関連性が否定できない有害事象として自覚症状は下痢及び口唇炎が各 1 例に認められ、臨床検査値の異常変動として AST(GOT)、ALT(GPT) 及び CK(CPK) 値の上昇並びに ALT(GPT) 値の上昇が各 1 例に認められたが臨床上問題となる所見とは考えられず、他に本剤に起因する異常は認められなかった。

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 250 mg（単純疱疹）又は 500 mg（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 1000 mg を 2 回経口投与することもできる。」である。

## (3) 用量反応探索試験<sup>12, 13) 注)</sup>

1) 単純ヘルペスウイルス感染症のうち、性器ヘルペス初感染及びカポジ水痘様発疹症を対象疾患として、FCV の 125 mg、250 mg、500 mg の 3 用量、1 日 3 回 5 日間投与による至適用量の検索及び有効性、安全性並びに有用性を検討する二重盲検比較試験を実施した。

### ① 有効性

有効率は、125 mg 投与群 78.0%、250 mg 投与群 93.2%、500 mg 投与群 88.1% であり、Kruskal-Wallis 検定、Dunnnett の多重比較のいずれにおいても有意差は認められなかった。開鍵後に探索的に行った max t 法では 125 mg 投与群と 250 mg、500 mg 投与群の間に有意な段差が認められた ( $p=0.046$ )。

発症早期である第 1-4 病日の症例では、Dunnnett の多重比較検定において、125 mg 投与群と 250 mg 投与群に有意差が認められた ( $p=0.009$ )。また、悪化例の 4 例中 3 例が 125 mg 投与群であった。

### ② 安全性

安全率は、125 mg 投与群 95.1%、250 mg 投与群 95.5%、500 mg 投与群 100% であり、Kruskal-Wallis 検定及び Dunnnett の多重比較において有意差は認められなかった ( $p=0.358$ , 125 mg vs 250 mg:  $p=0.994$ , 125 mg vs 500 mg:  $p=0.339$ )。治験薬剤との関連性が否定できない副作用は、125 mg 投与群で「譫妄」が 1 例、250 mg 投与群で「全身倦怠」が 1 例みられたが、症状はいずれも軽度であった。なお、解析完全除外症例の 1 例（125 mg 投与群）で「頭重感」がみられたが、軽度の症状であった。

治験薬剤との関連性が否定できない臨床検査値の異常変動は、125 mg 投与群 2 例 3 件、250 mg 投与群 2 例 2 件、500 mg 投与群 4 例 4 件にみられたが、いずれも臨床的に問題となるものではなかった。

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 250 mg (単純疱疹) 又は 500 mg (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 1000 mg を 2 回経口投与することもできる。」である。

2) 帯状疱疹患者に本剤 1 回 75 mg、250 mg 及び 750 mg を 1 日 3 回 7 日間経口投与した結果、有効率は 75 mg 群 81.0% (47/58)、250 mg 群 90.0% (54/60) 及び 750 mg 群 92.2% (59/64) であり、安全性に「全く問題なし」と判定された安全率は 75 mg 群 89.8% (53/59)、250 mg 群 98.3% (59/60) 及び 750 mg 群 96.9% (62/64) であった。

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 250 mg (単純疱疹) 又は 500 mg (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 1000 mg を 2 回経口投与することもできる。」である。

#### (4) 検証的試験

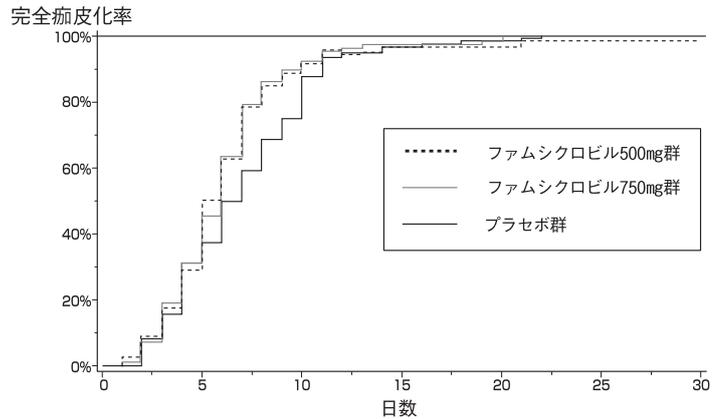
##### 1) 有効性検証試験

###### 無作為化並行用量反応試験<sup>注)</sup>

<外国人データ>

帯状疱疹患者 419 例にプラセボを対照薬とした無作為割り付け二重盲検群間比較試験を実施した。本剤 500 mg (138 例)、750 mg (135 例) 及びプラセボ (146 例) を 1 日 3 回 7 日間経口投与した結果、主要評価項目「病変部位が完全痂皮化するまでの日数」の ITT 解析において、本剤 750 mg 群のプラセボ群に対するハザード比は 1.400 であり、その p 値は 0.0228 と有意であった。従って、本剤 750 mg 群は主要評価項目である病変部位の完全痂皮化までの日数がプラセボ群より早いことが認められた。また、本剤 500 mg 群では、ITT 解析において病変部位の完全痂皮化までの日数にプラセボ群に対する有意な差は認められなかったが、Kaplan-Meier プロットでは、本剤 500 mg 群と 750 mg 群の曲線はほとんど重なっており、プラセボ群と明らかに異なることを示した。更に、本剤 500 mg 及び 750 mg 1 日 3 回 7 日間投与はプラセボ投与に比べ PHN をより早期に消失させた。安全性については、投与期間中及び投与終了後 30 日までに発現した有害事象は、本剤 500 mg 群 76.1%、750 mg 群 76.3% 及びプラセボ群 74.7% であり、有害事象発現率において本剤群とプラセボ群で差は認められなかった。

### 完全痂皮化までの日数に関する Kaplan-Meier Plot



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 250 mg (単純疱疹) 又は 500 mg (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 1000 mg を2回経口投与することもできる。」である。

### 比較試験<sup>14~16)</sup>

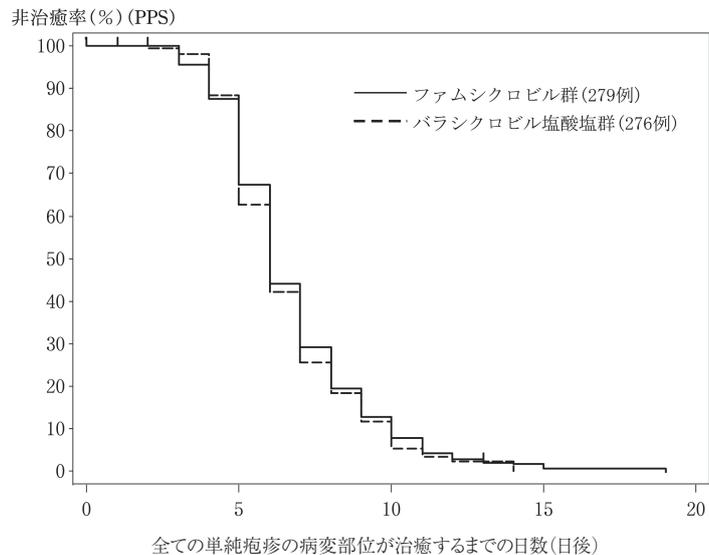
#### 【単純疱疹】

#### (1) 単純疱疹に対する1回 250 mg 1日3回投与<sup>14)</sup>

国内で実施されたバラシクロビル塩酸塩対照二重盲検比較試験 (計 71 施設、555 例) において、「全ての単純疱疹の病変部位が治癒するまでの日数」で、本剤 (1回 250 mg 1日3回投与) のバラシクロビル塩酸塩 (1回 500 mg 1日2回投与) に対する非劣性が検証された (ハザード比 0.918、信頼区間 0.774 ~ 1.088)。

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)。

全ての単純疱疹の病変部位が治癒するまでの日数 (Kaplan-Meier 曲線図)



(2) 再発性の単純疱疹に対する 1 回 1000 mg 2 回投与<sup>15)</sup>

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の同じ病型の再発頻度が年間 3 回以上）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（mITT）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 1000 mg 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 1000 mg 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 1000 mg 2 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）。

また、Kaplan-Meier 曲線の比較では、本剤とプラセボの「単純疱疹のすべての病変部位の治癒率」の推移は、概してプラセボよりも本剤で高く、早期に治癒する傾向が認められ、「単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間」の 50%点は本剤で 4.7 日、プラセボで 5.7 日であった（中央値の差 -1.05、95%信頼区間 -1.70～-0.40）（図参照）。

単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間（mITT）

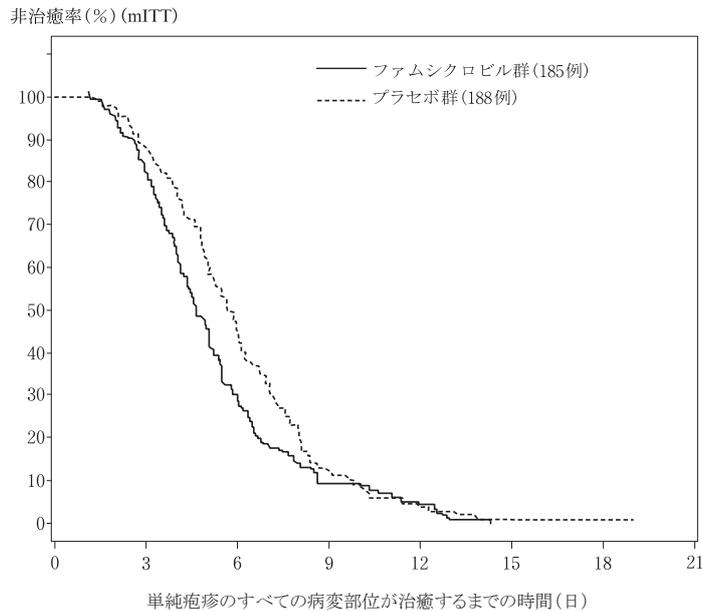
| 評価項目                        | 統計量                  | ファムシクロビル<br>1000 mg 1 日 2 回経口投与<br>(185 例) | プラセボ<br>(188 例) |
|-----------------------------|----------------------|--|-----------------|
|                             | 中央値<br>(95%信頼区間*)    | 4.7 (4.2～5.0)                              | 5.7 (5.2～6.0)   |
| 単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間 (日) | 中央値の差<br>(95%信頼区間**) | -1.05 (-1.70～-0.40)                        | —               |
|                             | ハザード比<br>(95%信頼区間)   | 1.33 (1.08～1.64)                           | —               |
|                             | $P$ 値***             | 0.008                                      | —               |

\* : Brookmeyer and Crowley method に基づく中央値の信頼区間 (SAS proc lifetest)

\*\* : 近似的な中央値の信頼区間から算出

\*\*\* : 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

単純疱疹のすべての病変部位が治癒するまでの時間 (Kaplan-Meier 曲線図)



(3) 再発性の口唇ヘルペスに対する 1500 mg 1 回又は 750 mg 2 回経口投与  
 <外国人データ>

再発性の口唇ヘルペス患者を対象とした外国臨床試験 (41 施設、有効性解析対象集団として 477 例) において、患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 1 時間以内に本剤 (1500 mg 1 回または 750 mg 2 回) またはプラセボを服薬し、初服薬から 12 時間後に 2 回目の服薬をした。その結果、「原発病変部位が治癒するまでの時間」について、本剤 (1500 mg 1 回または 750 mg 2 回) のプラセボに対する優越性が検証された (P < 0.001、ハザード比 1.64 または 2.05、95%信頼区間 1.26~2.14 または 1.58~2.66)。

口唇ヘルペスの原発病変部位が治癒するまでの時間 (mITT)

| 評価項目                                    | 統計量                  | ファムシクロビル<br>1500 mg 1 日 1 回<br>経口投与<br>(152 例) | ファムシクロビル<br>750 mg 1 日 2 回<br>経口投与<br>(157 例) | プラセボ<br>(168 例) |
|---|----------------------|--|---|-----------------|
|   | 中央値<br>(95%信頼区間*)    | 4.4 (3.9~5.0)                                  | 4.0 (3.8~4.8)                                 | 6.2 (5.7~7.0)   |
| 口唇ヘルペスの<br>原発病変部位が<br>治癒するまでの<br>時間 (日) | 中央値の差<br>(95%信頼区間**) | -1.8 (-2.7~-0.9)                               | -2.2 (-3.1~-1.3)                              | —               |
|   | ハザード比<br>(95%信頼区間)   | 1.64 (1.26~2.14)                               | 2.05 (1.58~2.66)                              | —               |
|   | P値***                | < 0.001  | < 0.001                                       | —               |

多重性は、Hochberg の修正 Bonferroni 法を用いて調整した。

\* : SAS lifetest procedure で出力される中央値の 95%信頼区間 (Brookmeyer and Crowley method)

\*\* : 近似的な中央値の信頼区間から算出

\*\*\* : 投与群及び実施医療機関を説明変数とした Cox 比例ハザード回帰分析

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 250 mg (単純疱疹) 又は 500 mg (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 1000 mg を 2 回経口投与することもできる。」である。

(4) 再発性の性器ヘルペスに対する 1 回 1000 mg 2 回経口投与

<外国人データ>

再発性の性器ヘルペス患者を対象とした外国臨床試験（計 31 施設、有効性解析対象集団として 270 例）において、患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 1000 mg 又はプラセボを服薬し、初回服薬から 12 時間後に本剤 1000 mg 又はプラセボを服薬した。その結果、「すべての病変部位が治癒するまでの時間」について、本剤（1000 mg 2 回）のプラセボに対する優越性が検証された（ $P < 0.001$ 、ハザード比 1.64、95%信頼区間 1.23～2.19）。

性器ヘルペスのすべての病変部位が治癒するまでの時間 (mITT)

| 評価項目                          | 統計量                  | ファムシクロビル<br>1000 mg 1 日 2 回経口投与<br>(125 例) | プラセボ<br>(145 例) |
|-------------------------------|----------------------|--|-----------------|
|                               | 中央値<br>(95%信頼区間*)    | 4.3 (3.9～5.0)                              | 6.1 (5.0～7.0)   |
| 性器ヘルペスのすべての病変部位が治癒するまでの時間 (日) | 中央値の差<br>(95%信頼区間**) | -1.8 (-2.8～-0.8)                           | —               |
|                               | ハザード比<br>(95%信頼区間)   | 1.64 (1.23～2.19)                           | —               |
|                               | $P$ 値***             | $< 0.001$                                  | —               |

\* : SAS lifetest procedure で出力される中央値の 95%信頼区間 (Brookmeyer and Crowley method)

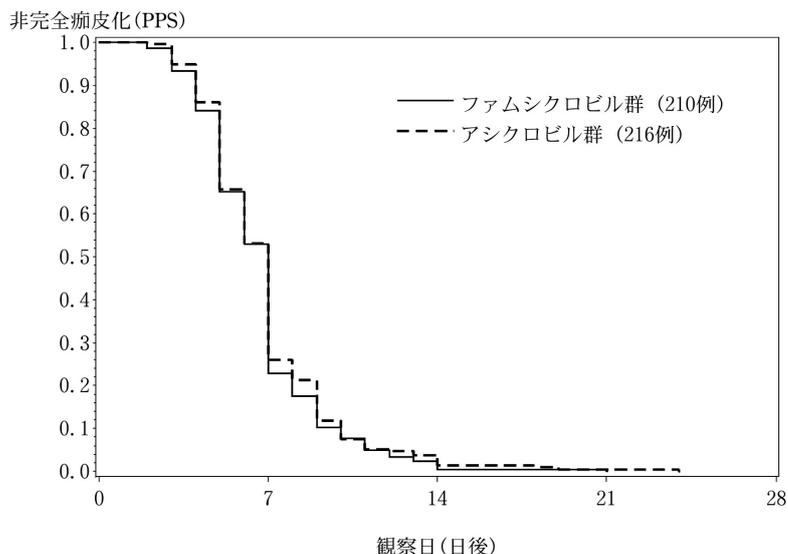
\*\* : 近似的な中央値の信頼区間から算出

\*\*\* : 投与群、性別及び実施医療機関を説明変数とした Cox 比例ハザード回帰分析

【帯状疱疹】<sup>16)</sup>

国内で実施されたアシクロビル対照二重盲検比較試験（計 50 施設、471 例）において、病変部位が完全痂皮化するまでの日数で、本剤（1 回 500 mg 1 日 3 回投与）のアシクロビル（1 回 800 mg 1 日 5 回投与）に対する非劣性が検証された（ハザード比 1.080、信頼区間 0.888～1.312）。また、Kaplan-Meier 曲線の比較では、本剤とアシクロビルの完全痂皮化率の推移は概して相似しており、完全痂皮化までの日数の 50%点はいずれも 7 日であった。

完全痂皮化までの日数に関する Kaplan-Meier Plot



## 2) 安全性試験

該当資料なし。

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし。

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、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の内容<sup>17, 18)</sup>

#### 【带状疱疹】

##### (1) 使用成績調査の概要（終了）

使用実態下における本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした使用成績調査を実施し、609施設から3,441例の調査票を収集した。

##### ・安全性

安全性解析対象症例3,248例の副作用の発現割合は1.0%（34/3,248例）であった。

器官別大分類別の主な副作用及びその発現割合は、胃腸障害0.4%（14例）、一般・全身障害及び投与部位の状態0.2%（8例）、臨床検査及び神経系障害各0.2%（各5例）であった。基本語別の副作用及びその発現件数は、悪心4件、下痢及び浮腫各3件等であった。重篤な副作用は認められなかった。

##### ・有効性

有効性解析対象症例3,248例の全般改善度は、担当医師により本剤の投与開始時と観察期間終了時の皮膚症状と疼痛の状況変化を総合的に勘案し、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」及び「判定不能」で判定された。判定不能22例を除く「著明改善」及び「改善」であった患者の割合（以下、「改善率」）は、94.4%（3,045/3,226例）であった。

(2) 腎機能障害を有する患者に対する特定使用成績調査の概要（終了）

腎機能障害を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした特定使用成績調査を実施し、2施設から53例の調査票を収集した。

・安全性

安全性解析対象症例は53例であった。副作用は認められなかった。

・有効性

有効性解析対象症例53例の全般改善度は、担当医師により本剤投与開始時と観察期間終了時点の皮膚症状と疼痛の状況の変化を総合的に勘案し、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」の5段階で判定された。改善率（判定不能1例を除く）は、90.4%（47/52例）であった。

(3) 帯状疱疹後神経痛（PHN）に関する特定使用成績調査の概要（終了）

日常診療下における帯状疱疹神経痛（PHN）に関する本剤の効果の確認を目的とした特定使用成績調査を実施し、79施設から764例の調査票を収集した。

・安全性

安全性解析対象症例712例の副作用の発現割合は0.7%（5/712例）であった。認められた副作用は、腹部不快感、倦怠感、嘔吐、浮動性めまい、蕁麻疹、痙攣発作各1件であり、嘔吐、痙攣発作については重篤であったが、いずれも転帰は回復であった。

・有効性

有効性解析対象症例は観察調査では707例、PHNの長期経過を検討する追跡調査では687例であった。

観察調査における全般改善度は、担当医師により本剤投与開始時と観察期間終了時点の皮膚症状の状況を総合的に勘案し、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」の5段階で判定された。改善率（判定不能9例を除く）は91.8%（641/698例）であった。

PHNの長期経過を検討したところ、疼痛残存率は90日時点12.3%及び360日時点3.9%であった。

【単純疱疹】

(4) 性器ヘルペスに関する特定使用成績調査（終了）

性器ヘルペス（以下、GH）患者を対象とし、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を実施し、36施設から352例の調査票を収集した。

・安全性

安全性解析対象症例296例（初発型GH107例、再発型GH189例）の副作用の発現割合は1.4%（4/296例）〔初発型GH0.9%（1/107例）、再発型GH1.6%（3/189例）〕であった。認められた副作用は、外陰部膺カンジダ症、動悸、上腹部痛及び湿疹各1件であった。

・有効性

有効性解析対象症例251例（初発型GH90例、再発型GH161例）の全般改善度は、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。改善率は 93.2% (234/251 例) [初発型 GH 93.3% (84/90 例)、再発型 GH 93.2% (150/161 例)] であった。

(5) カポジ水痘様発疹症に関する特定使用成績調査 (終了)

カポジ水痘様発疹症 (以下、KVE) 患者を対象とし、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を実施し、51 施設から 146 例の調査票を収集した。

・安全性

安全性解析対象症例 131 例の副作用の発現割合は 0.8% (1/131 例) であり、発現した副作用は、腹痛及び軟便各 1 件であった。

・有効性

有効性解析対象症例 114 例の全般改善度は、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。改善率は 96.5% (110/114 例) であった。

(6) 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) (実施中)

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) 患者に対する安全性及び有効性を検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない。

