

ブイフェンド 200mg 静注用

ブイフェンド錠 50mg

ブイフェンド錠 200mg

ブイフェンドドライシロップ 2800mg

に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はファイザー株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ファイザー株式会社

ブイフェンド 200mg 静注用
ブイフェンド錠 50mg/ブイフェンド錠 200mg
ブイフェンドドライシロップ 2800mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ブイフェンド 200mg 静注用 ブイフェンド錠 50mg/ブイフェンド錠 200mg ブイフェンドドライシロップ 2800mg	有効成分	ポリコナゾール
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	876179
	提出年月		平成 27 年 9 月

1.1. 安全性検討事項			
【重要な特定されたリスク】	頁	頁	頁
肝毒性	6	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	11 間質性肺炎 14
QT 延長, 心室頻拍, 心室細動, 不整脈, 完全房室ブロック	7	腎障害	11 心不全 15
視覚的事象	8	呼吸窮迫症候群	12 痙攣 15
光毒性	9	血液障害	13 横紋筋融解症 16
ギラン・バレー症候群等の末梢 性ニューロパチー	10	偽膜性大腸炎	13 意識障害 16
ショック, アナフィラキシー	10	低血糖	14
【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
皮膚癌	17	小児への投与時の安全性	18
自殺関連事象	17		
1.2. 有効性に関する検討事項			頁
耐性			19
使用実態下での小児患者における深在性真菌症治療の有効性			19
使用実態下での予防投与における有効性			19

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 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	20
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査 (小児治療)	20
特定使用成績調査 (予防)	21
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	
特定使用成績調査	24

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	
通常のリスク最小化活動	25
追加のリスク最小化活動	
ドライシロップ剤の使用法に関する患者向け 導箋の提供	25

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 27 年 9 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 近藤 達也 殿

住 所：東京都渋谷区代々木三丁目 22 番 7 号
氏 名：ファイザー株式会社

代表取締役社長 梅田 一郎

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2005年4月11日（ブイフェンド200mg 静注用／ブイフェンド錠50mg／ブイフェンド錠200mg） 2014年9月26日（ブイフェンドドライシロップ2800mg）	薬効分類	876179
再審査期間	8年（2005年4月11日～2013年4月10日）（ブイフェンド200mg 静注用／ブイフェンド錠50mg／ブイフェンド錠200mg） 小児適応追加： 4年（2014年9月26日～2018年9月25日）（ブイフェンド200mg 静注用／ブイフェンド錠50mg／ブイフェンド錠200mg／ブイフェンドドライシロップ2800mg）	承認番号	ブイフェンド200mg 静注用：21700AMY00173 ブイフェンド錠50mg：21700AMY00171 ブイフェンド錠200mg：21700AMY00172 ブイフェンドドライシロップ2800mg：22600AMX01311

	予防適応追加： <u>4年（2015年8月24日～</u> <u>2019年8月23日）（ブイ</u> <u>フェンド200mg 静注用／</u> <u>ブイフェンド錠50mg／</u> <u>ブイフェンド錠200mg／</u> <u>ブイフェンドドライシ</u> <u>ロップ2800mg）</u>								
国際誕生日	2002年3月19日								
販売名	ブイフェンド200mg静注用 ブイフェンド錠50mg／ブイフェンド錠200mg ブイフェンドドライシロップ2800mg								
有効成分	ポリコナゾール								
含量及び剤型	1バイアル中：ポリコナゾール200mg 1錠中：ポリコナゾール 50.000mg／ポリコナゾール 200.000mg 1瓶中：ポリコナゾール2800mg								
用法及び用量	<静注用> <table border="1" data-bbox="495 1003 1432 1570"> <tr> <td>成人</td> <td>通常，ポリコナゾールとして初日は1回6 mg/kgを1日2回，2日目以降は1回3 mg/kg又は1回4 mg/kgを1日2回点滴静注する。</td> </tr> <tr> <td>小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満）</td> <td>通常，ポリコナゾールとして初日は1回9 mg/kgを1日2回，2日目以降は1回8 mg/kgを1日2回点滴静注する。 なお，患者の状態に応じて，又は効果不十分の場合には1 mg/kg ずつ増量し，忍容性が不十分の場合には1 mg/kg ずつ減量する。</td> </tr> <tr> <td>小児（12歳以上で体重50kg以上）</td> <td>通常，ポリコナゾールとして初日は1回6 mg/kgを1日2回，2日目以降は1回4 mg/kgを1日2回点滴静注する。</td> </tr> </table>			成人	通常，ポリコナゾールとして初日は1回6 mg/kgを1日2回，2日目以降は1回3 mg/kg又は1回4 mg/kgを1日2回点滴静注する。	小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満）	通常，ポリコナゾールとして初日は1回9 mg/kgを1日2回，2日目以降は1回8 mg/kgを1日2回点滴静注する。 なお，患者の状態に応じて，又は効果不十分の場合には1 mg/kg ずつ増量し，忍容性が不十分の場合には1 mg/kg ずつ減量する。	小児（12歳以上で体重50kg以上）	通常，ポリコナゾールとして初日は1回6 mg/kgを1日2回，2日目以降は1回4 mg/kgを1日2回点滴静注する。
成人	通常，ポリコナゾールとして初日は1回6 mg/kgを1日2回，2日目以降は1回3 mg/kg又は1回4 mg/kgを1日2回点滴静注する。								
小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満）	通常，ポリコナゾールとして初日は1回9 mg/kgを1日2回，2日目以降は1回8 mg/kgを1日2回点滴静注する。 なお，患者の状態に応じて，又は効果不十分の場合には1 mg/kg ずつ増量し，忍容性が不十分の場合には1 mg/kg ずつ減量する。								
小児（12歳以上で体重50kg以上）	通常，ポリコナゾールとして初日は1回6 mg/kgを1日2回，2日目以降は1回4 mg/kgを1日2回点滴静注する。								

＜錠＞	
成人（体重 40kg 以上）	通常，ポリコナゾールとして初日は1回 300mg を1日2回，2日目以降は1回 150mg 又は1回 200mg を1日2回食間に経口投与する。なお， <u>患者の状態</u> に応じて，又は効果不十分の場合には，増量できるが，初日投与量の上限は1回 400 mg 1日2回，2日目以降投与量の上限は1回 300mg 1日2回までとする。
成人（体重 40kg 未満）	通常，ポリコナゾールとして初日は1回 150mg を1日2回，2日目以降は1回 100mg を1日2回食間に経口投与する。なお， <u>患者の状態</u> に応じて，又は効果不十分の場合には2日目以降の投与量を1回 150mg 1日2回まで増量できる。
小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重 50kg 未満）	ポリコナゾール注射剤による <u>投与</u> を行った後，通常，ポリコナゾールとして1回 9 mg/kg を1日2回食間に経口投与する。なお， <u>患者の状態</u> に応じて，又は効果不十分の場合には1 mg/kg ずつ増量し，忍容性が不十分の場合には1 mg/kg ずつ減量する（最大投与量として 350mg を用いた場合は 50mg ずつ減量する）。ただし，1回 350mg 1日2回を上限とする。
小児（12歳以上で体重 50kg 以上）	ポリコナゾール注射剤による <u>投与</u> を行った後，通常，ポリコナゾールとして1回 200mg を1日2回食間に経口投与する。なお， <u>患者の状態</u> に応じて，又は効果不十分の場合には1回 300mg 1日2回まで増量できる。
＜ドライシロップ＞	
成人（体重 40kg 以上）	通常，ポリコナゾールとして初日は1回 300mg を1日2回，2日目以降は1回 150mg 又は1回 200mg を1日2回食間に経口投与する。なお， <u>患者の状態</u> に応じて，又は効果不十分の場合には，増量できるが，初日投与量の上限は1回 400 mg 1日2回，2日目以降投与量の上限は1回 300mg 1日2回までとする。

	<p>成人（体重 40kg 未満）</p> <p>小児（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50kg 未満）</p> <p>小児（12 歳以上で体重 50kg 以上）</p>	<p>通常、ポリコナゾールとして初日は 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、<u>患者の状態</u>に応じて、<u>又は効果不十分の場合には 2 日目以降の投与量を 1 回 150mg 1 日 2 回まで増量できる。</u></p> <p>ポリコナゾール注射剤による<u>投与</u>を行った後、通常、ポリコナゾールとして 1 回 9 mg/kg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、<u>患者の状態</u>に応じて、<u>又は効果不十分の場合には 1 mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には 1 mg/kg ずつ減量する（最大投与量として 350mg を用いた場合は 50mg ずつ減量する）。</u>ただし、1 回 350mg 1 日 2 回を上限とする。</p> <p>ポリコナゾール注射剤による<u>投与</u>を行った後、通常、ポリコナゾールとして 1 回 200mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、<u>患者の状態</u>に応じて、<u>又は効果不十分の場合には 1 回 300mg 1 日 2 回まで増量できる。</u></p>
<p>効能又は効果</p>	<p>《ブイフェンド200mg静注用／ブイフェンド錠50mg／ブイフェンド錠200mg／ブイフェンドドライシロップ2800mg》</p> <p>下記の重症又は難治性真菌感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> ・侵襲性アスペルギルス症，肺アスペルギローマ，慢性壊死性肺アスペルギルス症 ・カンジダ血症，食道カンジダ症*，カンジダ腹膜炎，気管支・肺カンジダ症 ・クリプトコックス髄膜炎，肺クリプトコックス症 ・フサリウム症 ・スケドスポリウム症 <p style="text-align: right;">*錠，ドライシロップのみ</p> <p><u>造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防</u></p>	
<p>承認条件</p>	<p>《ブイフェンド200mg静注用／ブイフェンド錠50mg／ブイフェンド錠200mg》</p> <p>安全性・有効性の観点から，本剤の血中濃度に関する情報を集積し，至適血中濃度について検討を行うこと。その上で，必要があれば，用法・用量について見直しをすること。</p> <p>《ブイフェンド200mg静注用／ブイフェンド錠50mg／ブイフェンド錠200mg／ブイフェンドドライシロップ2800mg》</p> <p><u>医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。</u></p>	

備 考	承認事項の一部変更年月日及びその事項 <ul style="list-style-type: none"> ・ 2014 年 9 月 26 日 小児の用法・用量を追加 ・ 2015 年 8 月 24 日 予防の効能・効果を追加
-----	--