(7) その他

該当しない。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

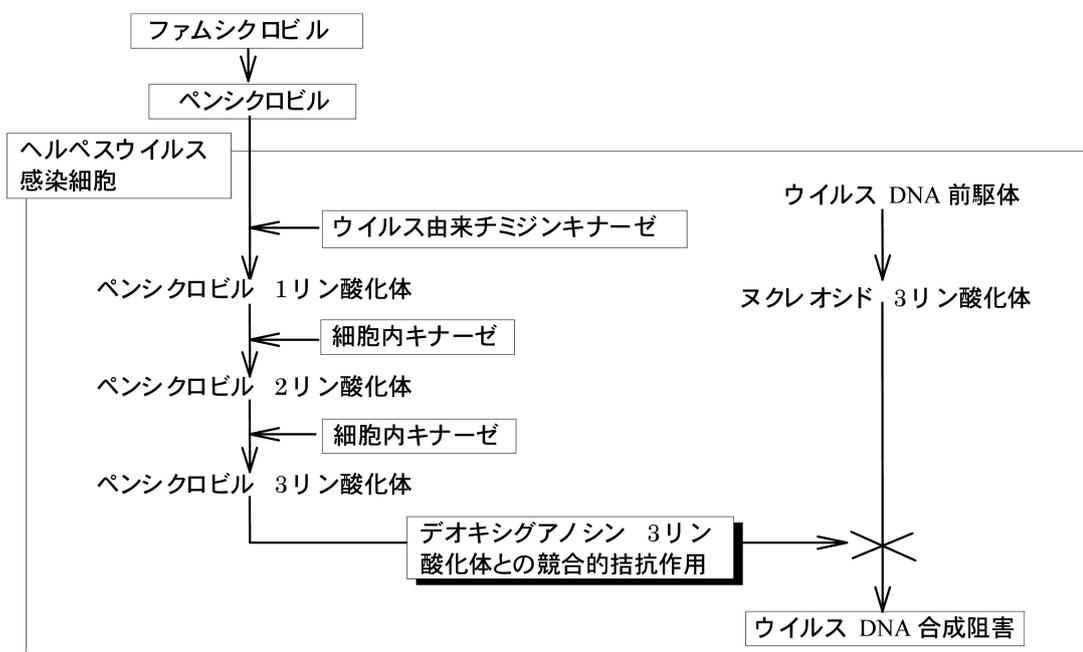
アシクロビル、バラシクロビル塩酸塩、イドクスウリジン、ピダラビン

注意：関連ある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>2, 5, 19)</sup>

本剤は、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1リン酸化され、更に宿主細胞由来キナーゼにより3リン酸化体（PCV-TP）となる。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3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。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。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1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。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 培養細胞内での検討 (*in vitro*)

主として HSV-1、HSV-2 及び VZV の形成するプラーク数を指標としたプラーク減少法その他、VZV についてはウイルス量を指標とした方法として、感染中心価測定法により抗ヘルペスウイルス作用を検討した。その結果、ペンシクロビルは HSV-1、HSV-2 及び VZV に対して高い抗ウイルス活性を示した。

① 抗ウイルス活性：プラーク減少法<sup>3)</sup>

HSV-1、HSV-2 及び VZV 実験室株に対して抗ウイルス活性が認められた。

| ウイルス  | 株種    | 宿主細胞  | 測定方法    | IC <sub>50</sub> (µg/mL) |        |
|-------|-------|-------|---------|--------------------------|--------|
|       |       |       |         | ペンシクロビル                  | アシクロビル |
| HSV-1 | HFEM  | MRC-5 | プラーク減少法 | 0.5                      | 0.3    |
| HSV-2 | MS    | MRC-5 | プラーク減少法 | 0.8                      | 0.4    |
| VZV   | Ellen | MRC-5 | プラーク減少法 | 2.4                      | 3.3    |

② 抗ウイルス活性：プラーク減少法<sup>4, 20~23)</sup>

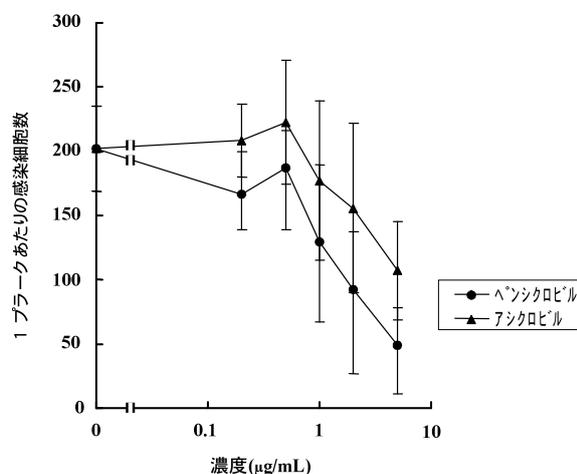
HSV-1、HSV-2 及び VZV 臨床分離株に対して抗ウイルス活性が認められた。

| ウイルス  | 宿主細胞  | 株数 | 分離国  | IC <sub>50</sub> (µg/mL) |         |
|-------|-------|----|------|--------------------------|---------|
|       |       |    |      | ペンシクロビル                  | アシクロビル  |
| HSV-1 | MRC-5 | 19 | イギリス | 0.4±0.2                  | 0.2±0.2 |
|       | HEL   | 20 | アメリカ | 0.6±0.4                  | 0.5±0.4 |
|       | MRC-5 | 15 | 日本   | 0.4±0.2                  | 0.2±0.1 |
|       | HEL   | 15 | 日本   | 0.5±0.2                  | 0.2±0.1 |
| HSV-2 | MRC-5 | 22 | イギリス | 1.8±0.6                  | 0.7±0.3 |
|       | HEL   | 20 | アメリカ | 2.4±2.5                  | 1.3±2.8 |
|       | MRC-5 | 15 | 日本   | 1.5±0.3                  | 0.3±0.1 |
|       | HEL   | 15 | 日本   | 1.1±0.2                  | 0.3±0.1 |
| VZV   | MRC-5 | 12 | イギリス | 5.1±2.9                  | 5.2±1.9 |
|       | MRC-5 | 11 | アメリカ | 4.0±1.5                  | 4.0±1.1 |
|       | MRC-5 | 5  | ベルギー | 3.9±1.2                  | 4.1±0.8 |
|       | MRC-5 | 15 | 日本   | 1.9±0.5                  | 2.0±0.4 |
|       | HEL   | 15 | 日本   | 2.4±0.6                  | 2.1±0.5 |

③ 抗ウイルス活性：感染中心価測定法<sup>24)</sup>

| ウイルス | 株種         | 宿主細胞 | 感染細胞数                 |
|------|------------|------|-----------------------|
| VZV  | 河口株 (実験室株) | HEL  | VZV 感染細胞数の増加を濃度依存的に抑制 |

(n = 5)



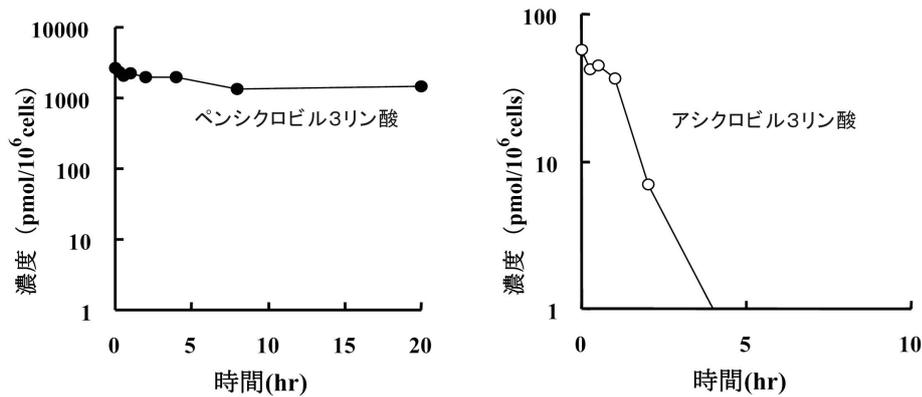
ペンシクロビルの3リン酸化体の感染細胞内での安定性<sup>2, 5, 19)</sup>

HSV-1、HSV-2 及び VZV (HSV-1 SC16 株、HSV-2 MS 株及び VZV Ellen 株、実験室株) 感染細胞におけるペンシクロビルの3リン酸化体とアシクロビルの3リン酸化体の安定性を比較検討した。

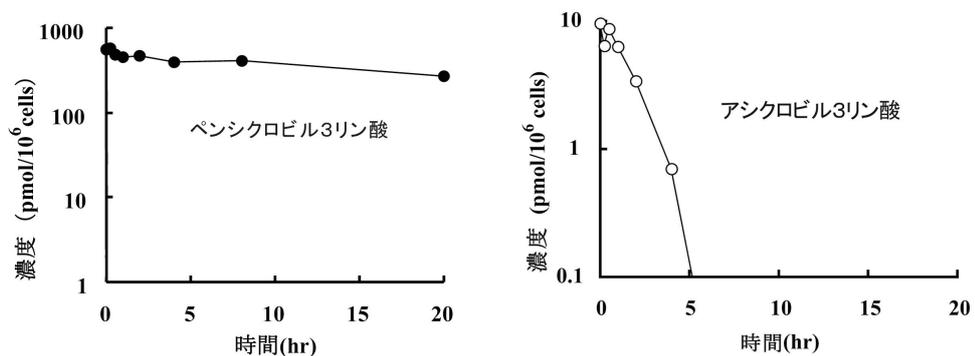
HSV-1 及び HSV-2 感染 MRC-5 細胞に感染約1時間後よりペンシクロビル又はアシクロビル 10 µM を添加し、4時間培養した。また VZV 感染 MRC-5 細胞に60%のCPEが認められた時点でペンシクロビル又はアシクロビル 10 µM を添加し、18時間培養した。それぞれ培養後、被験物質を培地から除去し、経時的に3リン酸化体濃度をHPLC法により測定した。各時点におけるHSV-1、HSV-2 及び VZV 感染細胞内の3リン酸化体濃度をそれぞれ下図に示し、半減期を下表に示した。なお、3リン酸化体の濃度は2回の試験の平均値で示した。

HSV-1、HSV-2 及び VZV 感染細胞内においてペンシクロビル3リン酸濃度は徐々に低下し、それぞれの半減期は10、20 及び 9.1時間であった。一方アシクロビル3リン酸濃度は速やかに低下し、半減期は0.7、1 及び 0.8時間であった。

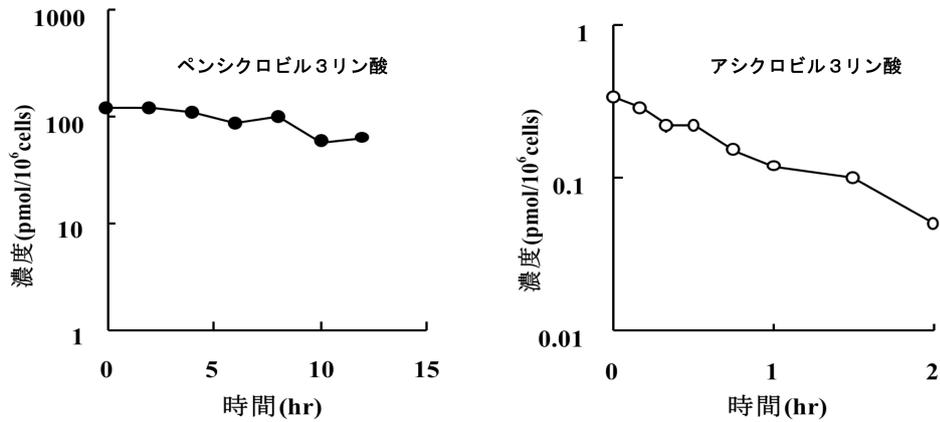
HSV-1 感染細胞内でのペンシクロビル及びアシクロビルの3リン酸化体の濃度推移



HSV-2 感染細胞内でのペンシクロビル及びアシクロビルの3リン酸化体の濃度推移



VZV 感染細胞内でのペンシクロビル及びアシクロビルの 3 リン酸化体の濃度推移



ペンシクロビル及びアシクロビルの 3 リン酸化体の各ヘルペス感染細胞内での半減期

| ウイルス  | 3 リン酸化体 半減期(hr) |        |
|-------|-----------------|--------|
|       | ペンシクロビル         | アシクロビル |
| HSV-1 | 10              | 0.7    |
| HSV-2 | 20              | 1      |
| VZV   | 9.1             | 0.8    |

2) 代謝物の抗ウイルス活性<sup>25)</sup>

ファムシクロビル及びその代謝物である 6-デオキシペンシクロビル、ペンシクロビル等の HSV-1、HSV-2、VZV 実験室株に対する抗ウイルス活性をプラーク減少法 (MRC-5 細胞) により測定した。表に各代謝物の IC<sub>50</sub> 値を示す。

ファムシクロビル及び代謝物の抗ウイルス活性

| 代謝物           | IC <sub>50</sub> 値(μg/mL) |       |      |
|---------------|---------------------------|-------|------|
|               | HSV-1                     | HSV-2 | VZV  |
| ファムシクロビル      | >100                      | >100  | >100 |
| BRL43594      | >100                      | >100  | >100 |
| 6-デオキシペンシクロビル | >100                      | >100  | >100 |
| BRL39913      | >100                      | >100  | >100 |
| BRL42222      | 24                        | 16    | 26   |
| ペンシクロビル       | 1.5                       | 1.4   | 4.8  |

\* BRL43594 (類縁物質 I と同じ)、BRL39913、BRL42222 については「VII. 薬物動態に関する項目 5. (1)」の項参照

3) 耐性株に対する検討

アシクロビル耐性株に対するペンシクロビルの抗ウイルス活性<sup>24, 26)</sup>

HSV 及び VZV 変異株に対するペンシクロビルの抗ウイルス活性をアシクロビルと比較して検討した。

HSV-1 SC16 株、HSV-1 CL101 株及び VZV 河口株から得られたアシクロビルに耐性を示す表現型の明らかな株、さらにアシクロビル投与中の患者から臨床分離さ

れた HSV-1 変異株に対するペンシクロビル及びアシクロビルの IC<sub>50</sub> 値をプラーク減少法を用いて算出し、下表に示した。

なお、本試験で用いた被験物質の最高濃度（HSV-1 に対する検討での最高濃度は 100 µg/mL まで、VZV に対する検討での最高濃度は 40 µg/mL まで）においては、CL101MDK 及び CL101MDp7 株を除いて、90%以上のプラーク形成阻害が認められた。

ウイルスチミジンキナーゼ（TK）を欠損している HSV-1 に対する IC<sub>50</sub> 値はペンシクロビル及びアシクロビルともに高値を示した。TK 欠損株は両被験物質に対して耐性を示すものと考えられた。

基質特異性の変化した HSV-1 の TK 欠損・変異株、HSV-1 及び VZV の DNA ポリメラーゼ（DNA pol）変異株に対するアシクロビルの IC<sub>50</sub> 値はペンシクロビルの 1.24～16.3 倍であり、HSV-1 の変異株では 9 種中 8 種、VZV の変異株では 5 種中 5 種においてペンシクロビルの IC<sub>50</sub> 値がアシクロビルに比べて低い値であった。ペンシクロビルがこれらの変異株に対してアシクロビルに比べて強い活性を示し、さらに臨床分離された HSV-1 DNA pol 変異株（615.8）に対し、ペンシクロビルが活性を有することが示された。

HSV-1 及び VZV 変異株に対する IC<sub>50</sub> 値（µg/mL）

|                 | 株種                                 | 表現型                     | 宿主細胞     | ペンシクロビル   | アシクロビル     |
|-----------------|------------------------------------|-------------------------|----------|-----------|------------|
| HSV-1<br>(実験室株) | SC16                               | —                       | Vero 細胞  | 0.82      | 0.39       |
|                 | SC16 R <sub>5</sub> C <sub>1</sub> | TK 欠損                   | Vero 細胞  | 7.6       | 13.5       |
|                 | SC16 S1                            | TK 変異(30%)              | Vero 細胞  | 1.7       | 2.9        |
|                 | SC16 Tr7                           | TK 変異(100%)             | Vero 細胞  | 4.2       | 5.2        |
|                 | SC16 R <sub>9</sub> C <sub>2</sub> | TK 変異(5%)、<br>DNApol 変異 | Vero 細胞  | 3.2       | 52         |
|                 | SC16 RSC26                         | DNA pol 変異              | Vero 細胞  | 3.4       | 10.4       |
|                 | CL101                              | —                       | Vero 細胞  | 1.0       | 0.43       |
|                 | CL101 MDK                          | TK 欠損                   | Vero 細胞  | 60        | 90         |
|                 | CL101 MDp7                         | TK 欠損、<br>DNA pol 変異    | Vero 細胞  | >100      | 100        |
|                 | CL101P <sub>2</sub> C <sub>5</sub> | DNA pol 変異              | Vero 細胞  | 1.5       | 20         |
| (臨床分離株)         | 294                                | —                       | Hs 68 細胞 | 1.3       | 0.8        |
|                 | 615.8                              | DNA pol 変異              | Hs 68 細胞 | 1.0       | 2.8        |
| VZV*<br>(実験室株)  | 河口株                                | —                       | HEL 細胞   | 1.29±0.29 | 1.21±0.28  |
|                 | A1                                 | DNA pol 変異              | HEL 細胞   | 5.45±2.03 | 16.5±1.44  |
|                 | A2                                 | DNA pol 変異              | HEL 細胞   | 6.00±2.41 | 13.5±4.35  |
|                 | A3                                 | DNA pol 変異              | HEL 細胞   | 5.61±1.61 | 16.69±4.72 |
|                 | A6                                 | DNA pol 変異              | HEL 細胞   | 5.48±1.30 | 21.53±5.47 |
|                 | A8                                 | DNA pol 変異              | HEL 細胞   | 6.03±1.52 | 19.5±5.56  |

\* : 平均±S.D.、n=5

また、近年の報告においても、海外で 1999～2010 年に臨床分離されたアシクロビル耐性株（HSV-1 及び HSV-2）は、ペンシクロビルに対しても耐性を示していた<sup>27, 28)</sup>。いずれの耐性株においても TK あるいは DNApol のいずれか又は両方に変異を生じており、これらの変異株に対するペンシクロビル及びアシクロビルの抗ウ

ウイルス活性は下表のとおりであった。なお、1999年以前の報告とは異なる新たな変異部位も同定されていたが、アシクロビル及びペンシクロビルに対する耐性との関連は不明であった。

HSV-1 又は HSV-2 変異株に対するペンシクロビル及びアシクロビルの抗ウイルス活性

| ウイルス      | 報告年                   | 表現型          | 株数              | 宿主細胞            | IC <sub>50</sub> (µg/mL) |           |
|-----------|-----------------------|--------------|-----------------|-----------------|--------------------------|-----------|
|           |                       |              |                 |                 | ペンシクロビル                  | アシクロビル    |
| HSV-1     | 2011 <sup>a 27)</sup> | Control      | —               | Wi38 又は Vero76  | 0.08                     | 0.15      |
|           |                       | TK 変異        | 28              | Wi38 又は Vero76  | 1.3~> 8.0                | > 8.0     |
|           |                       | DNApol 変異    | 2               | Wi38 又は Vero76  | > 8.0                    | > 8.0     |
|           |                       | TK/DNApol 変異 | 2               | Wi38 又は Vero76  | > 8.0                    | > 8.0     |
|           | 2010 <sup>b 28)</sup> | Control      | —               | HELFL 又は Vero76 | 0.3                      | 0.5       |
|           |                       | TK 変異        | 13              | HELFL 又は Vero76 | 2.3~> 8.0                | 5.8~> 8.0 |
| DNApol 変異 |                       | 3            | HELFL 又は Vero76 | > 8.0           | > 8.0                    |           |
| HSV-2     | 2011 <sup>a 27)</sup> | Control      | —               | Wi38 又は Vero76  | 0.08                     | 0.31      |
|           |                       | TK 変異        | 3               | Wi38 又は Vero76  | > 8.0                    | > 8.0     |
|           |                       | TK/DNApol 変異 | 1               | Wi38 又は Vero76  | > 8.0                    | > 8.0     |
|           | 2010 <sup>b 28)</sup> | Control      | —               | HELFL 又は Vero76 | 0.4                      | 0.4       |
|           |                       | TK 変異        | 4               | HELFL 又は Vero76 | 2.7~> 8.0                | 4.1~> 8.0 |

a : HSV-1 実験室株 (MacIntyre、ATCC No.VR-539) 及び HSV-2 実験室株 (MS、ATCC No.VR-540) がアシクロビル感受性の control として用いられた。

b : 2008年にHSV再感染患者から分離されたアシクロビル感受性HSV-1臨床分離株及び実験室株 (HSV-1:Kupka、Mac Intyre 及び KOS、HSV-2:MS 及び G) がアシクロビル感受性の control として用いられた。