変更の履歴
前回提出日： <u>平成 27 年 4 月 27 日</u>
変更内容の概要： 1. <u>「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の効能・効果に関する記載を追加。</u> 2. <u>追加の医薬品安全性監視活動および追加のリスク最小化活動として実施された市販直後調査（小児治療）に関する記載を削除。</u> 3. <u>追加の医薬品安全性監視活動として計画された特定使用成績調査（小児治療）の実施状況を変更。</u>
変更理由： 1. <u>造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防に対する適応承認事項一部変更承認を取得したため。</u> 2. <u>市販直後調査（小児治療）を終了したため。</u> 3. <u>特定使用成績調査（小児治療）の実施計画に基づき調査を開始したため。</u>

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
肝毒性	<p>重要な特定されたリスクとした理由： これまでに得られた以下の安全性情報に基づき設定した。</p> <p>2002年3月19日～2013年2月28日までに集積した国内外の製造販売後の副作用報告8139例のうち、肝毒性は1759例であった。また、2013年2月28日までに集積した国内外の第1相～第4相臨床試験での重篤な副作用報告4436例のうち肝毒性は222例であった〔定期的安全性最新報告（Periodic safety update report：PSUR）第13版（2012年3月1日～2013年2月28日）〕。</p> <p>成人の承認取得後の国内使用成績調査における副作用は、安全性解析対象945例中、肝胆道系障害（黄疸、肝機能異常、肝障害、肝胆道系疾患、高ビリルビン血症）が93件（9.84%）であった。国内市販後〔2005年4月11日～2013年4月10日（再審査申請時）〕における自発報告も含めた副作用は、肝胆道系障害（黄疸、肝機能異常、肝障害、肝胆道系疾患、肝不全、急性肝炎、高ビリルビン血症、自己免疫性肝炎、胆汁うっ滞、胆嚢炎、薬物性肝障害）が561件であった。</p> <p>日本人小児における薬物動態試験（A1501096試験）における副作用は、肝機能異常が3例（14.3%）、肝機能検査異常が1例（4.8%）であった。</p> <p>外国人造血幹細胞移植患者を対象とした深在性真菌症の予防を目的とした第3相試験（A1501073試験）における器官別大分類の肝胆道系障害に分類された副作用（肝毒性、肝細胞融解性肝炎、肝機能異常、胆汁うっ滞、高ビリルビン血症、急性胆嚢炎、慢性肝炎、中毒性肝炎、肝腫大、黄疸、静脈閉塞性肝疾患）は、233例中47例（20.2%）であった。深在性真菌症の既往のある外国人造血幹細胞移植患者を対象とした深在性真菌症の予防を目的とした第3相試験（A1501038試験）における器官別大分類の肝胆道系障害に分類された副作用（胆道仙痛、胆汁うっ滞、肝細胞融解性肝炎、肝機能異常、中毒性肝炎、肝腫大、肝毒性、肝障害）は、45例中11例（24.4%）であった。</p> <p>ラットおよびイヌの反復投与試験において、肝臓の適応性変化（肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、滑面小胞体の増生および肝チトクロムP450の誘導）が認められた。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 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として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 特定使用成績調査（小児治療）2. 特定使用成績調査（予防） <p>【選択理由】</p> <p>A1501096試験、A1501073試験等の国内外の臨床試験で高頻度に認められた事象であるため、肝毒性を特定使用成績調査の重点調査事項に設定し、使用実態下における発現状況を集計・検討するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療機関および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>QT 延長，心室頻拍，心室細動，不整脈，完全房室ブロック</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： これまでで得られた以下の安全性情報に基づき設定した。</p> <p>2002年3月19日～2013年2月28日までに集積した国内外の製造販売後の副作用報告8139例のうち、QT延長は169例であった。また、2013年2月28日までに集積した国内外の第1相～第4相臨床試験での重篤な副作用報告4436例のうちQT延長は184例であった（PSUR第13版）。成人の承認時、国内第3相試験（A1501001試験）において、心・血管系の副作用（動悸、心室性期外収縮等）が4例に認められた。</p> <p>国内市販後〔2005年4月11日～2013年4月10日（再審査申請時）〕における自発報告も含めた主な副作用は、心室性期外収縮9件、不整脈7件、心室性頻脈6件およびトルサード・ド・ポアント5件であった。</p> <p><u>外国人造血幹細胞移植患者を対象とした深在性真菌症の予防を目的とした第3相試験（A1501073試験）におけるQT延長に関する副作用は、心電図QT延長が233例中2例（0.9%）であった。</u></p> <p><u>深在性真菌症の既往のある外国人造血幹細胞移植患者を対象とした深在性真菌症の予防を目的とした第3相試験（A1501038試験）におけるQT延長に関する副作用は、不整脈が45例中1例（2.2%）であった。</u></p> <p>イヌの静脈内投与試験において、QT/QTc間隔の延長が認められた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の実薬品安全性監視活動 • 追加の実薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児治療） 2. 特定使用成績調査（予防） <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査においてQT延長，心室頻拍，心室細動，不整脈，完全房室ブロックに関する事象の発現状況を集計・検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療機関および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

視覚的事象	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： これまでで得られた以下の安全性情報に基づき設定した。</p> <p>2002年3月19日～2013年2月28日までに集積した国内外の製造販売後の副作用報告8139例のうち、視覚的事象は1297例であった。また、2013年2月28日までに集積した国内外の第1相～第4相臨床試験での重篤な副作用報告4436例のうち視覚的事象は46例であった（PSUR第13版）。成人の承認取得後の国内使用成績調査における主な副作用は、羞明が15件（1.59%）、視力障害が9件（0.95%）、霧視が6件（0.63%）および色視症が3件（0.32%）であった。</p> <p>国内市販後〔2005年4月11日～2013年4月10日（再審査申請時）〕における自発報告も含めた主な副作用は、羞明242件、視力障害146件、霧視135件、色視症89件および黄視症44件であった。</p> <p>日本人小児における薬物動態試験（A1501096試験）における副作用は、羞明が9例（42.9%）、色盲が1例（4.8%）、色視症が1例（4.8%）、霧視が1例（4.8%）であった。</p> <p>外国人造血幹細胞移植患者を対象とした深在性真菌症の予防を目的とした第3相試験（A1501073試験）における視覚的事象に関する副作用は、233例中、視力障害14例（6.0%）、霧視3例（1.3%）、視力低下1例（0.4%）、色視症1例（0.4%）および後天性色盲1例（0.4%）であった。深在性真菌症の既往のある外国人造血幹細胞移植患者を対象とした深在性真菌症の予防を目的とした第3相試験（A1501038試験）における視覚的事象に関する副作用は、45例中視覚障害2例（4.4%）および色視症1例（2.2%）であった。</p> <p>麻酔イヌの静脈内投与試験において、網膜機能に対する影響（用量依存的なa波の振幅および潜時ならびにb波の振幅および傾きの減少）が認められた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児治療） 2. 特定使用成績調査（予防） <p>【選択理由】</p> <p>A1501096試験、A1501073試験等の国内外の臨床試験で高頻度に認められた事象であるため、視覚的事象を特定使用成績調査の重点調査事項に設定し、使用実態下における発現状況を集計・検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」、「その他の副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療機関および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

光毒性	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： これまで得られた以下の安全性情報に基づき設定した。</p> <p>2002年3月19日～2013年2月28日までに集積した国内外の製造販売後の副作用報告8139例のうち、光毒性は405例であった。また、2013年2月28日までに集積した国内外の第1相～第4相臨床試験での重篤な副作用報告4436例のうち光毒性は6例であった（PSUR第13版）。</p> <p>成人の承認取得後の国内使用成績調査における副作用は、光線過敏性反応が2件（0.21%）であった。</p> <p>国内市販後〔2005年4月11日～2013年4月10日（再審査申請時）〕における自発報告も含めた副作用は、光線過敏性反応37件、日光性角化症2件、光線性皮膚症およびサンバーン各1件であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児治療） 2. 特定使用成績調査（予防） <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査において光毒性に関する事象の発現状況を集計・検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「その他の副作用」、「小児等への投与」、「その他の注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療機関および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

ギラン・バレー症候群等の末梢性ニューロパチー	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： これまで得られた以下の安全性情報に基づき設定した。 2002年3月19日～2013年2月28日までに集積した国内外の製造販売後の副作用報告8139例のうち、末梢性ニューロパチーは296例であった。また、2013年2月28日までに集積した国内外の第1相～第4相臨床試験からの重篤な副作用報告4436例のうち末梢性ニューロパチーは23例であった（PSUR第13版）。</p> <p>成人の承認取得後の国内使用成績調査における副作用は、末梢性ニューロパチーが1件（0.11%）であった。</p> <p>国内市販後〔2005年4月11日～2013年4月10日（再審査申請時）〕における自発報告も含めた副作用は、末梢性ニューロパチー5件およびギラン・バレー症候群3件であった。</p> <p>外国人造血幹細胞移植患者を対象とした深在性真菌症の予防を目的とした第3相試験（A1501073試験）における末梢性ニューロパチーに関する副作用は、233例中、歩行障害1例（0.4%）、感覚鈍麻1例（0.4%）および神経毒性1例（0.4%）であった。深在性真菌症の既往のある外国人造血幹細胞移植患者を対象とした深在性真菌症の予防を目的とした第3相試験（A1501038試験）における末梢性ニューロパチーに関する副作用は、45例中、錯感覚1例（2.2%）であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児治療） 2. 特定使用成績調査（予防） <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査において末梢性ニューロパチーに関する事象の発現状況を集計・検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」、 「その他の副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療機関および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
ショック，アナフィラキシー	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： これまで得られた以下の安全性情報に基づき設定した。 成人の承認時，外国臨床試験において，ポリコナゾール注射剤投与と関連したアナフィラキシー様反応が4例に認められた。 国内市販後〔2005年4月11日～2013年4月10日（再審査申請時）〕における自発報告も含めた副作用は，アナフィラキシーショック1件であった。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>承認取得後のショック，アナフィラキシーの発現状況を確認するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重大な副作用」の項，静注用の「重要な基本的注意」および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療機関および患者に対し確実な情報提供を行い，適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>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</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： これまで得られた以下の安全性情報に基づき設定した。 成人の承認時，外国臨床試験において，Stevens-Johnson 症候群 2 例，中毒性表皮壊死症 1 例，多形紅斑 1 例が報告された。 国内市販後〔2005 年 4 月 11 日～2013 年 4 月 10 日（再審査申請時）〕における自発報告も含めた副作用は，中毒性表皮壊死融解症 5 件，Stevens-Johnson 症候群および多形紅斑各 4 件であった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>承認取得後の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），多形紅斑の発現状況を確認するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療機関および患者に対し確実な情報提供を行い，適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>腎障害</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： これまで得られた以下の安全性情報に基づき設定した。 成人の承認時，国内第 3 相試験（A1501001 試験）において，腎臓系の副作用が 5.0%（5/100 例）に認められた。 成人の承認取得後の国内使用成績調査における副作用は，腎機能障害が 4 件（0.42%），腎障害が 3 件（0.32%），腎不全が 2 件（0.21%）および急性腎不全が 1 件（0.11%）であった。 国内市販後〔2005 年 4 月 11 日～2013 年 4 月 10 日（再審査申請時）〕における自発報告も含めた副作用は，腎機能障害 39 件，腎障害 18 件，急性腎不全 12 件および腎不全 8 件であった。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>特定使用成績調査（小児治療）</u> 2. <u>特定使用成績調査（予防）</u> <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査において腎障害に関する事象の発現状況を集計・検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、 「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療機関および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
呼吸窮迫症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>これまでに得られた以下の安全性情報に基づき設定した。</p> <p>成人の承認時、外国患者安全性解析対象集団において、因果関係を問わない重篤な急性呼吸窮迫症候群が1.8%（33/1821例）に認められた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>承認取得後の呼吸窮迫症候群の発現状況を確認するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療機関および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