#### 耐性獲得に関する検討<sup>29)</sup>

ペンシクロビル存在下でVZVを増殖させた際のVZV耐性株の出現頻度について検討した。

VZV (河口株) を感染させたHEL細胞に2 µg/mLのペンシクロビル及びアシクロビルを添加し6日間培養した。培養後のウイルスを継代し、さらに4 µg/mL、その後6 µg/mLと被験物質の添加濃度をあげて培養し、培地内に出現したプラーク数を算定した結果、ペンシクロビル処理培地においてプラークの形成は認められなかった。

ペンシクロビル及びアシクロビルを添加培養時の各被験物質に耐性を示したプラーク数

| 試験番号 | ペンシクロビル | アシクロビル |
|------|---------|--------|
| 1    | 0       | 506    |
| 2    | 0       | 1992   |
| 3    | 0       | >2000  |
| 4    | 0       | >2000  |
| 5    | 0       | 21     |

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

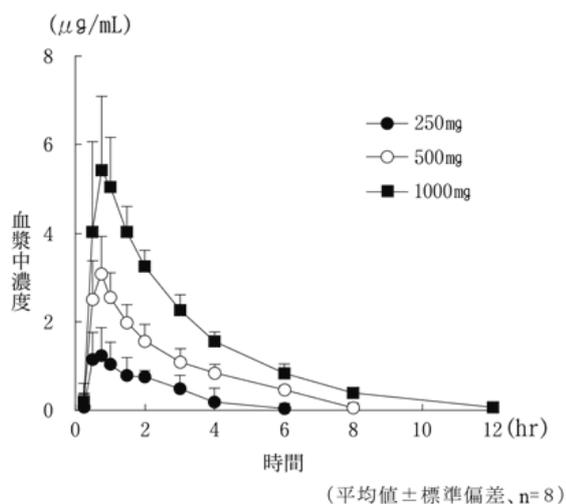
該当資料なし。

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人単回投与<sup>30)</sup>

健康成人に本剤 250、500、1000 mg<sup>注)</sup> を単回経口投与したとき、本剤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<sub>max</sub> 及び AUC は投与量の増加に伴って、用量相関的に増加した。

健康成人にファミ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



単回経口投与時の血漿中ペンシクロビルの薬物速度論的パラメータ

| 投与量     | n | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(µg·hr/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|---------|---|-----------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| 250 mg  | 8 | 1.45 ± 0.36                 | 0.91 ± 0.55              | 3.84 ± 1.32                      | 1.84 ± 0.57              |
| 500 mg  | 8 | 3.21 ± 0.62                 | 0.78 ± 0.31              | 8.61 ± 1.32                      | 1.97 ± 0.32              |
| 1000 mg | 8 | 5.76 ± 1.52                 | 1.00 ± 0.42              | 16.5 ± 2.33                      | 2.03 ± 0.37              |

(平均 ± 標準偏差)

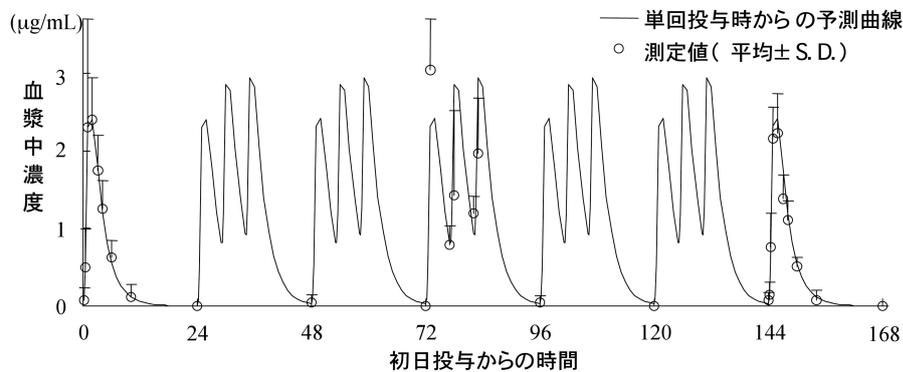
注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはファミシクロビルとして1回 250 mg（単純疱疹）又は 500 mg（帯状疱疹）を1日3回経口投与する。また、再発性の単純疱疹の場合は、通常、成人にはファミシクロビルとして1回 1000 mg を2回経口投与することもできる。」である。

##### 2) 健康成人反復投与<sup>30)</sup>

健康成人6例に本剤1回 750 mg<sup>注)</sup> を食後、1日目と7日目に単回投与、2～6日目に1日3回5時間間隔で投与したところ、ペンシクロビルの血漿中濃度は各投与日

の初回投与直前には定量限界付近もしくはそれ以下まで低下した。反復投与終了後の単回投与（7日目）におけるペンシクロビルの  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  と、反復投与開始前の単回投与時（1日目）との間に有意差は認められなかった（ $p > 0.05$ 、 $t$ -検定）。また、1日目と7日目で  $T_{max}$  及び  $t_{1/2}$  に有意差は認められず（ $p > 0.05$ 、 $t$ -検定）、1日目と7日目及び1日目と全投与期間を通じペンシクロビルならびに代謝物の合計の尿中排泄率にも有意な差は認められなかった（ $p > 0.05$ 、 $t$ -検定）。本剤単回投与時のペンシクロビル血漿中濃度から予測した濃度推移は2日目以降の実測値とほぼ一致し、反復投与による蓄積は認められなかったことより反復投与によって本剤の体内動態は変化しないものと考えられた。

反復投与時の血漿中ペンシクロビルの濃度及び単回投与時からの予測推移



(平均 ± S.D., n = 6)

反復投与時の血漿中ペンシクロビルの薬物速度論的パラメータ

| 投与量 | n | $C_{max}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | $T_{max}$<br>(hr) | $AUC_{0-\infty}$<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ) | $t_{1/2}$<br>(hr) |
|-----|---|-----------------------------------|-------------------|--|-------------------|
| 1日目 | 6 | $2.92 \pm 0.96$                   | $1.83 \pm 0.75$   | $10.64 \pm 2.67$                                       | $2.03 \pm 0.36$   |
| 7日目 | 6 | $2.39 \pm 0.37$                   | $1.67 \pm 0.52$   | $9.46 \pm 1.82$  | $2.12 \pm 0.40$   |

(平均 ± S.D.)

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 250 mg (単純疱疹) 又は 500 mg (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 1000 mg を2回経口投与することもできる。」である。

### (3) 中毒域

該当資料なし。

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響<sup>31)</sup>

健康成人に本剤 500 mg<sup>注)</sup> をクロスオーバー法で空腹時及び食後に単回経口投与したとき、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、臨床特に関心となる変化ではなかった。

空腹時及び食後投与時の血漿中ペンシクロビルの薬物速度論的パラメータ

| 投与条件  | n  | Cmax<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | Tmax<br>(hr) | AUC <sub>0-∞</sub><br>( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | 尿中排泄率<br>(%) |
|-------|----|------------------------------|--------------|--|--------------------------|--------------|
| 空腹時投与 | 12 | 3.88 ± 0.91                  | 0.79 ± 0.18  | 8.61 ± 2.52  | 1.89 ± 0.42              | 61.09 ± 7.01 |
| 食後投与  | 12 | 2.52 ± 0.96                  | 1.38 ± 0.67  | 6.99 ± 1.99  | 1.72 ± 0.38              | 58.19 ± 5.92 |

(平均 ± S.D.)

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 250 mg (単純疱疹) 又は 500 mg (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 1000 mg を2回経口投与することもできる。」である。

2) 併用薬の影響

他剤との併用時の体内動態<sup>32~37)</sup>

<外国人データ>

本剤と、アロプリノール、テオフィリン又はジゴキシンの併用投与により、本剤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、本剤とシメチジン、プロメタジンとの併用投与により、本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。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし。

(3) 消失速度定数

該当資料なし。

(4) クリアランス<sup>30)</sup>

健康成人8例に本剤 500 mg<sup>注)</sup> を空腹時に単回投与したとき、ペンシクロビルの見かけの全身クリアランス (平均±S.D.) は 777±112 mL/min.、腎クリアランスは 458±72 mL/min.であった。

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 250 mg (単純疱疹) 又は 500 mg (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 1000 mg を2回経口投与することもできる。」である。

(5) 分布容積<sup>38)</sup>

<外国人データ>

健康成人にペンシクロビル 400 mg を1時間静脈内投与したときの分布容積は、85.3±13.7 Lであった。

(6) その他

該当資料なし。

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし。

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし。

### 4. 吸収<sup>39)</sup>

#### 1) バイオアベイラビリティ<sup>38)</sup>

<外国人データ>

健康成人に本剤 500 mg を経口投与及びペンシクロビル 400 mg を静脈内投与して算出した絶対的生物学的使用率は  $77 \pm 8\%$  であった。

#### 2) 吸収部位

ラットに  $^{14}\text{C}$  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。

#### 3) 吸収率

40 mg/kg を単回経口投与後 72 時間まで 57.4% (ラット)

経口投与後 96 時間まで約 90% (イヌ)

#### 4) 腸肝循環

ラットに  $^{14}\text{C}$  標識ファムシクロビル 40 mg/kg を経口投与した際、投与した放射能の 57.4% が尿中に、35.5% が糞中に排泄された。胆汁中への排泄は 0.9% であった。

### 5. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性<sup>39)</sup>

ラットに  $^{14}\text{C}$  標識ファムシクロビル 40 mg/kg を単回又は 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したところ、単回、反復投与時ともに脳内への放射能の移行はわずかであり、またその消失は速やかであった。

#### (2) 血液-胎盤関門通過性<sup>39)</sup>

妊娠 18 日目のラットに  $^{14}\text{C}$  標識ファムシクロビル 40 mg/kg を経口投与し、全身オートラジオグラムを作成して胎盤・胎児への移行性を検討したところ、放射能は胎盤関門を通過し、ほぼ均一に胎児組織に分布したが、母動物血漿中濃度に比べて低濃度であった。特に胎児の眼球と脳での濃度は低く、胎児の血液脳関門はほとんど通過しないと考えられた。また、投与 24 時間後には、母動物の血漿中及び胎児中に放射能は検出されなかった。

#### (3) 乳汁への移行性<sup>39)</sup>

授乳中ラットに  $^{14}\text{C}$  標識ファムシクロビル 40 mg/kg を経口投与したとき、Tmax (投与後 0.5 時間) の乳汁中に、血漿中の約 8 倍の放射能濃度が認められたが、投与後 24 時間にはほとんど消失した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし。

(5) その他の組織への移行性<sup>39)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C 標識 ファムシクロビル 40 mg/kg を単回経口投与した際、放射能濃度は多くの組織では投与後 0.25 又は 1.0 時間に最高となり、精囊、膀胱壁、精巣上体、前立腺、甲状腺・上皮小体、腎臓、胃、十二指腸、小腸においては血液中の 2~20 倍の、皮膚、膵臓、脾臓、リンパ節、副腎、大動脈、肺、顎下腺、肝臓では、血液中とほぼ同程度の濃度を示した。盲腸及び大腸では投与後 4 時間に最高濃度になった。0.25 及び 1 時間における最高放射能は、胃壁 (0.25 時間に 75 µg eq./g) 及び膀胱壁 (1 時間に 97.4 µg eq./g) で認められた。血液、血漿中放射能と比較するとその消失は緩慢であったが、単回投与後 168 時間にはほとんどの組織において放射能濃度は検出限界以下となった。

40 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した際の血液中、血漿中及び組織中放射能濃度は単回投与時とほぼ同様に、きわだった貯留の傾向は認められなかった。

雄性ラットに<sup>14</sup>C 標識ファムシクロビル (40 mg/kg) 単回経口投与時の組織中放射能濃度

| 組織名      | µg eq./mL or g |               |                 |                 |                 |                 |
|----------|----------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|          | 0.25 時間        | 1 時間          | 4 時間            | 24 時間           | 72 時間           | 168 時間          |
| 血液       | 9.99 ± 2.39    | 4.77 ± 0.83   | 0.737 ± 0.427   | 0.0280 ± 0.0016 | DL              | DL              |
| 血漿       | 9.45 ± 2.09    | 4.86 ± 0.62   | 0.650 ± 0.372   | DL              | DL              | DL              |
| 皮膚       | 6.55 ± 1.16    | 5.83 ± 0.51   | 2.28 ± 2.46     | 0.223 ± 0.117   | 0.111 *         | 0.0937 \$       |
| 膵臓       | 8.17 ± 1.33    | 5.84 ± 1.00   | 1.25 ± 0.61     | 0.252 ± 0.123   | 0.0365 \$       | DL              |
| 脾臓       | 8.46 ± 1.57    | 5.44 ± 0.82   | 1.15 ± 0.57     | 0.185 ± 0.006   | DL              | DL              |
| リンパ節     | 7.20 ± 1.67    | 5.16 ± 0.69   | 0.947 ± 0.540   | 0.124 ± 0.005   | 0.0474 *        | DL              |
| 腸管膜脂肪    | 1.69 ± 0.18    | 1.61 ± 0.33   | 0.227 ± 0.101   | 0.102 *         | DL              | DL              |
| 精囊       | 5.87 ± 1.55    | 74.4 ± 78.6   | 1.30 ± 0.67     | 0.310 ± 0.068   | 0.0721 *        | DL              |
| 膀胱壁      | 23.3 ± 13.3    | 97.4 ± 75.9   | 13.7 ± 7.6      | 1.00 ± 0.58     | 0.158 \$        | 0.169 \$        |
| 精巣上体     | 4.82 ± 1.29    | 8.79 ± 4.00   | 1.29 ± 0.57     | 0.152 ± 0.052   | DL              | DL              |
| 副腎       | 12.10 ± 2.43   | 6.92 ± 0.41   | 1.94 ± 0.97     | 0.492 ± 0.024   | DL              | DL              |
| 大動脈      | 12.00 ± 3.74   | 24.0 ± 16.5   | 0.799 *         | DL              | DL              | DL              |
| 心臓       | 6.56 ± 1.22    | 4.09 ± 0.96   | 0.553 ± 0.323   | 0.0494 ± 0.0056 | DL              | DL              |
| 胸腺       | 6.67 ± 1.41    | 4.55 ± 1.55   | 0.768 ± 0.487   | 0.0407 ± 0.0056 | DL              | DL              |
| 肺        | 8.73 ± 1.65    | 6.53 ± 0.12   | 1.19 ± 0.65     | 0.229 ± 0.025   | 0.0829 ± 0.0149 | DL              |
| 顎下腺      | 7.46 ± 1.24    | 4.88 ± 0.42   | 1.44 ± 0.57     | 0.228 ± 0.107   | DL              | DL              |
| 眼        | 1.59 ± 0.11    | 1.90 ± 0.58   | 0.248 ± 0.119   | 0.0577 *        | DL              | DL              |
| ハーダー腺    | 5.35 ± 1.03    | 3.60 ± 0.54   | 0.997 ± 0.592   | 0.0633 ± 0.0022 | 0.0516 \$       | DL              |
| 褐色脂肪     | 5.77 ± 1.10    | 3.84 ± 0.13   | 0.867 ± 0.592   | 0.158 ± 0.008   | 0.0522 \$       | DL              |
| 大脳       | 0.314 ± 0.018  | 0.295 ± 0.010 | 0.0731 ± 0.0338 | DL              | DL              | DL              |
| 小脳       | 0.403 ± 0.059  | 0.363 ± 0.045 | 0.0782 ± 0.0397 | DL              | DL              | DL              |
| 脊髄       | 0.749 ± 0.335  | 0.689 ± 0.120 | 0.242 \$        | DL              | DL              | DL              |
| 残脳       | 0.401 ± 0.050  | 0.338 ± 0.038 | 0.0865 ± 0.0528 | DL              | DL              | DL              |
| 筋肉       | 5.13 ± 0.77    | 4.82 ± 0.66   | 0.923 ± 0.627   | 0.197 ± 0.060   | 0.125 ± 0.025   | 0.0554 ± 0.0071 |
| 骨髄       | 9.48 ± 2.05    | 5.71 ± 0.65   | 2.04 ± 1.31     | 0.243 \$        | DL              | DL              |
| 前立腺      | 16.3 ± 14.0    | 17.5 ± 20.3   | 0.764 ± 0.493   | 0.251 ± 0.096   | DL              | DL              |
| 甲状腺・上皮小体 | 51.5 ± 25.2    | 49.9 ± 44.3   | 6.97 ± 9.04     | 0.550 \$        | DL              | DL              |
| 下垂体      | 0.771 ± 0.198  | 0.594 *       | 0.796 \$        | DL              | DL              | DL              |
| 腎臓       | 71.5 ± 8.1     | 50.4 ± 17.6   | 6.97 ± 2.61     | 0.258 ± 0.009   | 0.0819 *        | DL              |
| 肝臓       | 14.0 ± 2.2     | 7.20 ± 0.75   | 2.06 ± 0.72     | 0.365 ± 0.013   | 0.105 ± 0.018   | DL              |
| 精巣       | 1.59 ± 0.79    | 3.72 ± 0.41   | 1.28 ± 0.50     | 0.0914 ± 0.0092 | DL              | DL              |

| 組織名  | μg eq./mL or g |              |             |               |                 |          |
|------|----------------|--------------|-------------|---------------|-----------------|----------|
|      | 0.25 時間        | 1 時間         | 4 時間        | 24 時間         | 72 時間           | 168 時間   |
| 胃    | 75.0 ± 12.8    | 29.60 ± 7.69 | 13.8 ± 5.2  | 0.391 ± 0.071 | DL              | DL       |
| 十二指腸 | 69.4 ± 2.7     | 15.8 ± 0.6   | 3.77 ± 2.01 | 0.104 ± 0.005 | DL              | DL       |
| 小腸   | 28.8 ± 17.1    | 27.8 ± 5.8   | 6.07 ± 1.81 | 0.195 ± 0.107 | 0.0733 ± 0.0216 | 0.0546 § |
| 大腸   | 5.78 ± 2.09    | 4.77 ± 1.74  | 11.5 ± 14.2 | 0.832 ± 0.136 | 0.126 ± 0.040   | 0.0533 § |
| 盲腸   | 5.07 ± 0.79    | 3.81 ± 1.01  | 13.9 ± 3.7  | 1.41 ± 1.20   | 0.173 ± 0.104   | 0.0708 § |

(平均 ± S.D., n=3)

\*: 2 検体の平均 §: 1 検体の結果 DL: 検出限界以下

## (6) 血漿蛋白結合率<sup>40)</sup>

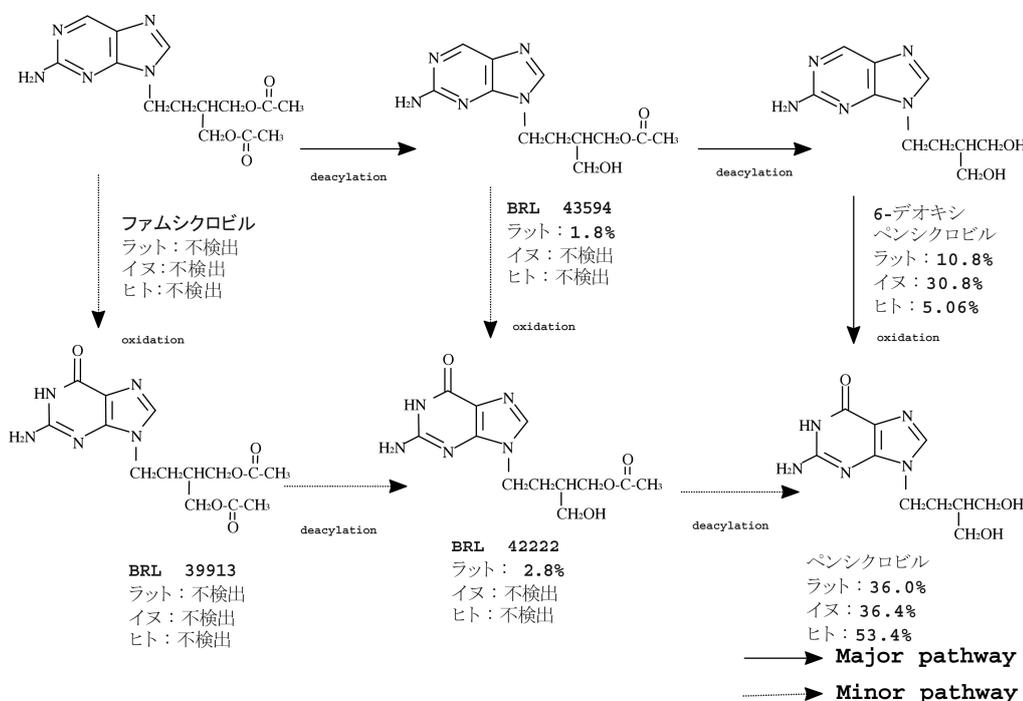
ペンシクロビル: 6.4~16.0% (*in vitro*)

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>30, 41, 42)</sup>

健康成人に本剤 250、500、1000 mg<sup>注)</sup> を空腹時に単回経口投与した際、本剤は血漿中及び尿中に認められず、ペンシクロビル及びその前駆体である 6-デオキシペンシクロビルが検出され、その他の代謝物は認められなかった。また、ヒト肝組織を用いた検討 (*in vitro*) 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は肝サイトゾール中のアルデヒドオキシダーゼが寄与していることが推測されたことから、代謝経路は下記のように推定された。

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 250 mg (単純疱疹) 又は 500 mg (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 1000 mg を 2 回経口投与することもできる。」である。



### ファムシクロビルの推定代謝経路

(ラット 40 mg/kg、イヌ 25 mg/kg、ヒト 250 mg 単回投与時の投与量に対する 0-24 時間尿中への排泄率)

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率<sup>39)</sup>

1) ラットにおける検討 (*in vivo*)

雄性ラットに本剤 400 mg/kg 1日1回7日間反復経口投与した際の肝薬物代謝酵素系への影響を検討した結果、肝ミクロソーム蛋白収量、チトクローム P450 特異的含量、EROD、ラウリル酸水酸化酵素、6β-OHT、16β-OHT 及び p-ニトロフェノール水酸化酵素活性など、測定したすべての項目で溶媒投与群と比較して有意差は認められなかった。

2) ヒトチトクローム P450 酵素阻害の検討 (*in vitro*)

ヒト肝ミクロソームを用いて、ファミシクロビル、6-デオキシペンシクロビル及びペンシクロビルがヒトチトクローム P450 の各分子種（CYP1A1/2、CYP2C8/9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）の代謝活性に及ぼす影響を検討した結果、それぞれ 1、10 及び 100 μM の濃度において P450 の各分子種に対する阻害作用は認められなかった。

ヒト肝ミクロソームにおけるチトクローム P450 分子種の代謝活性に対するファミシクロビル及びその代謝物の影響

| 分子種<br>(基質)                   | 各種 P450 分子種の酵素活性に対する抑制率 (%) <sup>a)</sup> |      |      |                       |      |      |                 |      |      | 陽性対照物質 <sup>b)</sup> |
|-------------------------------|---|------|------|-----------------------|------|------|-----------------|------|------|----------------------|
|                               | ファミシクロビル<br>(μM)                          |      |      | 6-デオキシペンシクロビル<br>(μM) |      |      | ペンシクロビル<br>(μM) |      |      |                      |
|                               | 1   | 10   | 100  | 1                     | 10   | 100  | 1               | 10   | 100  |                      |
| CYP1A1/2<br>(Ethoxyresorufin) | -2.3                                      | -1.7 | -1.9 | -6.0                  | -2.3 | -1.9 | -5.4            | -3.0 | -5.0 | 74.6                 |
| CYP2C8/9<br>(Tolbutamide)     | -0.1                                      | 1.8  | 1.2  | -2.9                  | -1.7 | 0.4  | -1.2            | -1.7 | -0.9 | 69.3                 |
| CYP2C19<br>(S-Mephenytoin)    | 1.6                                       | 5.2  | 9.2  | 1.7                   | 1.1  | 5.8  | 4.9             | 6.2  | 2.4  | 68.5                 |
| CYP2D6<br>(Bufuralol)         | -7.5                                      | -8.3 | -6.4 | -4.8                  | -5.8 | -7.0 | -2.2            | -2.3 | -5.2 | 80.5                 |
| CYP2E1<br>(Chlorzoxazone)     | -0.8                                      | 2.6  | 4.1  | 2.7                   | -1.6 | -1.0 | 1.9             | 2.2  | 4.9  | 56.7                 |
| CYP3A4<br>(Midazolam)         | 0.9                                       | 0.3  | 5.6  | -3.5                  | -0.7 | -2.0 | -5.4            | -3.6 | -0.3 | 81.1                 |

a) : 溶媒対照に対する阻害率

b) : CYP1A1/2; α-naphthoflavone (0.1μM), CYP2C8/9; sulfaphenazole (5μM), CYP2C19; tranlycypromine (30μM), CYP2D6; quinidine (2μM), CYP2E1; disulfiram (10μM), CYP3A4; ketoconazole (1μM)

3) 抗悪性腫瘍薬との薬物相互作用の検討<sup>43)</sup>

5-フルオロウラシル (5-FU)、6-メルカプトププリ (6-MP)、メトトレキサート (MTX) の代謝に対するファミシクロビル及びその代謝物の阻害作用をラット、モルモット及びヒト肝組織を用いた *in vitro* 試験で検討した結果、5-FU、6-MP の代謝に関しては阻害作用を示さなかった。100 μM において MTX の水酸化を阻害したが、10 μM では阻害はみられなかった。MTX は投与量の 90% が未変化体として尿中に排泄されること、ファミシクロビルとその代謝物の血漿中濃度は、750 mg 投与時に最高でも約 10 μM であることから臨床においてファミシクロビルは MTX の代謝に重大な影響を及ぼす可能性は少ないと考えられた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合<sup>44)</sup>

ファミシクロビルはヒトに経口投与後、速やかにペンシクロビルに代謝される。

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

「VI. 薬効薬理に関する項目 2. (2)」の「2)代謝物の抗ウイルス活性」を参照

### 7. 排泄<sup>30)</sup>

#### 1) 排泄部位及び経路

主に尿中

#### 2) 排泄率

健康成人に本剤 250～1000 mg<sup>注)</sup> 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。

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 250 mg (単純疱疹) 又は 500 mg (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 1000 mg を 2 回経口投与することもできる。」である。

#### 3) 排泄速度

該当資料なし。

### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし。

### 9. 透析等による除去率

#### (1) 腹膜透析

該当資料なし。

#### (2) 血液透析<sup>9)</sup>

<外国人データ>

腎不全患者 3 例にペンシクロビル 5 mg/kg を静注し、4 時間の血液透析を行ったところ、血漿中のペンシクロビルは約 75%除去された。

#### (3) 直接血液灌流

該当資料なし。

### 10. 特定の背景を有する患者

#### 1) 腎機能障害者<sup>6～8)</sup>

<外国人データ>

腎機能障害者に本剤 500 mg 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<sub>max</sub> 及び AUC の増加、t<sub>1/2</sub> 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。

腎機能障害者に本剤 500 mg 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*<br>(mL/min) | Cmax<br>(µg/mL) | Tmax<br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(µg·hr/mL) | CLr<br>(L/hr) | 尿中排泄率<br>(0~24 時間、<br>投与量に対する%) |
|----------------|-------------------|-----------------|--------------|--------------------------|----------------------------------|---------------|---------------------------------|
| 健康成人(n=9)      | 92 ± 9            | 2.83 ± 0.28     | 0.89 ± 0.10  | 2.15 ± 0.17              | 8.20 ± 1.02                      | 31.9 ± 4.2    | 58.4 ± 3.5                      |
| 障害腎機能<br>(n=6) | 軽度 <sup>注)</sup>  | 70 ± 6          | 3.26 ± 0.31  | 0.79 ± 0.08              | 2.47 ± 0.21                      | 8.76 ± 0.82   | 27.3 ± 2.7                      |
|                | 中等度 <sup>注)</sup> | 43 ± 6          | 4.45 ± 0.64  | 1.38 ± 0.29              | 3.87 ± 0.50                      | 26.08 ± 7.62  | 10.8 ± 2.2**                    |
|                | 高度 <sup>注)</sup>  | 18 ± 6          | 5.31 ± 0.41  | 1.13 ± 0.22              | 9.85 ± 3.12                      | 71.03 ± 25.96 | 3.2 ± 0.7                       |

(平均 ± S.E.M.、\* : 平均 ± S.D.、\*\* : 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

腎機能に応じた本剤の減量の目安<sup>注)</sup>

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

注) 外国人における成績をもとに設定した。

## 2) 肝機能障害者<sup>45)</sup>

<外国人データ>

代償性の慢性肝疾患患者に本剤 500 mg を単回経口投与したとき、健康成人に比べて、ペンシクロビルの Cmax の低下、Tmax の延長がみられたものの、t<sub>1/2</sub> 及び AUC には差を認めなかった。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。

肝機能障害者空腹単回経口投与時のペンシクロビルの薬物速度論的パラメータ

|        | Cmax<br>(µg/mL) | Tmax<br>(hr) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(µg·hr/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|--------|-----------------|--------------|----------------------------------|--------------------------|
| 健康成人   | 3.53 ± 0.78     | 0.89 ± 0.42  | 9.60 ± 1.71                      | 2.33 ± 0.39              |
| 肝機能障害者 | 2.04 ± 0.62     | 1.59 ± 0.75  | 9.09 ± 2.72                      | 2.50 ± 0.52              |

(平均 ± S.D.、健康成人 : n=9、肝機能障害者 : n=14)

## 3) 高齢者<sup>46)</sup>

高齢者 (65~73 歳、クレアチニンクリアランス値平均 85 mL/min) に本剤 250 mg<sup>注)</sup> を単回経口投与したとき、ペンシクロビルの Cmax 及び AUC は健康成人 (20~27 歳、クレアチニンクリアランス値平均 89 mL/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本剤の用法・用量を調節する必要はないと考えられた。

高齢及び非高齢健康成人空腹時単回投与時の  
血漿中ペンシクロビルの薬物速度論的パラメータ

| 投与群  | Cmax<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | Tmax<br>(hr)    | $t_{1/2}$<br>(hr) | AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub><br>( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ) |
|------|------------------------------|-----------------|-------------------|--|
| 高齢者  | 3.01 $\pm$ 0.55              | 0.66 $\pm$ 0.19 | 2.56 $\pm$ 0.53   | 8.44 $\pm$ 1.71  |
| 非高齢者 | 2.10 $\pm$ 0.88              | 0.94 $\pm$ 0.53 | 1.77 $\pm$ 0.28   | 5.13 $\pm$ 2.09  |

(平均  $\pm$  S.D.、n=8)

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 250 mg (単純疱疹) 又は 500 mg (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 1000 mg を2回経口投与することもできる。」である。

## 11. その他

該当資料なし。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 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

<解説>

国内の帯状疱疹患者を対象とした臨床試験において、過敏症と思われる薬疹、蕁麻疹が 599 例中各 1 件、合計 2 件(0.3%)に、また、国内の単純疱疹患者を対象とした臨床試験において、薬疹（多形紅斑）が 706 例中 2 件（0.3%）に認められている。過敏症の既往歴がある場合、再投与により重篤な過敏症状が発現する危険性があるため、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に対しては、本剤を投与しないこと。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

<効能共通>

8.1 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。

8.2 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うこと。[11.1.3 参照]

<単純疱疹に対して 1 回 1000 mg を 2 回投与する場合>

8.3 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。[7.6 参照]

<解説>

<効能共通>

- 8.1 国内の製造販売後において本剤投与に関連した重篤な「意識障害等」の症例が報告されている。自動車運転等、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。
- 8.2 外国および国内の製造販売後において、「急性腎障害」を含む「腎機能障害」等の腎障害関連の副作用が報告されている。  
腎機能検査（血清クレアチニン値、BUN 値等）を行う等観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、血液透析、補液等による水分調節（利尿）等の適切な処置を行うこと。

<単純疱疹に対して1回1000 mgを2回投与する場合>

- 8.3 以下の内容について患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で処方すること。

○服用のタイミング

- ・ 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
- ・ 服用回数は2回であり、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

再発性の単純疱疹（口唇ヘルペス、性器ヘルペス）の国内臨床試験では、1回1000 mgを上記のタイミングで服用することにより、単純疱疹の治癒日数が短縮されたという結果が得られている。

○妊娠又は妊娠している可能性がある場合の注意事項

あらかじめ本剤の処方を受け、処方から服用までに時間が空いた場合には、この間に患者が妊娠する可能性が考えられる。妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、妊娠している可能性がある場合には、服用しないよう患者に説明すること。「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（5）妊婦」の項を参照。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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  
有効性及び安全性は確立していない。

<解説>

国内の臨床試験では、免疫機能正常患者のみを対象としており、極度に免疫機能の低下した患者を試験の対象から除外している。国内では免疫機能低下患者に対する使用経験がなく、安全性、有効性は確立していないことから、造血幹細胞移植、臓器移植、HIV感染などにより極度な免疫機能低下が認められる患者に対しては、本剤を投与しないこと。

## (2) 腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

投与間隔をあけて減量するなど注意すること。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。[7.1、7.2、9.8、16.6.1 参照]

#### <解説>

腎機能障害のある患者や腎機能が低下していることが多い高齢者に本剤を投与する場合には、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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## (3) 肝機能障害患者

設定されていない。

## (4) 生殖能を有する者

設定されていない。

## (5) 妊婦

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。[16.3.4 参照]

#### <解説>

国内の臨床試験において、妊婦に対する本剤の使用経験はなく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与する場合には、治療上の有益性が明確な場合にのみ投与することと設定した。

また、本剤の動物実験（ラット、ウサギ）では、胎児毒性及び催奇形性はみられていないが<sup>47,48)</sup>、類薬（アシクロビル）の動物実験（ラット）では、母動物への大量投与により、胎仔に頭部及び尾の異常が認められたと報告されている<sup>49)</sup>。

## (6) 授乳婦

### 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]

#### <解説>

ヒトでの乳汁移行に関する情報はないが、本剤の動物実験（ラット）では、分娩後 12 日目の授乳中の母動物に<sup>14</sup>C 標識ファムシクロビル 40 mg/kg を経口投与したときの乳汁中放射能濃度は血漿中よりも高く推移し、投与後 24 時間には測定限界以下に低下した<sup>39)</sup>との報告がある。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

#### <解説>

小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していない。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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く、高い血中濃度が持続するおそれがある。[7.1、7.2、9.2、11.1.1、16.6.1、16.6.3 参照]

#### <解説>

本剤の活性代謝物であるペンシクロビルは腎排泄性であり、腎機能の低下により高い血中濃度が持続するおそれがある。

単純疱疹患者を対象とした国内臨床試験（効能追加時）において、高齢者（65歳以上）で特定の有害事象に対する発現傾向の偏りは認められず、高齢者及び非高齢者（65歳未満）での有害事象発現率はそれぞれ26.3%（5例/19例）及び21.8%（57例/262例）であり、年齢と本剤の安全性に関連性は認められなかった。また、帯状疱疹患者を対象とした国内の臨床試験において、年齢に関連した特徴的な副作用及び臨床検査値異常変動はみられず、高齢者及び非高齢者での副作用発現率はそれぞれ10.0%（6例/60例）及び6.9%（12例/173例）であり、安全性に大きな差は認められなかった。しかしながら、高齢者では、一般的に腎機能等の生理機能が低下していることが多く、腎臓から排泄される薬剤は高い血中濃度が持続するおそれがある。本剤は主として腎臓から排泄されるため、患者の状態を観察し、腎機能障害のある高齢者へ投与する場合、「V. 治療に関する項目4.」の「7. 用法・用量に関連する注意」及び「VII. 薬物動態に関する項目10. 1）」の項を参考に、用法・用量を調整するよう注意を設定した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない。

## (2) 併用注意とその理由

| 10.2 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。 |

### <解説>

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と考えられている。一方、プロベネシドは腎尿細管での薬剤の能動分泌輸送を阻害することが知られていることから、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。

なお、本剤の類薬であるアシクロビルにおいて、外国における試験で、アシクロビル単独群とアシクロビルにプロベネシドを併用した群とを比較検討したところ、プロベネシド併用群において、アシクロビルの排泄が抑制され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の40%増加が認められた。これらの作用は、腎臓におけるプロベネシドの尿細管分泌阻害作用によると報告されている<sup>50)</sup>。

以上の結果より、アシクロビルと類似の構造を有する本剤でも、プロベネシドとの併用投与により排泄が抑制されるおそれがあるので注意を設定した。

## 8. 副作用

### 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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 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 重篤な皮膚障害（頻度不明）

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。

###### 11.1.3 急性腎障害（頻度不明）

[8.2 参照]

###### 11.1.4 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK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。

**11.1.5 ショック、アナフィラキシー**（いずれも頻度不明）

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。

**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）

<解説>

**11.1.1** 外国において、「錯乱」、「幻覚」、「意識障害（昏睡）」および「てんかん発作」が報告されている。外国で報告されている「錯乱」の症例は、高齢者に比較的多くみられた。

国内において、臨床試験（単純疱疹、带状疱疹）では「せん妄」が、製造販売後では「錯乱」、「幻覚」、「意識消失」、「痙攣」、「せん妄」、「脳症」等の精神神経系の副作用が報告されている。

観察を十分に行い、「錯乱」、「幻覚」、「意識消失」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。

**11.1.2** 外国において、これらの副作用が報告されている。

国内の臨床試験において、非重篤な「多形紅斑」が、また、製造販売後において重篤な「多形紅斑」が報告されている。

観察を十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等があらわれた場合には、投与を中止し、治療薬（抗ヒスタミン剤、ステロイド剤等）の投与などの適切な処置を行うこと。

**11.1.3** 外国および国内の製造販売後において、「急性腎障害」を含む「腎機能障害」等の腎障害関連の副作用が報告されている。

腎機能検査（血清クレアチニン値、BUN値等）を行う等観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、血液透析、補液等による水分調節（利尿）等の適切な処置を行うこと。

**11.1.4** 外国および国内の製造販売後において、「横紋筋融解症」が報告されている。

筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に注意して、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。

**11.1.5** 外国および国内の製造販売後において、ショック、アナフィラキシーが報告されている。

観察を十分に行い、「冷汗」、「めまい」、「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。

11.1.6 ～11.1.10 外国および国内の製造販売後において、「汎血球減少」、「無顆粒球症」、「血小板減少」、「血小板減少性紫斑病」、「呼吸抑制」、「間質性肺炎」、「肝炎」、「肝機能障害」、「黄疸」、「急性膵炎」が報告されている。

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 |   |   |           |
|--------------|---|---|-----------|
|              | 0.1～5%未満  | 0.1%未満  | 頻度不明      |
| 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 増加、AST 増加、LDH 増加、尿中ウロビリノーゲン増加、 $\gamma$ -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          | 発疹  | 蕁麻疹   | そう痒症      |
| 皮膚           |   |   | 白血球破砕性血管炎 |
| 循環器          | 動悸  | 高血圧   |           |
| その他          | CK 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 減少、口腔咽頭痛                | 胸部不快感     |

注) 発現頻度は使用成績調査の結果を含む。

<解説>

単純疱疹患者及び帯状疱疹患者を対象とした国内の臨床試験及び国内の製造販売後において報告された副作用及び臨床検査値異常について、注意を喚起するために記載した。過敏症については、帯状疱疹患者を対象とした国内の臨床試験または製造販売後において「薬疹」、「蕁麻疹」、「そう痒症」が発現している。このような症状が発現した場合は、投与を中止し、治療薬（抗ヒスタミン剤、ステロイド剤等）を投与するなどの適切な処置を行うこと。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表. 副作用発現頻度一覧表 (単純疱疹) -1

|               | 承認時迄の臨床試験         |              | 製造販売後調査  |               |          |
|---------------|-------------------|--------------|----------|---------------|----------|
|               | 単純疱疹              | 再発性の<br>単純疱疹 | 特定使用成績調査 |               | 全調査合計    |
|               |                   |              | 性器ヘルペス   | カポジ水痘様<br>発疹症 |          |
| 調査症例数         | 706               | 263          | 296      | 131           | 427      |
| 副作用等の発現症例数    | 63                | 14           | 4        | 1             | 5        |
| 副作用等の発現件数     | 97                | 18           | 4        | 2             | 6        |
| 副作用等の発現症例率    | 8.92%             | 5.32%        | 1.35%    | 0.76%         | 1.17%    |
| 副作用等の種類       | 副作用等の種類別発現症例数 (%) |              |          |               |          |
| 感染症および寄生虫症    |                   |              | 1 (0.34) |               | 1 (0.23) |
| *外陰部膺カンジダ症    |                   |              | 1 (0.34) |               | 1 (0.23) |
| 代謝および栄養障害     | 1 (0.14)          |              |          |               |          |
| 食欲減退          | 1 (0.14)          |              |          |               |          |
| 精神障害          | 1 (0.14)          |              |          |               |          |
| 譫妄            | 1 (0.14)          |              |          |               |          |
| 神経系障害         | 16 (2.27)         | 5 (1.90)     |          |               |          |
| 浮動性めまい        | 1 (0.14)          | 2 (0.76)     |          |               |          |
| 頭痛            | 8 (1.13)          | 2 (0.76)     |          |               |          |
| 傾眠            | 7 (0.99)          | 3 (1.14)     |          |               |          |
| 心臓障害          |                   | 1 (0.38)     | 1 (0.34) |               | 1 (0.23) |
| 動悸            |                   | 1 (0.38)     | 1 (0.34) |               | 1 (0.23) |
| 胃腸障害          | 19 (2.69)         | 3 (1.14)     | 1 (0.34) | 1 (0.76)      | 2 (0.47) |
| 腹部不快感         | 3 (0.42)          |              |          |               |          |
| 腹痛            | 1 (0.14)          |              |          | 1 (0.76)      | 1 (0.23) |
| 上腹部痛          | 3 (0.42)          |              | 1 (0.34) |               | 1 (0.23) |
| 便秘            | 1 (0.14)          | 1 (0.38)     |          |               |          |
| 下痢            | 5 (0.71)          | 2 (0.76)     |          |               |          |
| 口唇乾燥          | 1 (0.14)          |              |          |               |          |
| 悪心            | 3 (0.42)          |              |          |               |          |
| 口内炎           | 1 (0.14)          |              |          |               |          |
| 嘔吐            | 2 (0.28)          |              |          |               |          |
| 軟便            |                   |              |          | 1 (0.76)      | 1 (0.23) |
| 皮膚および皮下組織障害   | 2 (0.28)          |              | 1 (0.34) |               | 1 (0.23) |
| 湿疹            |                   |              | 1 (0.34) |               | 1 (0.23) |
| 多形紅斑          | 2 (0.28)          |              |          |               |          |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (0.14)          |              |          |               |          |
| 筋力低下          | 1 (0.14)          |              |          |               |          |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (0.14)          |              |          |               |          |
| 咳嗽            | 1 (0.14)          |              |          |               |          |
| 口腔咽頭痛         | 1 (0.14)          |              |          |               |          |