血液障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： これまで得られた以下の安全性情報に基づき設定した。 成人の承認時、国内第3相試験（A1501001試験）において、重篤な血液障害の副作用が1例（白血球減少症、血小板減少症）に認められた。また、成人の承認時の外国患者安全性解析対象集団（1821例）における重篤な副作用として、貧血21件（1.2%）、発熱性好中球減少症17件（0.9%）、好中球減少症16件（0.9%）、血小板減少症16件（0.9%）、血小板減少症増悪13件（0.7%）および汎血球減少症11件（0.6%）が認められた。また播種性血管内凝固（DIC）が3例に認められた。</p> <p>成人の承認取得後の国内使用成績調査における副作用は、血小板減少症が3件（0.32%）、好中球減少症が1件（0.11%）および白血球減少症が1件（0.11%）であった。</p> <p>国内市販後〔2005年4月11日～2013年4月10日（再審査申請時）〕における自発報告も含めた主な副作用は、血小板減少症13件、汎血球減少症8件、好中球減少症および無顆粒球症各4件であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児治療） 2. 特定使用成績調査（予防） <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査において血液障害に関する事象の発現状況を集計・検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」、「その他の副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療機関および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
偽膜性大腸炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： これまで得られた以下の安全性情報に基づき設定した。 成人の承認時、外国第3相試験で出血性大腸炎による死亡例が認められた。 国内市販後〔2005年4月11日～2013年4月10日（再審査申請時）〕における自発報告も含めた副作用は、偽膜性大腸炎6件であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>承認取得後の偽膜性大腸炎の発現状況を確認するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療機関および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>低血糖</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： これまでで得られた以下の安全性情報に基づき設定した。 国内市販後〔2005年4月11日～2013年4月10日（再審査申請時）〕における自発報告も含めた副作用は、低血糖症22件、低血糖性痙攣1件であった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の実薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>承認取得後の低血糖の発現状況を確認するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療機関および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>間質性肺炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： <u>これまでで得られた以下の安全性情報に基づき設定した。</u> 国内市販後（2008年4月1日～2011年8月10日）において、間質性肺炎の副作用報告は5例〔おおよその年間使用者数：約3万人（2010年9月～2011年8月）〕報告された。 成人の承認取得後の国内使用成績調査における副作用は、間質性肺疾患が1件（0.11%）であった。 国内市販後〔2005年4月11日～2013年4月10日（再審査申請時）〕における自発報告も含めた副作用は、間質性肺疾患21件であった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の実薬品安全性監視活動 • 追加の実薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児治療） 2. 特定使用成績調査（予防） <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査において間質性肺炎に関する事象の発現状況を集計・検討するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療機関および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
心不全	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>これまでに得られた以下の安全性情報に基づき設定した。 成人の承認時、国内第3相試験で、心不全が3件発現した。 国内市販後〔2005年4月11日～2013年4月10日（再審査申請時）〕における自発報告も含めた副作用は、心不全13件、急性心不全、右室不全およびうっ血性心不全各1件であった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児治療） 2. 特定使用成績調査（予防） <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査において心不全に関する事象の発現状況を集計・検討するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療機関および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
痙攣	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>これまでに得られた以下の安全性情報に基づき設定した。 国内市販後〔2005年4月11日～2013年4月10日（再審査申請時）〕における自発報告も含めた副作用は、痙攣6件、低血糖性痙攣、強直性痙攣およびてんかん各1件であった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>承認取得後の痙攣の発現状況を確認するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療機関および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
横紋筋融解症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： これまでに得られた以下の安全性情報に基づき設定した。 国内市販後〔2005年4月11日～2013年4月10日（再審査申請時）〕における自発報告も含めた副作用は、横紋筋融解症11件であった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>承認取得後の横紋筋融解症の発現状況を確認するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療機関および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
意識障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： これまでに得られた以下の安全性情報に基づき設定した。 成人の承認取得後の国内使用成績調査における副作用は、意識変容状態1件（0.11%）であった。 国内市販後〔2005年4月11日～2013年4月10日（再審査申請時）〕における自発報告も含めた副作用は、意識変容状態17件、意識レベルの低下9件および意識消失3件であった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 • 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児治療） 2. 特定使用成績調査（予防） <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査において意識障害に関する事象の発現状況を集計・検討するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療機関および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p>皮膚癌</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>これまでに得られた以下の安全性情報に基づき設定した。</p> <p>2002年3月19日～2013年2月28日までに集積した国内外の製造販売後の副作用報告8139例のうち、皮膚癌は73例であった。また、2013年2月28日までに集積した国内外の第1相～第4相臨床試験での重篤な副作用報告4436例のうち皮膚癌は2例であった（PSUR第13版）。国内市販後〔2005年4月11日～2013年4月10日（再審査申請時）〕における自発報告も含めた副作用は、扁平上皮癌3件、皮膚有棘細胞癌1件であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>承認取得後の皮膚癌の発現状況を確認するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「小児等への投与」および「その他の注意」の項に記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療機関に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>自殺関連事象</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>これまでに得られた以下の安全性情報に基づき設定した。</p> <p>2002年3月19日～2013年2月28日までに集積した国内外の製造販売後の副作用報告8139例のうち、自殺関連事象は自殺企図39件、企図的過量投与22件、自殺念慮7件および自傷行動1件であった。また、2013年2月28日までに集積した国内外の第1相～第4相臨床試験での重篤な副作用報告4436例のうち自殺関連事象は自殺企図3件および自殺既遂1件であった（PSUR第13版）。国内市販後〔2005年4月11日～2013年4月10日（再審査申請時）〕における自発報告も含めた副作用は、自傷行動1件であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>承認取得後の自殺関連事象の発現状況を確認するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常および追加のリスク最小化活動は実施しない。</p> <p>【選択理由】 国内での当該リスクの発現状況を考慮し、現時点でリスク最小化活動は実施しない。通常の医薬品安全性監視活動で収集した当該リスクの発現状況に応じて、通常あるいは追加のリスク最小化活動の見直しを行う。</p>
<p>重要な不足情報</p>	
<p>小児への投与時の安全性</p>	
	<p>重要な不足情報とした理由： 本邦では、日本人小児（2～15歳未満）を対象とした臨床試験（A1501096試験）において21例に対してポリコナゾールを投与し、薬物動態および安全性を検討した。日本人小児における薬物動態は、静脈内投与および経口投与（ドライシロップ）ともに成人患者のものと同様であった。また、治験薬との因果関係を否定できない主な有害事象（全体で発現率10%以上）は、羞明が9例（42.9%）、肝機能異常が3例（14.3%）であり、重篤な有害事象の発現は認められなかった。成人の承認取得後の国内使用成績調査において15歳未満の小児の症例が、安全性解析対象症例として6例収集された。副作用は1例1件が認められ、副作用発現症例率は16.67%（1/6例）であった。その内容は、高ビリルビン血症で重篤な副作用ではなかった。以上のとおり、国内において小児に対する使用経験が少ないことから、重要な不足情報として設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児治療） 2. 特定使用成績調査（予防） <p>【選択理由】 特定使用成績調査において使用実態下における小児への本剤の影響を詳細に検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「小児等への投与」の項に記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】 医療機関に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

1.2. 有効性に関する検討事項

耐性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： <u>これまでに得られた以下の知見によると耐性株の増加は見られていないが、真菌の耐性化もしくは自然耐性株のブレイクスルー感染は患者の予後に悪影響を及ぼすことから、研究論文などを通じて常に監視していく。</u></p> <p>成人の承認取得後の特定使用成績調査での適応真菌の感受性調査（2005年9月～2006年8月，2007年9月～2008年8月，2009年9月～2010年8月の計3回実施）において，経時的に耐性株が増加している傾向は認められなかった。</p> <p>2009年に発表された国内での大規模感受性サーベイランスの結果において，臨床分離されたカンジダ属（541株），アスペルギルス属（18株）に対する耐性の進行は認められなかった。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： ブイフェンド特定使用成績調査－小児の深在性真菌症治療に対する調査－</p>
	<p>調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 小児に対する日常診療における本剤の安全性に関する評価を行うとともに調査事項としてポリコナゾールの感受性に関する内容を設定した上で，耐性に関する症例情報を入手した場合には，その症例の投与期間，投与量，患者背景などとの関連について検討する。</p>
使用実態下での小児患者における深在性真菌症治療の有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 国内において本剤の小児への使用経験が限られていることから，特定使用成績調査を実施し使用実態下における安全性および有効性を確認する。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： ブイフェンド特定使用成績調査－小児の深在性真菌症治療に対する調査－</p>
	<p>調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 「2.医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照。</p>
使用実態下での予防投与における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： <u>国内において本剤の深在性真菌症の予防投与の使用経験が限られていることから，特定使用成績調査を実施し使用実態下における安全性および有効性を確認する。</u></p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： <u>ブイフェンド特定使用成績調査－小児および成人の深在性真菌症の予防投与に対する調査－</u></p>
	<p>調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： <u>「2.医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照。</u></p>