用語：ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver 19.1 (再審査申請時)

\*：未知の副作用

表. 副作用発現頻度一覧表 (単純疱疹) -2

|                       | 承認時迄の臨床試験         |              | 製造販売後調査  |               |       |
|-----------------------|-------------------|--------------|----------|---------------|-------|
|                       | 単純疱疹              | 再発性の<br>単純疱疹 | 特定使用成績調査 |               | 全調査合計 |
|                       |                   |              | 性器ヘルペス   | カボジ水痘様<br>発疹症 |       |
| 調査症例数                 | 706               | 263          | 296      | 131           | 427   |
| 副作用等の発現症例数            | 63                | 14           | 4        | 1             | 5     |
| 副作用等の発現件数             | 97                | 18           | 4        | 2             | 6     |
| 副作用等の発現症例率            | 8.92%             | 5.32%        | 1.35%    | 0.76%         | 1.17% |
| 副作用等の種類               | 副作用等の種類別発現症例数 (%) |              |          |               |       |
| 一般・全身障害および投与部位の<br>状態 | 8 (1.13)          | 1 (0.38)     |          |               |       |
| 異常感                   | 1 (0.14)          |              |          |               |       |
| 倦怠感                   | 3 (0.42)          |              |          |               |       |
| 浮腫                    | 1 (0.14)          |              |          |               |       |
| 口渇                    | 3 (0.42)          | 1 (0.38)     |          |               |       |
| 臨床検査                  | 30 (4.25)         | 5 (1.9)      |          |               |       |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加    | 7 (0.99)          |              |          |               |       |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (0.42)          |              |          |               |       |
| 血中ビリルビン増加             | 1 (0.14)          | 1 (0.38)     |          |               |       |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加      | 5 (0.71)          |              |          |               |       |
| 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)     |          |               |       |
| 血中乳酸脱水素酵素増加           | 2 (0.28)          |              |          |               |       |
| 血中カリウム増加              | 3 (0.42)          |              |          |               |       |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加    | 2 (0.28)          |              |          |               |       |
| ヘマトクリット増加             | 1 (0.14)          |              |          |               |       |
| 尿中血陽性                 | 1 (0.14)          |              |          |               |       |
| 血小板数減少                | 1 (0.14)          |              |          |               |       |
| 赤血球数減少                | 1 (0.14)          |              |          |               |       |
| 白血球数減少                | 1 (0.14)          |              |          |               |       |
| 白血球数増加                | 4 (0.57)          | 1 (0.38)     |          |               |       |
| 尿中赤血球                 | 1 (0.14)          |              |          |               |       |
| 血小板数増加                | 2 (0.28)          |              |          |               |       |
| 好酸球百分率増加              | 2 (0.28)          |              |          |               |       |
| 尿中蛋白陽性                | 3 (0.42)          | 1 (0.38)     |          |               |       |
| 血中アルカリホスファターゼ増加       | 2 (0.28)          |              |          |               |       |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ減少      | 1 (0.14)          |              |          |               |       |
| 尿中ウロビリノーゲン増加          | 1 (0.14)          |              |          |               |       |

用語：ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver 19.1 (再審査申請時)

\*：未知の副作用

表. 副作用発現頻度一覧表（带状疱疹）-1

|             | 承認時迄の<br>臨床試験    | 製造販売後調査（带状疱疹） |                 |                   |          |
|-------------|------------------|---------------|-----------------|-------------------|----------|
|             | 带状疱疹             | 使用成績調査        | 特定使用成績調査        |                   | 全調査合計    |
|             |                  |               | 腎 <sup>注)</sup> | PHN <sup>注)</sup> |          |
| 調査症例数       | 599              | 3248          | 53              | 712               | 4013     |
| 副作用等の発現症例数  | 74               | 34            | 0               | 5                 | 39       |
| 副作用等の発現件数   | 124              | 51            | 0               | 6                 | 57       |
| 副作用等の発現症例数  | 12.35%           | 1.05%         | 0.00%           | 0.70%             | 0.97%    |
| 副作用等の種類     | 副作用等の種類別発現症例数（%） |               |                 |                   |          |
| 精神障害        | 2 (0.33)         |               |                 |                   |          |
| 譫妄          | 1 (0.17)         |               |                 |                   |          |
| 失見当識        | 1 (0.17)         |               |                 |                   |          |
| 神経系障害       | 13 (2.17)        | 5 (0.15)      |                 | 2 (0.28)          | 7 (0.17) |
| 意識変容状態      | 1 (0.17)         |               |                 |                   |          |
| 浮動性めまい      | 2 (0.33)         | 2 (0.06)      |                 | 1 (0.14)          | 3 (0.07) |
| 頭痛          | 7 (1.17)         | 1 (0.03)      |                 |                   | 1 (0.02) |
| *感覚鈍麻       |                  | 1 (0.03)      |                 |                   | 1 (0.02) |
| 鎮静          | 1 (0.17)         |               |                 |                   |          |
| 痙攣発作        |                  |               |                 | 1 (0.14)          | 1 (0.02) |
| 傾眠          | 3 (0.50)         | 1 (0.03)      |                 |                   | 1 (0.02) |
| 耳および迷路障害    |                  | 1 (0.03)      |                 |                   | 1 (0.02) |
| *耳痛         |                  | 1 (0.03)      |                 |                   | 1 (0.02) |
| 心臓障害        | 1 (0.17)         |               |                 |                   |          |
| 動悸          | 1 (0.17)         |               |                 |                   |          |
| 血管障害        | 1 (0.17)         |               |                 |                   |          |
| 高血圧         | 1 (0.17)         |               |                 |                   |          |
| 胃腸障害        | 16 (2.67)        | 14 (0.43)     |                 | 2 (0.28)          | 16 (0.4) |
| 腹部不快感       | 3 (0.50)         | 1 (0.03)      |                 | 1 (0.14)          | 2 (0.05) |
| *腹部膨満       |                  | 1 (0.03)      |                 |                   | 1 (0.02) |
| 腹痛          |                  | 1 (0.03)      |                 |                   | 1 (0.02) |
| 上腹部痛        | 2 (0.33)         |               |                 |                   |          |
| 便秘          |                  | 1 (0.03)      |                 |                   | 1 (0.02) |
| 下痢          | 4 (0.67)         | 3 (0.09)      |                 |                   | 3 (0.07) |
| 白色便         | 1 (0.17)         |               |                 |                   |          |
| 胃炎          | 1 (0.17)         |               |                 |                   |          |
| 口唇乾燥        | 1 (0.17)         |               |                 |                   |          |
| 悪心          | 4 (0.67)         | 4 (0.12)      |                 |                   | 4 (0.10) |
| *口腔内不快感     |                  | 1 (0.03)      |                 |                   | 1 (0.02) |
| 嘔吐          | 1 (0.17)         | 2 (0.06)      |                 | 1 (0.14)          | 3 (0.07) |
| 代謝および栄養障害   |                  | 1 (0.03)      |                 |                   | 1 (0.02) |
| 食欲減退        |                  | 1 (0.03)      |                 |                   | 1 (0.02) |
| 肝胆道系障害      |                  | 1 (0.03)      |                 |                   | 1 (0.02) |
| 肝機能異常       |                  | 1 (0.03)      |                 |                   | 1 (0.02) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (0.33)         | 4 (0.12)      |                 | 1 (0.14)          | 5 (0.12) |
| 薬疹          | 1 (0.17)         | 2 (0.06)      |                 |                   | 2 (0.05) |
| 紅斑          |                  | 1 (0.03)      |                 |                   | 1 (0.02) |
| 蕁麻疹         | 1 (0.17)         | 1 (0.03)      |                 | 1 (0.14)          | 2 (0.05) |
| 腎および尿路障害    | 1 (0.17)         |               |                 |                   |          |
| 尿失禁         | 1 (0.17)         |               |                 |                   |          |

用語：ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver 18.1（再審査申請時）

\*：未知の副作用

注)腎：腎機能障害を有する患者、PHN：带状疱疹後神経痛

表. 副作用発現頻度一覧表 (帯状疱疹) -2

|                       | 承認時迄の<br>臨床試験     | 製造販売後調査 (帯状疱疹) |                 |                   |          |
|-----------------------|-------------------|----------------|-----------------|-------------------|----------|
|                       | 帯状疱疹              | 使用成績調査         | 特定使用成績調査        |                   | 全調査合計    |
|                       |                   |                | 腎 <sup>注)</sup> | PHN <sup>注)</sup> |          |
| 調査症例数                 | 599               | 3248           | 53              | 712               | 4013     |
| 副作用等の発現症例数            | 74                | 34             | 0               | 5                 | 39       |
| 副作用等の発現件数             | 124               | 51             | 0               | 6                 | 57       |
| 副作用等の発現症例数            | 12.35%            | 1.05%          | 0.00%           | 0.70%             | 0.97%    |
| 副作用等の種類               | 副作用等の種類別発現症例数 (%) |                |                 |                   |          |
| 一般・全身障害および投与部位の状態     | 3 (0.50)          | 8 (0.25)       |                 | 1 (0.14)          | 9 (0.22) |
| 異常感                   |                   | 1 (0.03)       |                 |                   | 1 (0.02) |
| *熱感                   |                   | 1 (0.03)       |                 |                   | 1 (0.02) |
| 倦怠感                   |                   | 1 (0.03)       |                 | 1 (0.14)          | 2 (0.05) |
| 浮腫                    |                   | 3 (0.09)       |                 |                   | 3 (0.07) |
| 末梢性浮腫                 |                   | 1 (0.03)       |                 |                   | 1 (0.02) |
| 発熱                    | 2 (0.33)          | 1 (0.03)       |                 |                   | 1 (0.02) |
| 口渇                    | 1 (0.17)          |                |                 |                   |          |
| 臨床検査                  | 45 (7.51)         | 5 (0.15)       |                 |                   | 5 (0.12) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加   | 17 (2.84)         | 1 (0.03)       |                 |                   | 1 (0.02) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 12 (2.00)         | 1 (0.03)       |                 |                   | 1 (0.02) |
| *血中コリンエステラーゼ減少        |                   | 1 (0.03)       |                 |                   | 1 (0.02) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加      | 9 (1.50)          |                |                 |                   |          |
| *血中クレアチニン減少           |                   | 1 (0.03)       |                 |                   | 1 (0.02) |
| 血中クレアチニン増加            | 1 (0.17)          |                |                 |                   |          |
| *血中乳酸脱水素酵素減少          | 1 (0.17)          |                |                 |                   |          |
| 血中乳酸脱水素酵素増加           | 1 (0.17)          | 1 (0.03)       |                 |                   | 1 (0.02) |
| *血中カリウム減少             |                   | 1 (0.03)       |                 |                   | 1 (0.02) |
| 血中カリウム増加              | 1 (0.17)          |                |                 |                   |          |
| 血中尿素増加                | 3 (0.50)          | 1 (0.03)       |                 |                   | 1 (0.02) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加    |                   | 1 (0.03)       |                 |                   | 1 (0.02) |
| 尿中ブドウ糖陽性              | 2 (0.33)          |                |                 |                   |          |
| ヘマトクリット減少             | 4 (0.67)          | 1 (0.03)       |                 |                   | 1 (0.02) |
| 尿中血陽性                 | 1 (0.17)          |                |                 |                   |          |
| ヘモグロビン減少              | 4 (0.67)          | 1 (0.03)       |                 |                   | 1 (0.02) |
| 血小板数減少                |                   | 1 (0.03)       |                 |                   | 1 (0.02) |
| 総蛋白減少                 | 1 (0.17)          |                |                 |                   |          |
| 赤血球数減少                | 4 (0.67)          | 1 (0.03)       |                 |                   | 1 (0.02) |
| 尿円柱                   | 1 (0.17)          |                |                 |                   |          |
| *体重増加                 |                   | 1 (0.03)       |                 |                   | 1 (0.02) |
| 白血球数減少                | 4 (0.67)          | 1 (0.03)       |                 |                   | 1 (0.02) |
| 白血球数増加                | 5 (0.83)          |                |                 |                   |          |
| 尿中白血球                 | 1 (0.17)          |                |                 |                   |          |
| 好酸球百分率増加              | 1 (0.17)          |                |                 |                   |          |
| 好中球百分率減少              | 1 (0.17)          |                |                 |                   |          |
| 好中球百分率増加              | 1 (0.17)          |                |                 |                   |          |
| 単球百分率増加               | 1 (0.17)          |                |                 |                   |          |
| リンパ球百分率減少             | 1 (0.17)          |                |                 |                   |          |
| リンパ球百分率増加             | 1 (0.17)          |                |                 |                   |          |
| 尿中蛋白陽性                | 2 (0.33)          |                |                 |                   |          |
| 血中アルカリホスファターゼ増加       |                   | 2 (0.06)       |                 |                   | 2 (0.05) |
| *リンパ球形態異常             |                   | 1 (0.03)       |                 |                   | 1 (0.02) |
| 尿中ウロビリノーゲン増加          | 1 (0.17)          |                |                 |                   |          |

用語：ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver 18.1 (再審査申請時)

\*：未知の副作用

注)腎：腎機能障害を有する患者、PHN：帯状疱疹後神経痛

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 処置

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<sup>4)</sup>。

#### <解説>

本剤を過量投与した場合には、症状に応じて適切な対症療法を行うことが望ましいと考えられる。特に腎機能障害患者では、高い血中濃度が持続するおそれがあるため注意すること。なお、海外の試験の結果では、ペンシクロビルは透析可能であり、血液透析24時間前の腎不全患者（欧米人）3例を対象に、血漿中ペンシクロビルの透析による除去率を検討したとき、ペンシクロビルの血漿中濃度は4時間の血液透析により約75%低下したことが示されている<sup>9)</sup>。

## 11. 適用上の注意

### 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 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。

#### 14.2 薬剤服用時の注意

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ため、錠剤をつぶすことなく服用させること。

#### <解説>

14.1.1 PTP包装の薬剤に共通の注意事項である。

PTPシートの誤飲により、非常に重篤な合併症状を呈するケースが報告されているので設定した。

14.1.2 本剤はアルミピロー開封後にPTP包装で長期間保存した場合、湿度の影響を受けて溶出が遅延する可能性があることから設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 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/日以上以上の投与で、イヌでは 150 mg/kg/日以上以上の投与で、精子濃度の低下、精巣の重量減少・萎縮が認められた<sup>51, 52)</sup>。また、ヒトにおいて行われた、1 回 250 mg 1 日 2 回 18 週間反復投与試験では、精子に対する影響は認められていない<sup>53)</sup>。
- 15.2.2 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<sup>54, 55)</sup>。
- 15.2.3 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<sup>56)</sup>、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<sup>57)</sup>。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<sup>58, 59)</sup>。

#### <解説>

- 15.2.1 イヌに 1 ヶ月、6 ヶ月、1 年間反復投与した亜急性及び慢性毒性試験で、雌では標的臓器毒性は認められなかったが、雄では 6 ヶ月及び 1 年間投与した際に、150 mg/kg 以上の投与量で精子数の減少及び精巣の重量低下・萎縮が認められた<sup>51)</sup>。
- また、雄性ラットにおける受胎能及び一般生殖能試験（50～500 mg/kg、10～26 週間経口投与）において、150 mg/kg の 6 ヶ月間投与で精子濃度の低下が認められた。500 mg/kg では、10 週間以上の投与で精巣の縮小及び精子濃度の低下が認められた<sup>52)</sup>。
- これらの試験における回復性試験の結果から、精巣への影響は可逆的であると考えられた。ファミシクロビルの精巣毒性の発現機序は不明だが、同様の毒性がアシクロビル<sup>60, 61)</sup>、ビダラビン<sup>62, 63)</sup>、ガンシクロビル<sup>64)</sup> 及びメトロニダゾール<sup>65)</sup> でも報告されており、ヌクレオシド類似体に共通のものと考えられる。
- また、外国においては 18 歳から 45 歳の男性性器ヘルペス再発患者を対象に、ファミシクロビル 250 mg を 1 日 2 回 18 週間及び 52 週間経口投与し、ヒトにおける精子への影響を検討した結果、精子数、精子の形態学的パラメータ及び精子運動性において、臨床上問題となる所見は認められなかった<sup>53)</sup>。
- 15.2.2 マウス及びラットにおけるがん原性試験（50～600 mg/kg、2 年間混餌投与）を実施したところ、マウスの試験ではファミシクロビル投与によると考えられる腫瘍の出現率の増加は認められなかった<sup>54, 55)</sup>。ラットの試験では、600 mg/kg/日の雌で乳腺腺がんの出現率の増加がみられた。この乳腺腺がんは、

大部分が投与6ヵ月以降に認められ、腫瘍の発現時期が早まることはなかった。雄ラットでは、腫瘍の出現率に影響は認められなかった。

#### 15.2.3 ファムシクロビルの活性代謝物であり主代謝物であるペンシクロビルにおける変異原性試験で染色体異常誘発作用が示唆された。

① マウスリンパ腫培養細胞を用い、ペンシクロビルが哺乳類の遺伝子突然変異に与える影響を検討した結果、ペンシクロビル処置群では代謝活性化の有無によらず、1000 µg/mL以上で突然変異の増加を誘発した<sup>56)</sup>。

② ヒトのリンパ球培養細胞を用いて、染色体の構造及び数に対するペンシクロビルの影響を検討した結果では、直接法（非代謝活性化群）で、250 µg/mL以上で染色体構造異常細胞の増加がみられた<sup>57)</sup>。これは、アシクロビル等他のヌクレオシド類似体においても認められている<sup>66, 67)</sup>。

③ マウスにペンシクロビルを静脈内投与する小核試験により、ペンシクロビルの染色体異常誘発能を検討した結果、骨髄毒性を示す500 mg/kgを投与した際に小核を有する多染性赤血球の増加を示したが、統計学的に有意ではなく、一方、750 mg/kgを投与した時には陽性と判定された<sup>58, 59)</sup>。さらに、アシクロビル、ガンシクロビル及びカフェインを用いて小核試験を実施し、その染色体異常誘発能を検討した結果、すべての物質で陽性だった<sup>68)</sup>。

④ チャイニーズハムスター V79-E 細胞を用いたペンシクロビルの姉妹染色分体交換（SCE）試験で、 $2.0 \times 10^{-3} \text{M}$  で SCE 誘発作用が認められたと報告されている<sup>69)</sup>。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>70)</sup>

| 項目                      | 動物(n)   | 投与量(mg/kg)及び投与経路                                | 試験結果  |
|-------------------------|---|---|---|
| 中枢神経系                   | 自発運動量 <sup>a)</sup><br>Animex-S                     | 50, 150, 500 p.o.                               | 作用なし  |
|                         |   | 対照:カロナールロザシオン<br>8 p.o.                         | 自発運動量が有意に減少(p<0.01)   |
|                         |   | 対照:アンフェタミン<br>10 p.o.                           | 自発運動量が有意に増加(p<0.05)   |
|                         | 麻酔 <sup>a)</sup><br>チオペンタール睡眠                       | 50, 150, 500 p.o.                               | 作用なし  |
|                         |   | 対照:カロナールロザシオン<br>8 p.o.                         | 睡眠時間を有意に延長(10倍, p<0.01)   |
|                         | 痙攣 <sup>b)</sup><br>ペンテトラゾール痙攣                      | 50, 150, 500 p.o.                               | 作用なし  |
|                         |   | 対照:シヤベハム<br>8 p.o.                              | 強直性痙攣を有意に減少(p<0.01)   |
|                         | 痛覚<br>1) Tail flick法 <sup>a)</sup>                  | 50, 150, 500 p.o.                               | 作用なし  |
|                         |   | 対照:モルヒネ 10 p.o.                                 | 尾を振るまでの潜時を有意に延長<br>(投与30分後: p<0.05, 投与1時間後: p<0.01)   |
|                         | 2) フェニルキノリンライディング法 <sup>a)</sup>                    | 50, 150, 500 p.o.                               | 150mg/kg以上でwrithing数の有意な減少<br>(150mg/kg: p<0.05, 500mg/kg: p<0.01),<br>500mg/kgでwrithing出現動物数を有意に抑制(60%,<br>p<0.05)   |
| 対照:アスピリン<br>150 p.o.    |   | writhing数を有意に減少(p<0.01),<br>writhing出現動物数を50%抑制 |   |
| 体温 <sup>a)</sup>        | 50, 150, 500 p.o.                                   | 作用なし  |   |
| 対照:カロナールロザシオン<br>8 p.o. | 体温を有意に低下(p<0.01)                                    |   |   |
| 抗レモリン作用 <sup>c)</sup>   | 50, 150, 500 p.o.                                   | 作用なし  |   |
| 対照:アトロピン<br>4 p.o.      | 振戦, 流涎, 流涙を有意に抑制(p<0.01)                            |   |   |
| 呼吸・循環器系                 | 1) 単独作用<br>2) agonist及びBCO                          | 1, 3, 10, 30, 100, 300 i.v.                     | 血圧: 30mg/kgで一過性の低下,<br>100 mg/kg以上で低下<br>心拍数: 30 mg/kgで増加(1例),<br>100 mg/kg以上で一過性の低下<br>呼吸: 30mg/kg以上で呼吸数の増加,<br>30mg/kgで呼吸量減少(1例),<br>100mg/kgで呼吸量の減少,<br>300mg/kgで呼吸量の減少(1例), 増加(1例)<br>ECG: 影響なし   |
|                         |   | 1, 3, 10, 30, 100, 300 i.v.                     | ISO(降圧): 30mg/kgで延長(1例), 増強(1例),<br>100mg/kg以上で抑制(1例)<br>ISO : 30mg/kgで抑制(1例)<br>(心拍数増加) 300mg/kgで増強(1例), 抑制(1例)<br>ACh, Hist(降圧): 100mg/kg以上で抑制<br>BCO(昇圧): 100mg/kg以上で抑制<br>300mg/kgで完全抑制(1例)<br>BCO : 30mg/kg以上で抑制(1例)<br>(心拍数増加)<br>DMPP(昇圧):100mg/kgで増強(1例), 抑制(1例)<br>300mg/kgで抑制 |
|                         | in vitro,<br>10 <sup>-7</sup> ~3×10 <sup>-3</sup> M | 作用なし  |   |

*in vitro* の試験の濃度は bath 中最終濃度  
統計解析: a); 分散分析、b); Fisher 法、c); 振戦については Kruskal Wallis 法、流涎・流涙については Fisher 法

(3) その他の薬理試験<sup>70)</sup>

| 項目                                   | 動物(n)   | 投与量(mg/kg)及び投与経路                                  | 試験結果   |   |
|--------------------------------------|---|---|--|---|
| 一般症状観察 <sup>b)</sup><br>Irwin法       | マウス<br>(10)                                   | 50, 150, 500 p.o.                                 | 150mg/kgで自発運動が有意に低下(p<0.05), 500mg/kgで自発運動及び排便が有意に低下(p<0.01), 軽度の反応性, 筋緊張の低下及び受動性の増加   |   |
| 自律神経系・平滑筋                            | 摘出回腸<br>1) 自動運動<br>2) agonist収縮 <sup>a)</sup> | ウサギ<br>(5)  | in vitro,<br>10 <sup>-7</sup> ~3×10 <sup>-3</sup> M  | 作用なし  |
|                                      |   | モルモット<br>(5)                                      | in vitro,<br>10 <sup>-7</sup> ~3×10 <sup>-3</sup> M  | 3×10 <sup>-3</sup> MでACh及びBaCl <sub>2</sub> 収縮を有意に減少(p<0.05)                                  |
|                                      | 摘出気管<br>Hist 収縮                               | モルモット<br>(4~5)                                    | in vitro,<br>10 <sup>-6</sup> ~3×10 <sup>-3</sup> M  | 10 <sup>-4</sup> M以上で収縮持続時間を短縮, 10 <sup>-3</sup> M以上で収縮を減少                                    |
|                                      | 摘出輸精管<br>静止張力及びNA収縮                           | ラット<br>(5)  | in vitro,<br>10 <sup>-6</sup> ~3×10 <sup>-3</sup> M  | 静止張力に作用なし, 5×10 <sup>-4</sup> M以上でNA収縮が減少   |
| 摘出子宮<br>自動運動                         | 非妊娠ラット<br>(5)                                 | in vitro,<br>10 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-3</sup> M | 作用なし   |   |
| 体性神経系                                | 協調運動<br>1) 傾斜板試験 <sup>b)</sup>                | マウス<br>(10)                                       | 50, 150, 500 p.o.<br>対照: シアセハム<br>8 p.o.   | 作用なし<br>協調運動を有意に抑制(p<0.01)  |
|                                      | 2) 懸垂試験 <sup>b)</sup>                         | マウス<br>(10)                                       | 50, 150, 500 p.o.<br>対照: シアセハム<br>8 p.o.   | 作用なし<br>協調運動を有意に抑制(p<0.01)  |
|                                      | 局所麻酔 <sup>b)</sup><br>角膜反射                    | モルモット<br>(5)                                      | 0.3, 1, 3 % 点眼<br>対照: リトカイン<br>1 % 点眼  | 作用なし<br>角膜反射回数を有意に減少(投与1分~5分後: p<0.01)  |
|                                      | 横隔膜神経-筋標本 <sup>a)</sup><br>電気刺激               | ラット<br>(5)  | in vitro,<br>10 <sup>-7</sup> ~3×10 <sup>-3</sup> M  | 3×10 <sup>-3</sup> Mでは収縮が有意に増加(p<0.01)  |
| 消化器系                                 | 胃腸管輸送能 <sup>a)</sup><br>炭末輸送                  | マウス<br>(10)                                       | 50, 150, 500 p.o.<br>対照: アトロピン<br>160 p.o.   | 作用なし<br>炭末輸送率が有意に低下(p<0.01)   |
|                                      | 胃液分泌 <sup>a)</sup>                            | ラット<br>(5)  | 50, 150, 500 i.d.<br>対照: アトロピン<br>1 i.d.   | 500 mg/kgでは有意な胃液分泌量減少, 総酸度低下, pH上昇(p<0.01)<br>有意な胃液分泌量減少(p<0.05), 総酸度低下(p<0.01), pH上昇(p<0.01) |
|                                      | 胃運動<br>自動運動                                   | ウサギ<br>(3)  | In situ,<br>50, 150, 500 p.o.  | 作用なし  |
| 水及び電解質量<br>尿量及び電解質量の測定 <sup>d)</sup> | ラット<br>(6~8)                                  | 50, 150, 500 p.o.<br>対照: フロゼド<br>20 p.o.          | 浸透圧: 150mg/kgで32%低下(投与2-6時間後)<br>500mg/kgで25%低下(投与2-6時間後)<br>有意な摂水量増加(投与6-24時間後: p<0.05),<br>尿量増加(投与0-2時間後: p<0.001),<br>尿浸透圧低下(投与2-6時間後: p<0.001)及び<br>尿中Na, K, Clイオン増加(投与0-2時間後:<br>p<0.001) |   |
| その他                                  | PSP排泄   | ラット<br>(10)                                       | 50, 150, 500 p.o.  | 作用なし  |
|                                      | ICG排泄   | ラット<br>(10)                                       | 50, 150, 500 p.o.  | 作用なし  |
|                                      | 血糖, 遊離脂肪酸,<br>トリグリセリド                         | ラット<br>(10)                                       | 50, 150, 500 p.o.  | 作用なし  |
|                                      | 溶血作用  | ウサギ<br>(3)  | in vitro,<br>0.03~3 %  | 作用なし  |
|                                      | 血小板凝集   | モルモット<br>(10)                                     | in vitro,<br>0.5~2 mM  | 作用なし  |
|                                      | 血液凝固  | ラット<br>(10)                                       | 50, 150, 500 p.o.  | 作用なし  |
| 抗炎症作用 <sup>a)</sup><br>カラゲニン足浮腫      | ラット<br>(10)                                   | 50, 150, 500 p.o.<br>対照: アスピリン<br>138 p.o.        | 作用なし<br>浮腫容積が有意に減少(p<0.05)   |   |

*in vitro* の試験の濃度は bath 中最終濃度  
統計解析: a); 分散分析, b); Fisher 法, d); Student's t-test

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌにおいて検討した結果、マウスのLD<sub>50</sub>は経口投与で5000 mg/kg以上、静脈内投与で約730 mg/kgであった。ラットのLD<sub>50</sub>は経口投与で5000 mg/kg以上、静脈内投与で492 mg/kg以上であった。また、イヌでは経口投与で2000 mg/kgまで、静脈内投与で480 mg/kgまで投与したが死亡は認められなかった。

急性毒性症状としてマウス及びラットでは痙攣、自発運動量低下、呼吸数増加等の症状が認められた。イヌでは嘔吐（経口投与時）、舌舐めずり、頭部振戦、流涎、心拍数増加、瞬膜突出、心電図の異常（静脈内投与時）が認められた。

| 動物種等     | 投与経路・期間                              | 投与量(mg/kg/日)                    | 試験結果(mg/kg/日)   |
|----------|--------------------------------------|---------------------------------|---|
| マウス(♂,♀) | 経口・単回                                | 1250, 2500, 5000                | LD <sub>50</sub> ♂,♀: >5000                                 |
|          | 静脈内・単回                               | 595, 667, 749, 793, 840         | LD <sub>50</sub> ♂: 739.63<br>♀: 728.20                     |
| ラット(♂,♀) | 経口・単回                                | 1250, 2500, 5000                | LD <sub>50</sub> ♂,♀: >5000                                 |
|          | 静脈内・単回                               | 1000, 1122, 1260, 1414          | LD <sub>50</sub> ♂: 1212.27<br>♀: 1189.06                   |
|          |                                      | 360, 515, 735, 1050, 1254, 1500 | LD <sub>50</sub> ♂: 1286<br>♀: 1219                         |
| ラット(♂)   | 静脈内・単回(非絶食下)                         | 360, 515, 735, 1050, 1500       | LD <sub>50</sub> 748  |
|          | 静脈内・単回<br>(可溶化ファムシクロビルとの<br>比較/非絶食下) | 393, 492, 614                   | LD <sub>50</sub> ファムシクロビル単独:<br>492-614<br>可溶化ファムシクロビル: 550 |
| イヌ(♂,♀)  | 経口, 3日間, 漸増(最大耐量)                    | 1000, 1500, 2000                | 最大耐量<br>♂,♀: > 2000   |
|          | 静脈内, 9日間, 漸増(最大耐量)                   | 30, 60, 120, 240, 360, 480      | 最大耐量<br>♂,♀: > 480  |

### (2) 反復投与毒性試験<sup>51)</sup>

ラット及びイヌにファムシクロビルを28日(1ヵ月)間、26週(6ヵ月)間及び52週(1年)間反復投与した結果、雌では標的臓器毒性は認められなかったが、雄では精巣上体の精子数減少及び精巣重量低値を伴う精細管の退行性の変化を特徴とする精巣毒性が認められた。精巣毒性はラットに50 mg/kg/日以上、イヌに150 mg/kg/日以上を投与した際に発現した。これらの試験における回復性試験の結果から、ラット及びイヌで認められた精巣への影響はいずれも可逆的であると考えられた。

他に認められた毒性所見は、ラットの1ヵ月の反復投与においては、4000 mg/kg/日群で胸腺皮質のリンパ球数の低値がみられた。また、ラットの6ヵ月反復投与では150 mg/kg/日以上で胸腺重量の低値が認められたが、血液学的又は病理組織学的変化を伴うものではなかった。1年間の反復投与では影響は認められなかった。イヌでは単回投与時と同様に嘔吐が認められたが、ラットでみられた胸腺への影響は認められなかった。

| 動物種等      | 投与経路・期間                | 投与量(mg/kg/日)                       | 試験結果(mg/kg/日)        |
|-----------|------------------------|------------------------------------|----------------------|
| ラット(♂)    | 経口・7日間                 | 40, 400, 4000                      | 無毒性量 4000            |
| ラット(♂, ♀) | 経口・28日間<br>休薬 14日間     | 40, 400, 4000                      | 無毒性量 ♂: 40<br>♀: 400 |
|           | 混餌・26週間<br>休薬 6及び12週間  | 50, 150, 500                       | 無毒性量 ♂:<50<br>♀: 500 |
|           | 混餌・52週間<br>休薬 8週間(雄のみ) | ♂: 50, 150, 300<br>♀: 50, 175, 600 | 無毒性量 ♂: 50<br>♀: 600 |
| イヌ(♂, ♀)  | 経口・28日間<br>休薬 14日間     | 25, 75, 250                        | 無毒性量 ♂, ♀: 250       |
|           | 経口・28日間<br>(用量設定試験)    | 500                                | 無毒性量 ♂, ♀: 500       |
|           | 経口・26週間<br>休薬 6週間      | 50, 150, 500                       | 無毒性量 ♂: 50<br>♀: 150 |
|           | 経口・52週間<br>休薬 12週間     | ♂: 25, 50, 150<br>♀: 50, 150, 500  | 無毒性量 ♂: 50<br>♀: 150 |

### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし。

### (4) がん原性試験<sup>54, 55)</sup>

マウス及びラットにおいて2年間混餌投与で実施した。その結果、マウスではファミシクロビル投与によると考えられる腫瘍の出現率の増加は認められなかった。ラットでは、雌で乳腺腺がんの出現率が600 mg/kg/日で増加した。この乳腺腺がんは大部分が投与終了前の6ヵ月間に認められ、腫瘍の発現が早まることはなかった。なお、50、120及び240 mg/kg/日の雄、50及び200 mg/kg/日の雌では腫瘍の出現率に影響はなかった。

| 動物種等      | 投与経路・期間 | 投与量(mg/kg/日)   | 試験結果(mg/kg/日)           |
|-----------|---------|--|-------------------------|
| マウス(♂, ♀) | 混餌・2年間  | 50, 200, 600 <sup>a)</sup>                                     | 陰性                      |
| ラット(♂, ♀) | 混餌・2年間  | ♂: 50, 120, 240 <sup>b)</sup><br>♀: 50, 200, 600 <sup>b)</sup> | ♂: 陰性<br>♀: 600で乳腺腺がん増加 |

a)750 mg/kg/日で投与を開始したが、34週目以降600 mg/kg/日とした。

b)体重増加が抑制されたため、29週目から雄は300から240 mg/kg/日に、雌は750から600 mg/kg/日に減らした。

### (5) 生殖発生毒性試験<sup>52)</sup>

雄性ラットにおける授胎能及び一般生殖能試験 (Segment I) において、ファミシクロビル 500 mg/kg/日を10週間以上投与した結果、精巣及び精子の異常、並びに授胎能の低下が認められ、投与期間が長いほど顕著な所見となった。26週間投与では150 mg/kg/日で精子濃度の低値が認められたが授胎能に影響は認められず、18週までの投与では150 mg/kg/日でも精子数の低値及び授胎能への影響はみられなかった。雌における周産期及び授乳期投与試験 (Segment III) において、出生児では1000 mg/kg/日で体重増加率及び生存率の低下が認められた。出生児の体重増加率の低下は、雌の授胎能及び一般生殖能試験 (Segment I) の1000 mg/kg/日においても認められたが、出生児の生存率、発育及び生殖能にはいずれの投与量においても影響はみられなかった。ラット及びウサギにおける胎児の器官形成期投与試験 (Segment II) では1000 mg/kg/日まで投与量を増量しても胎児に異常は認められなかった。

以上の結果から、ファミシクロビルは雄性ラットにおいて精子の形成に影響を与え、授胎能を低下させた。

雌では受胎能に対する影響は認められず、催奇形性についてはラット及びウサギに 1000 mg/kg/日までの経口投与でも認められず、この時のペンシクロビルの暴露量（1日あたりの AUC）はそれぞれ、121  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  及び 59.3  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  であった。この暴露は、ファミシクロビル臨床使用用量でのペンシクロビルの 1 日暴露量（25.35  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ）と比較しラットで 4.8 倍、ウサギで 2.3 倍の差があるものと考えられた。

| 試験項目     | 動物種等       | 投与経路・期間   | 投与量(mg/kg/日)  | 試験結果<br>(mg/kg/日)                           |
|----------|------------|---|---------------|---|
| Seg. I   | ラット<br>(♂) | 混餌<br>交配前 10, 18 及び 26 週間, 低用量群の一部は<br>29週間投与, ただし交配期間中は投与せず  | 50, 150, 500  | 無毒性量<br>一般毒性: 500<br>生殖能: 50<br>発生: 150     |
|          | ラット<br>(♀) | 経口<br>交配前 2 週間, 交配期間及び妊娠 19 日目まで<br>(帝王切開群)<br>交配前 2 週間, 交配期間, 哺乳期間から剖検前日又は<br>分娩後 25 日目(離乳)まで(自然分娩群) | 60, 250, 1000 | 無毒性量<br>一般毒性: 60<br>生殖能: 1000<br>発生: 250    |
| Seg. II  | ラット<br>(♀) | 経口<br>妊娠 6~15 日目  | 60, 250, 1000 | 無毒性量<br>一般毒性: 250<br>生殖能: 1000<br>発生: 1000  |
|          | ウサギ<br>(♀) | 経口<br>妊娠 6~18 日目  | 60, 250, 1000 | 無毒性量<br>一般毒性: 1000<br>生殖能: 1000<br>発生: 1000 |
| Seg. III | ラット<br>(♀) | 経口<br>妊娠 15 日目~F1 出生児の離乳期(分娩後 25 日目)<br>まで  | 60, 250, 1000 | 無毒性量<br>一般毒性: 60<br>生殖能: 1000<br>発生: 250    |

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし。

#### (7) その他の特殊毒性

##### 1) 抗原性試験

ファミシクロビル及び活性代謝物ペンシクロビルの抗原性試験として、モルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー(ASA)反応試験、受動的皮膚アナフィラキシー(PCA)反応試験、IgE 抗体産生能を調べるマウスラット系の PCA 反応試験及びヒト血清アルブミン(HSA)によるタンパク共有結合性試験を実施した。また、ペンシクロビルを用いてヒト赤血球における直接クームス試験及びタンパク反応性試験を実施した結果、ファミシクロビル及びペンシクロビルでの感作による抗原性試験はいずれも陰性であり、HSA との共有結合もほとんどみられなかった。また、ペンシクロビルはヒト赤血球に対するグロブリン、IgG 及びアルブミンの吸着促進効果を示さず、HSA のアミノ酸及びシステインのチオールとの結合はほとんどなかった。

| 試験項目     | 動物種等          | 投与経路・期間  | 投与量(mg/kg/日)<br>・処置濃度              | 試験結果<br>(mg/kg/日) |
|----------|---------------|--|------------------------------------|-------------------|
| ASA      | モルモット<br>(♂)  | ファミシクロビル: 皮下, 経口<br>ペンシクロビル: 皮下<br>皮下投与は週 1 回, 経口投与は週 3 回<br>4 週間投与                  | 10, 100                            | 陰性                |
| PCA      | マウス<br>ラット(♂) | ファミシクロビル: 腹腔内, 経口<br>ペンシクロビル: 腹腔内<br>腹腔内投与は 1, 3 及び 5 週目に各 1 回,<br>経口投与は週 3 回 5 週間投与 | 10, 100                            | 陰性                |
| クームス     | ヒト赤血球         | 直接法  | ペンシクロビル:<br>0.1(M)<br>(29.3 mg/mL) | 陰性                |
| タンパク反応性  | ヒト血清<br>アルブミン | ペンシクロビル: タンパクを 5:1, 3:1 で反応  | ペンシクロビル:<br>310, 760 (µg/mL)       | 陰性                |
| タンパク共有結合 | ヒト血清<br>アルブミン | 4.5%タンパク溶液中で反応   | 6.0, 60 (µg/mL)                    | 陰性                |