2. 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	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用，文献，学会情報および外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（および実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（小児治療）	
<p>【実施計画書の表題】 ブイフェンド特定使用成績調査－小児の深在性真菌症治療に対する調査－</p> <p>【安全性検討事項】 肝毒性，QT 延長，心室頻拍，心室細動，不整脈，完全房室ブロック，視覚的事象，光毒性，ギラン・バレー症候群等の末梢性ニューロパチー，腎障害，血液障害，間質性肺炎，心不全，意識障害，小児への投与時の安全性</p> <p>【目的】 小児の深在性真菌症治療に対する日常診療における本剤の安全性および有効性について，以下の事項等を把握するとともに，更なる特定使用成績調査，製造販売後臨床試験の必要性の有無を検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・未知の副作用 ・使用実態下における副作用の発生状況 ・安全性，有効性に影響を与えられ得る要因 <p>【実施計画】 実施期間：調査開始から3年（調査開始はドライシロップ販売後から実施） 目標症例数：<u>治療を目的とした患児 100 症例</u></p> <p>【設定根拠】 重点調査事項である肝毒性，視覚的事象を発現した症例について，投薬を続けることができる症例と投薬を中止する症例との違いを検討することが可能な症例数とした。 日本人小児（2～15歳未満）を対象とした臨床試験（A1501096試験）での副作用報告は，肝機能検査値異常を含む肝毒性は4例（19.0%），視覚的事象9例（42.9%）であることから収集症例数を100例とした場合，95%以上の確率でこれらの事象の検出できる症例数はそれぞれ13例，35例と推測される。なお，100症例は3%以上の頻度で発現する副作用を95%以上の確率で少なくとも1例は検出できる症例数である。</p> <p>実施方法：中央登録方式 重点調査事項：肝毒性，視覚的事象 調査対象者：本剤投与開始時に，15歳未満の重症又は難治性真菌感染症の患者 観察期間：本剤投与開始日から投与終了日までを観察期間とする。 ただし，投与期間が長期に及ぶ場合は投与開始16週目まで（本剤投与開始日を1日目として112日目まで）を観察期間とする。</p>	

	<p>【実施計画の根拠】 本邦における小児への投与症例に関する情報は限られているため、小児を対象とした特定使用成績調査を実施することにより、成人への投与で得られている情報との相違がないかを含めて小児の安全性・有効性に関して詳細に検討する。</p> <p>【節目となる予定の時期およびその根拠】 安全性定期報告時。安全性・有効性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置およびその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。</p>
<p>特定使用成績調査（予防）</p>	
	<p><u>深在性真菌症の予防適応の承認申請時のデータは限られており、既承認時の国内使用成績調査において、成人の予防目的で投与された症例を52例収集しているもののデータは限られている。小児の予防目的での使用についても、使用実態下での情報が不足している。このため、特定使用成績調査において、予防目的に投与された小児および成人の症例を収集し、長期使用時の副作用発現状況や未知の副作用の検出を含め、検討する。</u></p> <p>【実施計画書の表題】 <u>ブイフェンド特定使用成績調査－小児および成人の深在性真菌症の予防投与に対する調査－</u></p> <p>【安全性検討事項】 <u>（予防目的で投与された症例の評価を実施）</u> <u>肝毒性、QT 延長、心室頻拍、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、視覚的事象、光毒性、ギラン・バレー症候群等の末梢性ニューロパチー、腎障害、血液障害、間質性肺炎、心不全、意識障害、小児への投与時の安全性</u></p> <p>【目的】 <u>小児および成人の深在性真菌症の予防投与に対する日常診療における本剤の安全性および有効性について、以下の事項等を把握するとともに、更なる特定使用成績調査、製造販売後臨床試験の必要性の有無を検討する。</u> ・長期使用時を含めた未知の副作用 ・使用実態下における長期使用時を含めた副作用の発生状況 ・安全性、有効性に影響を与えられ得る要因</p> <p>【実施計画案】 実施期間：調査開始から3年 目標症例数：深在性真菌症の予防を目的とした小児および成人各100症例、合計200症例</p>

〔設定根拠〕

小児および成人の症例数を各 100 例, 合計 200 例とすれば, 以下のような評価ができると考えた。

安全性の観点：

外国人 HSCT 患者を対象とした第 3 相予防投与試験 (A1501073 試験) において, 器官別大分類の肝胆道系障害に分類された副作用の発現率は 20.2% (47 例/233 例) で, このうち, 本剤の投与中止に至ったのは 1 例であった。外国人 HSCT 患者を対象とした第 3 相二次予防投与試験 (A1501038 試験) において, 器官別大分類の肝胆道系障害に分類された副作用の発現率は 24.4% (11 例/45 例) で, このうち, 本剤の投与中止に至ったのは, 2 例であった。また, 日本人小児 (2~15 歳未満) を対象とした臨床試験 (A1501096 試験) において, 肝機能検査値異常を含む肝毒性に関する副作用の発現率は, 19.0% (4 例/21 例) で, このうち, 本剤の投与中止に至ったのは 2 例であった。以上のことから, 本剤の予防投与症例における肝毒性の発現率は日本人と外国人は同様であり, また成人と小児においても同様であると考えた。