## 2) 変異原性試験<sup>56~59, 69)</sup>

ファミシクロビルの変異原性試験として、*in vitro* 試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒトリンパ球培養細胞を用いる染色体異常試験、HeLa 細胞を用いる不定期 DNA 合成試験、マウスリンパ腫培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験を、*in vivo* 試験として、マウスを用いる小核試験及びラットを用いる優性致死試験を実施した結果、復帰突然変異試験、不定期 DNA 合成試験及び遺伝子突然変異試験ではいずれも陰性であった。一方、ヒトリンパ球の染色体異常試験では代謝活性化の有無にかかわらず、倍数体細胞の出現頻度を増加させたが、最高用量の 4800 µg/mL でも構造異常は認められなかった。*in vivo* の小核試験及び優性致死試験では、いずれも結果は陰性であった。

ファミシクロビルは体内で速やかにペンシクロビルに代謝されることから、*in vitro* 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒトリンパ球培養細胞を用いる染色体異常試験、HeLa 細胞を用いる不定期 DNA 合成試験、マウスリンパ腫培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験を、*in vivo* 試験として、マウスを用いる小核試験を実施し、ペンシクロビルの変異原性について検討した。その結果、ペンシクロビルは復帰突然変異及び修復可能な DNA 傷害を引き起こさなかったが、染色体異常試験では、非代謝活性化群で染色体異常細胞数を有意に増加させた ( $p < 0.0005$ 、 $\chi^2$  検定)。また、遺伝子突然変異試験では、用量に相関した増加が認められ、1000 µg/mL 以上では定量的に優位な突然変異の増加を誘発した。*in vivo* の小核試験では 500 mg/kg 以上の静脈内投与により小核を有する多染性赤血球の出現頻度が増加した。

| 試験項目            | 動物種等                | 投与経路・期間                  | 投与量(mg/kg/日)<br>・処置濃度   | 試験結果<br>(mg/kg/日)                             |
|-----------------|---------------------|--------------------------|---|---|
| <b>ファミシクロビル</b> |                     |                          |   |   |
| 復帰突然変異          | ネズミチフス菌             | 直接法<br>代謝活性化法<br>(プレート法) | 625, 1250, 2500, 5000,<br>10000 (µg/プレート)                             | 陰性  |
|                 | 大腸菌                 | 直接法<br>代謝活性化法<br>(プレート法) | 625, 1250, 2500, 5000,<br>10000 (µg/プレート)                             | 陰性  |
| 染色体異常           | ヒトリンパ球              | 直接法<br>代謝活性化法            | 1200,2400, 4800<br>(µg/mL)  | 倍数体出現頻度増加                                     |
| 小核              | マウス(♂,♀)            | 経口・単回                    | 4800  | 陰性  |
| 不定期 DNA 合成      | HeLa 細胞             | 直接法<br>代謝活性化法            | 0.5,5,50,500,5000(µg/mL)  | 陰性  |
| 遺伝子突然変異         | マウスリンパ腫細胞           | 直接法<br>代謝活性化法            | 500, 2000, 3500, 5000<br>(µg/mL)                                      | 陰性  |
| 優性致死            | ラット(♂,♀)            | 経口・単回                    | 2500, 5000  | 陰性  |
| <b>ペンシクロビル</b>  |                     |                          |   |   |
| 復帰突然変異          | ネズミチフス菌             | 直接法<br>代謝活性化法<br>(プレート法) | 125, 250, 500, 1000, 2000<br>(µg/プレート)                                | 陰性  |
|                 | 大腸菌                 | 直接法<br>代謝活性化法<br>(プレート法) | 125, 250, 500, 1000, 2000<br>(µg/プレート)                                | 陰性  |
| 染色体異常           | ヒトリンパ球              | 直接法<br>代謝活性化法            | 125, 250, 500 (-S9)<br>150, 300, 600 (+S9)<br>(µg/mL)                 | (-S9のみ)<br>構造異常増加: ≥250<br>数的異常増加: ≥500       |
| 小核              | マウス(♂,♀)            | 静脈内・単回                   | ♂: 500, 600<br>♀: 500, 750  | ♀: ≥750                                       |
|                 | マウス(♂)              | 静脈内・単回<br>(閾値試験)         | 148, 222, 333, 500, 750   | 無影響量の閾値<br>: 300 近傍                           |
|                 | マウス(♂)              | 静脈内・2日間<br>(他剤との比較)      | 103.6, 155.4, 233.6,<br>349.8, 524.7, 787.1                           | 無影響量の閾値<br>: 314                              |
| 不定期 DNA 合成      | HeLa 細胞             | 直接法<br>代謝活性化法            | 8, 40, 200, 1000, 5000<br>(µg/mL)                                     | 陰性  |
| 遺伝子突然変異         | マウスリンパ腫細胞           | 直接法<br>代謝活性化法            | 250, 500, 1000, 2000<br>(µg/mL)                                       | ≥1000 で小型コロニー<br>増加                           |
| 姉妹染色分体交換試験      | チャイニーズハムスターV79-E 細胞 | 直接法                      | ファミシクロビル及びペンシクロビル: $2.5 \times 10^{-5}$<br>~ $2.0 \times 10^{-3}$ (M) | ペンシクロビルの $2.0 \times 10^{-3}$ で姉妹染色分体<br>交換増加 |

### 3) 代謝物の毒性試験

代謝物の毒性がファミシクロビルよりも強い毒性を有している可能性又はファミシクロビルとは性質の異なる毒性を代謝物が有しているか否か情報を得る目的で検討を行った。

#### ペンシクロビルの急性毒性試験

マウス及びラットにペンシクロビルを単回静脈内投与し急性毒性を検討した結果、LD<sub>50</sub> はマウスでは 1200 mg/kg、ラットでは 700~1000 mg/kg であり性差は認められなかった。

#### 6-デオキシペンシクロビルの急性毒性試験

ファミシクロビルの中間代謝物である 6-デオキシペンシクロビルをマウスに単回静脈内投与した際の急性毒性を検討した結果、単回静脈内投与時の概略致死量（最小致死量）は 1500 mg/kg 以上であり、6-デオキシペンシクロビルの毒性はファミシクロビルより弱いと考えられた。

| 試験項目          | 動物種等     | 投与経路・期間 | 投与量(mg/kg/日)               | 試験結果(mg/kg/日)                          |
|---------------|----------|---------|----------------------------|--|
| ペンシクロビル       | マウス(♂,♀) | 静脈内・単回  | 980, 1400, 2000            | LD <sub>50</sub> ♂: 1200<br>♀: 1300    |
|               | ラット(♂,♀) | 静脈内・単回  | 490, 700, 1000             | LD <sub>50</sub> ♂: 840<br>♀: 700~1000 |
| 6-デオキシペンシクロビル | マウス(♂,♀) | 静脈内・単回  | 500, 750, 1000, 1250, 1500 | 概略の最小致死量<br>♂,♀: 1500                  |

#### 4) 不純物の毒性試験

類縁物質 I、II、III、IV、VI、VII及びIXは、製造工程からの混在及び分解物として、安全性を確認する必要性のある閾値（0.07%）を超える可能性が認められた。類縁物質 I、II、III、IV及びVIは、イヌ 28 日間経口投与試験、イヌ 28 日間経口投与用量設定試験、マウス小核試験及びラット優性致死試験に使用した原薬に含まれる類縁物質と無毒性量から評価し、ヒトにおける安全性に問題がないと考えられたため、類縁物質VII及びIXについて検討を行った。

#### マウスリンフォーマ試験

マウスリンパ腫培養細胞を用いて、不純物を含むファミシクロビルが哺乳類の遺伝子突然変異に与える影響を検討した結果、類縁物質VII及びIXを含む化合物 5000 µg/mL までの 4 時間処理で陰性対照の 1.5 倍以上のコロニー上昇は認められず、陰性結果であった。

#### ラット 14 日間反復投与毒性試験

類縁物質VII及びIXを含むファミシクロビルの反復投与による毒性をラットに 14 日間の反復投与により検討した結果、いずれにおいても毒性は認められず添加された類縁物質による毒性の増強はないものと考えられた。

| 試験項目    | 動物種等      | 投与経路・期間       | 投与量(mg/kg/日)<br>・処置濃度  | 試験結果<br>(mg/kg/日) |
|---------|-----------|---------------|--|-------------------|
| 遺伝子突然変異 | マウスリンパ腫細胞 | 直接法<br>代謝活性化法 | 500,1000 <sup>a)</sup> , 2000 <sup>a)</sup> ,<br>3000, 5000(µg/mL) | 陰性                |
| 亜急性毒性   | ラット(♂,♀)  | 経口・14 日間      | 150, 300   | 無毒性量 : >300       |

a)直接法では 1000、代謝活性化法では 2000 とした。

ファムシクロビル類縁物質一覧

| 類縁物質 | 化学名   | 構造式 |
|------|---|-----|
| I    | 9-(4-acetoxy-3-hydroxymethyl-but-1-yl)-2-aminopurine  |     |
| II   | 9-(4-acetoxy-3-methylbut-1-yl)-2-aminopurine  |     |
| III  | 9-(4-acetoxy-3-acetoxymethyl-but-1-yl)-2-{1-[9-(4-acetoxy-3-acetoxymethylbut-1-yl)-2-aminopurine-8-yl]}-ethyl-aminopurine |     |
| IV   | 9-(4-acetoxy-2-acetoxymethyl-but-1-yl)-2-aminopurine  |     |
| VI   | 9-(4-acetoxy-3-acetoxymethyl-but-1-yl)-2-amino-6-chloropurine   |     |
| VII  | 2-amino-9-(methyl-2-carbo-methoxybutanoate-4-yl)purine  |     |
| IX   | 2-amino-9-(methyl-2-acetoxymethylbutanoate-4-yl) purine   |     |

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：ファムビル錠 250mg 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ファムシクロビル 該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

### 3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

20.1 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。

20.2 アルミピロー開封後、湿気を避けて保存すること。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照。

### 5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

患者用資材として以下の RMP 資材

ファムビル 250mg 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

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「XIII. 2. 備考 その他の関連資料」の項参照

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：バラシクロビル塩酸塩、アシクロビル、ピダラビン、アメナメビル

### 7. 国際誕生年月日

1993年12月10日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名             | 製造販売承認年月日  | 承認番号             | 薬価基準収載年月日  | 販売開始年月日   |
|-----------------|------------|------------------|------------|-----------|
| ファムビル錠<br>250mg | 2008年4月16日 | 22000AMY00003000 | 2008年6月13日 | 2008年7月1日 |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能追加：単純疱疹 2013年2月21日

用法・用量追加：再発性の単純疱疹 2019年2月21日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2017年12月21日（帯状疱疹）、2018年3月29日（単純疱疹）

内容：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（承認拒否事由）のいずれにも該当しない」と通知され、「効能・効果」、「用法・用量」に変更はなかった。

11. 再審査期間

2008年4月16日～2016年4月15日（8年間、帯状疱疹）

2013年2月21日～2017年2月20日（4年間、単純疱疹）

2019年2月21日～2023年2月20日（4年間、再発性の単純疱疹）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

| 販売名          | 厚生労働省薬価<br>基準収載医薬品<br>コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT(9桁)番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|--------------|---------------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| ファムビル錠 250mg | 6250031F1021              | 6250031F1021        | 118396201 | 620006802            |

14. 保険給付上の注意

特に定められていない。

---

## X I . 文 献

---

### 1. 引用文献

- 1) Vere Hodge,R.A.,et al.:Antimicrob.Agents Chemother.,33(10),1765(1989) (PMID: 2589844)
- 2) Earnshaw,D.L.,et al.:Antimicrob.Agents Chemother.,36(12),2747(1992) (PMID: 1336346)
- 3) Boyd,M.R.,et al.:Antimicrob.Agents Chemother.,31(8),1238(1987) (PMID: 3631945)
- 4) Boyd,M.R.,et al.:Antivir.Chem.Chemother.,4(Suppl.1),3(1993)
- 5) Bacon,T.H.,et al.:Antivir.Chem.Chemother.,7(2),71(1996)
- 6) Boike,S.C.,et al. : Clin.Pharmacol.Ther.,55(4),418(1994) (PMID: 8162668)
- 7) 社内資料 : 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.
- 8) 社内資料 : 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.
- 9) 社内資料 : ペンシクロビルの腎機能障害者における薬物動態
- 10) 本田まりこ : 日医雑誌,121(11),1797(1999)
- 11) 関野久之他 : 薬理と治療,24(7),109(1996)
- 12) 新村真人他 : 臨床医薬,12(16),155(1996)
- 13) 新村真人他 : 臨床医薬,12(16),201(1996)
- 14) 川島 眞他 : 臨床医薬,29(3),285(2013)
- 15) 川島 眞他 : 日臨皮会誌,35(3),488(2018)
- 16) 本田まりこ他 : 臨床医薬,24(9),825(2008)
- 17) 社内資料 : ファムビル錠 250mg (帯状疱疹) 使用成績調査等の概要
- 18) 社内資料 : ファムビル錠 250mg (単純疱疹) 特定使用成績調査の概要
- 19) Vere Hodge,R.A.,et al. : Antimicrob.Agents Chemother.,33(2),223(1989) (PMID: 2541655)
- 20) 社内資料 : 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 (2008年4月16日承認、申請資料概要ホ 1.1)
- 21) 社内資料 : 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 (2008年4月16日承認、申請資料概要ホ 1.1)
- 22) 社内資料 : 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 (2008年4月16日承認、申請資料概要ホ 1.1)
- 23) 社内資料 : 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 (2008年4月16日承認、申請資料概要ホ 1.1)
- 24) Hasegawa,T.,et al.:Antiviral Research,27,271(1995) (PMID: 8540749)
- 25) 社内資料 : Activity of BRL 42810 and the metabolic precursors of BRL 39123 against herpesviruses in cell culture

- 26) 社内資料 : Sensitivity of acyclovir-resistant viruses to penciclovir and other antiviral agents
- 27) Sauerbrei,A.,et al. : Antivir Ther.,16(8),1297(2011) (PMID: 22155911)
- 28) Sauerbrei,A.,et al. : Antiviral Res.,86(3),246(2010) (PMID: 20211650)
- 29) 社内資料 : ペンシクロビルおよびアシクロビルに対する水痘・帯状疱疹ウイルス耐性株の出現に関する実験 (2008年4月16日承認、申請資料概要ホ 1.1)
- 30) 工藤 忍他 : 薬物動態,11(6),547(1996)
- 31) 工藤 忍他 : 薬理と治療, 24(7),117(1996)
- 32) 社内資料 : シメチジン併用時におけるファミシクロビルの薬物動態 (2008年4月16日承認、申請資料概要へ 3.5)
- 33) 社内資料 : アロプリノール併用時におけるファミシクロビルの薬物動態 (2008年4月16日承認、申請資料概要へ 3.5)
- 34) 社内資料 : テオフィリン併用時におけるファミシクロビルの薬物動態 (2008年4月16日承認、申請資料概要へ 3.5)
- 35) 社内資料 : ジゴキシンの薬物動態に対するファミシクロビル併用投与の影響 (2008年4月16日承認、申請資料概要へ 3.5)
- 36) 社内資料 : 定常状態におけるジゴキシンの薬物動態に対するファミシクロビル併用投与の影響 (2008年4月16日承認、申請資料概要へ 3.5)
- 37) 社内資料 : プロメタジン併用投与におけるファミシクロビルの薬物動態 (2008年4月16日承認、申請資料概要へ 3.5)
- 38) 社内資料 : ファムシクロビルの健康成人における生物学的利用率 (2008年4月16日承認、申請資料概要へ 3.1)
- 39) Filer.C.W.,et al. : 薬理と治療,24(8),159(1996)
- 40) 社内資料 : ペンシクロビルの血漿タンパク結合 (2008年4月16日承認、申請資料概要へ 2.2)
- 41) Clarke,S.,et al. : Drug Metab.Dispos.,23(2),251(1995) (PMID: 7736920)
- 42) Harrell,A.W.,et al. : Drug Metab.Dispos.,21(1),18(1993) (PMID: 8095215)
- 43) Clarke,S.E.,et al. : 薬理と治療,27(8),107(1999)
- 44) 中道昇 : 薬理と治療,27(8),89(1999)
- 45) Boike,S.C.,et al. : J.Clin.Pharmacol.,34,1199(1994) (PMID: 7738216)
- 46) 社内資料 : ファムシクロビルの高齢者における薬物動態 (2008年4月16日承認、申請資料概要へ 3.2)
- 47) 社内資料 : ファムシクロビルのラット生殖毒性試験 (2008年4月16日承認、申請資料概要ニ 3.3)
- 48) 社内資料 : ファムシクロビルのウサギ生殖毒性試験 (2008年4月16日承認、申請資料概要ニ 3.3)
- 49) Stahlmann,R.,et al. : Infection,15(4),261(1987) (PMID: 3666969)
- 50) Laskin,O.L., et al. : Antimicrob.Agents Chemother.,21,804(1982) (PMID: 7103460)
- 51) 社内資料 : ファムシクロビルのイヌ反復経口投与試験 (2008年4月16日承認、申請資料概要ニ 2.6)
- 52) 社内資料 : ファムシクロビルの生殖毒性試験 (2008年4月16日承認、申請資料概要ニ 3.2)

- 53) 社内資料：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（2008年4月16日承認、申請資料概要ニ 10.1)
- 54) 社内資料：ファムシクロビルのラットがん原性試験（2008年4月16日承認、申請資料概要ニ 7.2)
- 55) 社内資料：ファムシクロビルのマウスがん原性試験（2008年4月16日承認、申請資料概要ニ 7.1)
- 56) 社内資料：ペンシクロビルの突然変異試験（2008年4月16日承認、申請資料概要ニ 6.2)
- 57) 社内資料：ペンシクロビルの染色体異常試験（2008年4月16日承認、申請資料概要ニ 6.2)
- 58) 社内資料：ペンシクロビルの小核試験（2008年4月16日承認、申請資料概要ニ 6.2)
- 59) 社内資料：ペンシクロビルの小核閾値試験（2008年4月16日承認、申請資料概要ニ 6.2)
- 60) Physicians Desk Reference. Edition 44 Zovirax Capsules. 816(1990)
- 61) Tucker,W.E.,et al. : Fund. App.Toxicol.,3,573(1983) (PMID: 6662299)
- 62) Kurtz,S.M.,et al. : Antimicrob.Agents Chemother.,180(1968) (PMID: 5735360)
- 63) Kurtz,S.M.,et al. : Ann.N.Y.Acad.Sci.,284,6(1977) (PMID: 81644)
- 64) Report of Department of Health and Human Services,Public Health Services,FDA. The Evaluation of Gonadal Toxicity of Antiviral Drugs. Baker,Hames and Burkes reporting Inc.(1986)
- 65) McClain,M.R.,et al. : Fund.App.Toxicol.,12,386(1989) (PMID: 2731655)
- 66) Clive,D.,et al. : Fund. App.Toxicol.,3,587(1983) (PMID: 6662301)
- 67) Anderson,D.,et al.: Mutat.Res.,91,265(1981) (PMID: 7242557)
- 68) Haynes,P.,et al. : Mutat. Res.,369,65(1996) (PMID: 8700184)
- 69) Thust R.,et al. : Antiviral Research,31,105(1996) (PMID: 8793014)
- 70) Morgan G.,et al. : 薬理と治療,24(8),185(1996)

## 2. その他の参考文献

なし。

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

ファミシクロビルは、英国及び米国を含む約 50 カ国において、再発型口唇ヘルペス、初発型及び再発型性器ヘルペス、性器ヘルペスの再発抑制及び帯状疱疹の適応症で承認・販売されている。2018 年 12 月時点の海外における承認状況を以下に示す。