本剤の深在性真菌症の予防投与の特定使用成績調査の収集例数を 200 例とし, 肝毒性の発現率を 20%と仮定した場合, 約 95%の確率で少なくとも肝毒性発現例 31 例が集積されると推定した。この程度の症例数が集積できれば本剤の投与を中止する症例の割合について臨床試験と比較検討することができると考えた。

なお, 視覚的事象については試験間で発現率のバラツキが大きいものの (A1501073 試験 : 12.0%, A1501038 試験 : 4.4%, A1501096 試験 : 42.9%) であり, 5%以上の発現率があると仮定すると, 200 例で観察される発現頻度の期待値は, 少なくとも 10 例以上となる。臨床試験の結果に基づく視覚的事象による投与中止症例は観察されない可能性があるが, 視覚的事象で中止となった症例が観察された場合は, それがどのような背景で発現したかを検討する。

有効性の観点：

第 3 相予防投与試験 (A1501073 試験) において, 100 日の予防成功率は 54.3% (121 例/223 例), 180 日の予防成功率は 48.9% (109 例/223 例) であった。この結果を参考に 180 日の予防効果 50%が得られると仮定し, 目標症例を 100 例とした場合は 95%信頼区間が 40~60%, 200 例の場合は 43~57%となる。深在性真菌症の予防を目的とした患者を 100 例集積すれば, 予防効果の確認を ±10%程度の推定精度, 200 例では ±7%程度の推定精度で確認することができる。

実施方法：中央登録方式

重点調査事項：肝毒性, 視覚的事象

調査対象者：本剤投与開始時に, 深在性真菌症の予防目的に投与された小児および成人

観察期間：本剤投与開始日から投与終了日までを観察期間とする。

ただし, 継続されている症例については可能な限り本調査の調査期間の最終日まで追跡する。

【実施計画の根拠】

本剤は深在性真菌感染症を発現するリスクの高い易感染状態の患者にも投与されていることが多い。

以上のことから、特定使用成績調査において、深在性真菌症の予防を目的とした小児および成人を合計 200 例を集積し、安全性の評価に加え、予防効果も調査することで、より有益な製造販売後調査にできる。また、これらの患者においては本剤の投薬を中止することで病態が悪化する可能性があることから、本剤のリスクである肝毒性、視覚的事象を発現した患者であっても、本剤による治療を継続可能であるかどうかを確認することが、リスクベネフィットの観点から重要である。

したがって、特定使用成績調査では、投与継続症例と投与中止症例の割合が臨床試験と使用実態下で大きく異なることや、投与継続症例と投与中止症例の患者背景や本剤の投与状況の違いを評価する。

【節目となる予定の時期およびその根拠】

安全性定期報告時。安全性・有効性情報について包括的な検討を行うため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置およびその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査	
	「2.医薬品安全性監視計画の概要」の項の特定使用成績調査を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
ドライシロップ剤の使用法に関する患者向指導箋の提供	
	患者およびその家族向指導箋「ブイフェンド ドライシロップの服用にあたって」にて、ドライシロップ剤の調製，服用方法に関する情報および Q&A を提供する。

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献、学会情報および外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（および実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査（小児治療）	該当せず	小児承認取得から2, 4, 6ヵ月後	終了	作成済（2015年5月提出）
特定使用成績調査（小児治療）	安全性定期報告で収集された症例数／最終目標症例数：100例	・安全性定期報告の時期 ・再審査申請時（2018年12月頃）（最終報告書作成時）	実施中	最終報告書として再審査申請時（2018年12月頃）に再審査申請資料（添付資料）を作成する
特定使用成績調査（予防）	安全性定期報告で収集された症例数／最終目標症例数：200例（小児・成人各100例）	・安全性定期報告の時期 ・再審査申請時（2019年11月頃）（最終報告書作成時）	2015年10月より開始予定	最終報告書として再審査申請時（2019年11月頃）に再審査申請資料（添付資料）を作成する

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査（小児治療）	安全性定期報告で収集された症例数／最終目標症例数：100例	・安全性定期報告の時期 ・再審査申請時（2018年12月頃）（最終報告書作成時）	実施中	最終報告書として再審査申請時（2018年12月頃）に再審査申請資料（添付資料）を作成する
特定使用成績調査（予防）	安全性定期報告で収集された症例数／最終目標症例数：200例（小児・成人各100例）	・安全性定期報告の時期 ・再審査申請時（2019年11月頃）（最終報告書作成時）	2015年10月より開始予定	最終報告書として再審査申請時（2019年11月頃）に再審査申請資料

				(添付資料) を作成する
--	--	--	--	-----------------

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイド		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査 (小児治療)	実施期間：小児承認取得後 6 ヶ月 間 評価の予定時期：小児承認取得か ら 2, 4, 6 ヶ月後 報告の予定時期：小児承認取得か ら 8 ヶ月以内	終了
ドライシロップ剤の使用法に関 する患者向指導箋の提供	安全性定期報告の時期	実施中