外国における承認状況

| 国名       | 初回承認年月      | 国名       | 初回承認年月      | 国名       | 初回承認年月      |
|----------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|
| イギリス     | 1993 年 12 月 | クウェート    | 1995 年 10 月 | ウクライナ    | 2003 年 9 月  |
| デンマーク    | 1994 年 5 月  | ヨルダン     | 1996 年 2 月  | バーレーン    | 2003 年 10 月 |
| アメリカ     | 1994 年 6 月  | パキスタン    | 1996 年 5 月  | ナミビア     | 2004 年 8 月  |
| スウェーデン   | 1994 年 9 月  | フランス     | 1996 年 7 月  | ロシア      | 2004 年 11 月 |
| ニュージーランド | 1994 年 11 月 | ドイツ      | 1996 年 7 月  | オマーン     | 2005 年 5 月  |
| フィンランド   | 1995 年 2 月  | ハンガリー    | 1996 年 7 月  | マルタ      | 2005 年 7 月  |
| オーストリア   | 1995 年 3 月  | カタール     | 1996 年 12 月 | バングラデシュ  | 2005 年 7 月  |
| キプロス     | 1995 年 3 月  | スイス      | 1998 年 2 月  | モルドバ     | 2009 年 10 月 |
| スペイン     | 1995 年 3 月  | カナダ      | 2001 年 1 月  | ジョージア    | 2010 年 3 月  |
| オーストラリア  | 1995 年 5 月  | ケニア      | 2001 年 2 月  | カザフスタン   | 2010 年 6 月  |
| イタリア     | 1995 年 6 月  | 台湾       | 2001 年 3 月  | ボツワナ     | 2010 年 12 月 |
| アイルランド   | 1995 年 6 月  | タイ       | 2001 年 3 月  | ウズベキスタン  | 2011 年 2 月  |
| 香港       | 1995 年 7 月  | 韓国       | 2001 年 3 月  | アルメニア    | 2011 年 3 月  |
| 南アフリカ    | 1995 年 7 月  | トルコ      | 2001 年 4 月  | アゼルバイジャン | 2011 年 12 月 |
| ギリシャ     | 1995 年 8 月  | アラブ首長国連邦 | 2002 年 4 月  | ミャンマー    | 2015 年 2 月  |
| アイスランド   | 1995 年 10 月 | サウジアラビア  | 2002 年 4 月  | カンボジア    | 2015 年 5 月  |

2018 年 12 月時点

|   |
|---|
| 国：米国  |
| 販売名：FAMVIR  |
| 効能効果：<br>1 INDICATIONS AND USAGE<br>1.1 Immunocompetent Adult Patients<br><u>Herpes labialis (cold sores):</u> FAMVIR is indicated for the treatment of recurrent herpes labialis in adult patients.<br><u>Genital herpes:</u><br>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.<br>Suppressive therapy: FAMVIR is indicated for chronic suppressive therapy of recurrent episodes of genital herpes in adult patients. The efficacy and safety of FAMVIR for the suppression of recurrent genital herpes beyond 1 year have not been established.<br><u>Herpes zoster (shingles):</u> FAMVIR is indicated for the treatment of herpes zoster in adult patients. The efficacy of FAMVIR when initiated more than 72 hours after onset of rash has not been established.<br>1.2 HIV-Infected Adult Patients<br><u>Recurrent orolabial or genital herpes:</u> 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 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

用法用量：

### 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                |
|--------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| <u>Single-Day Dosing Regimens</u>    |                               |                                   |                                |
| 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 |
| <u>Multiple-Day Dosing Regimens</u>  |                               |                                   |                                |
| 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        |

| Indication and Normal Dosage Regimen  | Creatinine Clearance (mL/min) | Adjusted Dosage Regimen Dose (mg) | Dosing Interval         |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| Suppression of Recurrent Genital Herpes<br>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<br>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

国：英国

販売名：Famvir® 250 mg film-coated tablets

効能効果：

#### 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).

用法用量：

#### 4. CLINICAL PARTICULARS

##### 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<br>500 mg three times daily for 7 days   | ≥ 60<br>40 to 59<br>20 to 39<br>< 20<br>Haemodialysis patients | 500 mg three times daily for 7 days<br>500 mg twice daily for 7 days<br>500 mg once daily for 7 days<br>250 mg once daily for 7 days<br>250 mg following each dialysis during 7 days      |
| Herpes zoster in immunocompromised adults<br>500 mg three times daily for 10 days  | ≥ 60<br>40 to 59<br>20 to 39<br>< 20<br>Haemodialysis patients | 500 mg three times daily for 10 days<br>500 mg twice daily for 10 days<br>500 mg once daily for 10 days<br>250 mg once daily for 10 days<br>250 mg following each dialysis during 10 days |
| Genital herpes in immunocompetent adults - first episode of genital herpes<br>250 mg three times daily for 5 days          | ≥ 40<br>20 to 39<br>< 20<br>Haemodialysis patients             | 250 mg three times daily for 5 days<br>250 mg twice daily for 5 days<br>250 mg once daily for 5 days<br>250 mg following each dialysis during 5 days                                      |
| Genital herpes in immunocompetent adults - episodic treatment of recurrent genital herpes<br>125 mg twice daily for 5 days | ≥ 20<br>< 20<br>Haemodialysis patients                         | 125 mg twice daily for 5 days<br>125 mg once daily for 5 days<br>125 mg following each dialysis during 5 days   |

| Indication and nominal dose regimen  | Creatinine clearance [ml/min] | Adjusted dose regimen                        |
|--|-------------------------------|--|
| Genital herpes in immunocompromised adults - episodic treatment of recurrent genital herpes<br>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<br>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<br>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).

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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 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。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦への投与に関する海外情報

米国の添付文書における妊婦への投与に関する内容は以下のとおりである。

|  |
|--|
| <p>米国の添付文書 (2018年12月)</p> <p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Available data from pharmacovigilance reports with FAMVIR use in pregnant women have not identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. There are risks to the fetus associated with untreated herpes simplex virus during pregnancy (see Clinical Considerations). After oral administration, famciclovir (prodrug) is converted to penciclovir (active drug). In animal reproduction studies with famciclovir, no evidence of adverse developmental outcomes was observed at systemic exposures of penciclovir (AUC) slightly higher than those at the maximum recommended human dose (MRHD) of FAMVIR (see Data).</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. Novartis Pharmaceuticals Corporation maintains a pregnancy reporting system to monitor maternal-fetal outcomes of pregnant women exposed to FAMVIR. Healthcare providers are encouraged to report pregnancies and pregnancy outcomes to the Novartis Adverse Event reporting line at 1-888-NOW-NOVA (669-6682).</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><u>Disease-associated maternal and/or embryo-fetal risk</u></p> <p>The risk of neonatal herpes infection varies from 30% to 50% for genital herpes simplex virus (HSV) infections that occur in late pregnancy (third trimester), whereas in early pregnancy, infection carries a risk of about 1%. A primary herpes outbreak during the first trimester of pregnancy has been associated with neonatal chorioretinitis, microcephaly and, in rare cases, skin lesions. In very rare cases, transplacental transmission can occur resulting in congenital infection, including microcephaly, hepatosplenomegaly, intrauterine growth restriction and stillbirth. Co-infection with HSV increases the risk of perinatal HIV transmission in women who had a clinical diagnosis of genital herpes during pregnancy.</p> <p><u>Data</u></p> <p><u>Animal Data</u></p> <p>Famciclovir was administered orally to pregnant rats and rabbits (up to 1000 mg/kg/day) on gestation Day(s) 6 to 15, and to rats on gestation Day 15 to lactation/post-partum Day 25. No adverse effects on embryo-fetal (rats and rabbits) or pre/post-natal (rats) development were observed up to the highest dose tested. During organogenesis, systemic exposures of penciclovir (active metabolite) were 3.4 times (rats) and 1.6 times (rabbits) the human systemic exposure of penciclovir based on AUC at the MRHD.</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of famciclovir (prodrug) or penciclovir (active drug) in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Animal data indicate that penciclovir is present in the milk of lactating rats (see Data). The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for FAMVIR and any potential adverse effects on the breastfed infant from FAMVIR or from the underlying maternal condition.</p> <p><u>Data</u></p> <p>Penciclovir was the primary drug-related component excreted into the milk of lactating rats following a single oral dose of 40 mg per kg on lactation Day 12, with milk concentrations of up to approximately 8 times that of maternal plasma concentrations observed 0.5 hours postdose.</p> |
|--|

米国の添付文書（2018年12月）

### 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

#### Infertility

Decreased fertility, due to testicular toxicity, was observed in male animals following repeated administration of famciclovir or penciclovir [see Nonclinical Toxicology (13.1)].

In two placebo-controlled studies, 130 men with a history of recurrent genital herpes received either oral FAMVIR (250 mg twice daily; n=66) or placebo (n=64) therapy for 18 weeks. The men were otherwise healthy and had a normal sperm profile prior to treatment. There was no evidence of significant effects on sperm count, motility or morphology during FAMVIR treatment or during an 8-week follow-up.

本邦における妊婦及び授乳婦への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

#### 【特定の背景を有する患者に関する注意】 抜粋

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。[16.3.4 参照]

##### 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]

#### (2) 小児等への投与に関する情報

米国の添付文書及び英国の SmPC における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

| 出典                    | 記載内容  |
|-----------------------|---|
| 米国の添付文書<br>(2018年12月) | <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>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.</p> |

| 出典                    | 記載内容   |
|-----------------------|--|
| 米国の添付文書<br>(2018年12月) | <p>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:</p> <p>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.</p> <p>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.</p> |

| 出典                    | 記載内容   |
|-----------------------|--|
| 米国の添付文書<br>(2018年12月) | 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. |
| 英国の SmPC<br>(2017年6月) | 4. CLINICAL PARTICULARS<br>4.2 Posology and method of administration<br>Paediatric population<br>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  |

本邦における小児等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

|  |
|--|
| <p><b>【特定の背景を有する患者に関する注意】 抜粋</b></p> <p><b>9.7 小児等</b></p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> |
|--|

### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

##### (1) 粉砕

ファムビル錠 250mg の粉砕後の安定性は、それぞれ以下のとおりであった。

■保存条件：25°C/75%RH（シャーレ（開放））

| 試験項目                               |         | Lot No.         | 開始時            | 7日             | 14日            | 30日   |
|------------------------------------|---------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-------|
| 性状                                 | 外観      | FMT12TM         | 白色の粉末          | 白色の粉末          | 白色の粉末          | 白色の粉末 |
|                                    |         | FMT11TM         | 白色の粉末          | 白色の粉末          | 白色の粉末          | 白色の粉末 |
|                                    |         | FMT12TJ         | 白色の粉末          | 白色の粉末          | 白色の粉末          | 白色の粉末 |
|                                    | 色差 (ΔE) | FMT12TM         | 1.2            | 1.4            | 1.2            | 1.7   |
|                                    |         | FMT11TM         | 1.5            | 1.4            | 1.1            | 1.7   |
|                                    |         | FMT12TJ         | 1.1            | 1.5            | 1.0            | 1.8   |
| 含量 (%)<br>(残存率 (%))                | FMT12TM | 98.7<br>(100.0) | 97.2<br>(98.5) | 96.4<br>(97.7) | 95.9<br>(97.2) |       |
|                                    | FMT11TM | 99.6<br>(100.0) | 98.7<br>(99.1) | 97.3<br>(97.7) | 97.1<br>(97.5) |       |
|                                    | FMT12TJ | 98.6<br>(100.0) | 97.3<br>(98.7) | 96.2<br>(97.6) | 95.6<br>(97.0) |       |
| 水分 (%)<br>[参考]                     | FMT12TM | 0.36            | 2.20           | 2.21           | 3.19           |       |
|                                    | FMT11TM | 0.32            | 1.78           | 2.21           | 2.63           |       |
|                                    | FMT12TJ | 0.36            | 2.36           | 2.67           | 3.23           |       |
| 含量(水分補正) <sup>a)</sup> (%)<br>[参考] | FMT12TM | 99.1            | 99.4           | 98.6           | 99.1           |       |
|                                    | FMT11TM | 99.9            | 100.5          | 99.5           | 99.7           |       |
|                                    | FMT12TJ | 99.0            | 99.7           | 98.8           | 98.8           |       |

a) 含量(水分補正) (%) = 含量 (%) / (1 - 水分 (%) / 100)

■保存条件：25℃、2500 Lux（シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製ラップ））

| 試験項目                               |         | Lot No.         | 開始時             | 30万 Lux・hr     | 60万 Lux・hr      | 120万 Lux・hr |
|------------------------------------|---------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|-------------|
| 性状                                 | 外観      | FMT12TM         | 白色の粉末           | 白色の粉末          | 白色の粉末           | 白色の粉末       |
|                                    |         | FMT11TM         | 白色の粉末           | 白色の粉末          | 白色の粉末           | 白色の粉末       |
|                                    |         | FMT12TJ         | 白色の粉末           | 白色の粉末          | 白色の粉末           | 白色の粉末       |
|                                    | 色差 (ΔE) | FMT12TM         | 1.2             | 0.8            | 0.9             | 0.8         |
|                                    |         | FMT11TM         | 1.5             | 0.9            | 0.7             | 0.8         |
|                                    |         | FMT12TJ         | 1.1             | 0.6            | 1.1             | 0.8         |
| 含量 (%)<br>(残存率 (%))                | FMT12TM | 98.7<br>(100.0) | 99.4<br>(100.7) | 98.5<br>(99.8) | 99.3<br>(100.6) |             |
|                                    | FMT11TM | 99.6<br>(100.0) | 99.5<br>(99.9)  | 98.8<br>(99.2) | 99.6<br>(100.0) |             |
|                                    | FMT12TJ | 98.6<br>(100.0) | 98.5<br>(99.9)  | 98.3<br>(99.7) | 99.3<br>(100.7) |             |
| 水分 (%)<br>[参考]                     | FMT12TM | 0.36            | 0.31            | 0.29           | 0.29            |             |
|                                    | FMT11TM | 0.32            | 0.31            | 0.29           | 0.30            |             |
|                                    | FMT12TJ | 0.36            | 0.34            | 0.33           | 0.30            |             |
| 含量(水分補正) <sup>a)</sup> (%)<br>[参考] | FMT12TM | 99.1            | 99.7            | 98.8           | 99.6            |             |
|                                    | FMT11TM | 99.9            | 99.8            | 99.1           | 99.9            |             |
|                                    | FMT12TJ | 99.0            | 98.8            | 98.6           | 99.6            |             |

a) 含量(水分補正) (%) = 含量 (%) / (1 - 水分 (%) / 100)

■保存条件：40℃（褐色ガラス瓶（気密））

| 試験項目                               |         | Lot No.         | 開始時             | 7日              | 14日             | 30日   |
|------------------------------------|---------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------|
| 性状                                 | 外観      | FMT12TM         | 白色の粉末           | 白色の粉末           | 白色の粉末           | 白色の粉末 |
|                                    |         | FMT11TM         | 白色の粉末           | 白色の粉末           | 白色の粉末           | 白色の粉末 |
|                                    |         | FMT12TJ         | 白色の粉末           | 白色の粉末           | 白色の粉末           | 白色の粉末 |
|                                    | 色差 (ΔE) | FMT12TM         | 1.2             | 1.2             | 1.1             | 0.9   |
|                                    |         | FMT11TM         | 1.5             | 0.8             | 0.8             | 1.0   |
|                                    |         | FMT12TJ         | 1.1             | 0.8             | 1.4             | 0.8   |
| 含量(%)<br>(残存率 (%))                 | FMT12TM | 98.7<br>(100.0) | 98.8<br>(100.1) | 98.9<br>(100.2) | 99.2<br>(100.5) |       |
|                                    | FMT11TM | 99.6<br>(100.0) | 99.9<br>(100.3) | 99.4<br>(99.8)  | 99.5<br>(99.9)  |       |
|                                    | FMT12TJ | 98.6<br>(100.0) | 99.0<br>(100.4) | 98.4<br>(99.8)  | 98.8<br>(100.2) |       |
| 水分 (%)<br>[参考]                     | FMT12TM | 0.36            | 0.30            | 0.40            | 0.21            |       |
|                                    | FMT11TM | 0.32            | 0.39            | 0.47            | 0.21            |       |
|                                    | FMT12TJ | 0.36            | 0.42            | 0.38            | 0.28            |       |
| 含量(水分補正) <sup>a)</sup> (%)<br>[参考] | FMT12TM | 99.1            | 99.1            | 99.3            | 99.4            |       |
|                                    | FMT11TM | 99.9            | 100.3           | 99.9            | 99.7            |       |
|                                    | FMT12TJ | 99.0            | 99.4            | 98.8            | 99.1            |       |

a) 含量(水分補正) (%) = 含量 (%) / (1 - 水分 (%) / 100)

また、「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項も参照すること。

なお、粉砕投与時の有効性及び安全性の評価は実施していない。

社内資料：「ファムビル錠 250mg 粉砕後の安定性に関する試験報告書」1-9（2013）

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

### 1) 試験方法

#### [崩壊懸濁試験]

- (1) 20mL 注射筒のディスペンサーのピストン部を引き抜き、ディスペンサー内に試料 1 個<sup>1,2)</sup>入れた後、ピストンを戻す。
- (2) 55℃ の温湯（水道水）20 mL を吸い取り、筒先に蓋をして 5 分間放置する。
- (3) 5 分後にディスペンサーを手で 90 度、15 回往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。
- (4) この操作で崩壊しない場合、さらに 5 分間放置する。
- (5) 5 分後にディスペンサーを手で 99 度、15 回往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察<sup>3)</sup>する。
  - 1) 錠剤で崩壊懸濁しない試料は、PTP シートの上から乳棒で 15 回叩いた後、試験に供する。
  - 2) 硬カプセル充填製剤で崩壊懸濁しない試料は、充填剤を用いる。
  - 3) (5) で崩壊・懸濁しない試料は、通過試験を中止する。

#### [通過性試験]

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をディスペンサーに吸い取り、経管チューブの注入端より、約 2～3 mL/秒の速度で注入する。また、チューブはベッドの上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端（注入端）を 30 cm の高さにセットする。

- (1) 18Fr. チューブを通過した懸濁液は、16Fr. チューブによる通過試験を行う。
- (2) 16Fr. チューブを通過した懸濁液は、14Fr. チューブによる通過試験を行う。
- (3) 14Fr. チューブを通過した懸濁液は、12Fr. チューブによる通過試験を行う。
- (4) 12Fr. チューブを通過した懸濁液は、8Fr. チューブによる通過試験を行う。
- (5) 8Fr. チューブを通過した懸濁液は、ガストロボタン通過試験を行う。

#### [ガストロボタン通過試験]

8Fr. チューブを通過した製剤は、新たに懸濁液を作成し、ガストロボタン通過試験を行う。

- (1) 20 mL 注射筒のディスペンサーのピストン部を引き抜き、ディスペンサー内に試料 1 個入れた後、ピストンを戻す。
- (2) 55℃ の温湯（水道水）20 mL を吸い取り、筒先に蓋をして 5 分間放置する。
- (3) 5 分後にディスペンサーを手で 90 度、15 回往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。
- (4) この操作で崩壊しない場合、さらに 5 分間放置する。
- (5) 5 分後にディスペンサーを手で 90 度、15 回往復横転し、崩壊懸濁の状況を調整する。
- (6) この懸濁液をディスペンサーに吸い取り、18Fr. ガストロボタンフィーディングチューブに注入し、通過性を観察する。
- (7) 懸濁剤注入後、適量の水を同じ注入器で吸い取り・注入し、チューブ及びガストロボタン内に試料が残存していなければ、通過性問題なしとする。

## 2) 試験結果

崩壊懸濁試験及び通過性試験の結果から、以下の経管投与判定基準より判定した。

### 経管投与判定基準

| 記号  | 判定基準  |
|-----|---|
| 適 1 | 10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. 経鼻チューブあるいは 18Fr. ガストロボタンを通過                      |
| 適 2 | 錠剤を破壊、あるいはカプセルを開封すれば、10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. 経鼻チューブあるいは 18Fr. ガストロボタンを通過 |
| 不適  | 経管投与に適さない   |

### 結果

| 医薬品    | 含有量    | 剤皮       | 簡易懸濁法 |         |           |      |      |      |
|--------|--------|----------|-------|---------|-----------|------|------|------|
|        |        |          | 適否*   | 最小通過サイズ | 水 (約 55℃) |      | 破壊→水 |      |
|        |        |          |       |         | 5 分       | 10 分 | 5 分  | 10 分 |
| ファムビル錠 | 250 mg | フィルム C 錠 | 適 2   | 8Fr.    | ×         | ×    | ×    | ○    |
|        |        |          | 適 2   |         |           |      | ×    | ○    |

\* 上段は経管栄養チューブ、下段はガストロボタン (18Fr.)

○：完全崩壊またはディスペンサーにより吸い取り可能

△：崩壊はしなかったがチューブは通る

×：崩壊しない、投与困難

参考資料：倉田なおみ：内服薬経管投与ハンドブック—簡易懸濁法可能医薬品一覧—第 2 版

なお、本投与方法における懸濁液の安定性、有効性及び安全性の評価は実施していない。

社内資料：「簡易懸濁試験成績 (ファムビル錠 250mg)」1-3 (2013)

## 2. その他の関連資料

ファムビル 250mg 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

上記資料はマルホ株式会社の下記ホームページに掲載

[https://www.maruho.co.jp/medical/products/famvir/index.html#anc\\_use](https://www.maruho.co.jp/medical/products/famvir/index.html#anc_use)