

ノクサフィル[®]錠100 mg
ノクサフィル[®]点滴静注300 mg
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MSD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。

MSD株式会社

ノクサフィル®錠 100 mg / ノクサフィル®点滴静注 300 mg に係る

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ノクサフィル®錠 100 mg ノクサフィル®点滴静注 300 mg	有効成分	ポサコナゾール
製造販売業者	MSD 株式会社	薬効分類	876179
提出年月		令和 2 年 7 月	

1.1. 安全性検討事項 7			
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁
肝酵素増加、肝毒性、胆汁うっ滞、胆汁うっ滞性肝炎、肝不全、肝炎、黄疸	3	痙攣、脳血管発作	10
		肺出血	11
血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群	4	高血圧	12
		光視症、視覚の明るさ、視覚障害	13
心室頻拍（トルサードドポアントを含む）、QT 延長	5	皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）	14
副腎機能不全	6	汎血球減少症、白血球減少症	15
低カリウム血症	7	【重要な不足情報】	頁
急性腎障害、腎不全、静注液に含まれるシクロデキストリンの腎臓への影響	8	肝機能障害患者への投与	16
		妊婦への投与	17
		低体重かつ高年齢の患者への投与	18
1.2. 有効性に関する検討事項			頁
希少真菌感染症に対する有効性			19
薬剤耐性			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	頁	3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	20	ノクサフィル®錠 100 mg 及びノクサフィル®点滴静注 300 mg 特定使用成績調査：希少真菌感染症患者における有効性の確認	21
追加の医薬品安全性監視活動			
市販直後調査(ノクサフィル®錠 100 mg)	20		
市販直後調査(ノクサフィル®点滴静注 300 mg)	20	ノクサフィル®錠 100 mg 及びノクサフィル®点滴静注 300 mg 特定使用成績調査：国内臨床分離株の薬剤感受性の確認	22
特定使用成績調査：低体重かつ高年齢の患者における安全性の確認	20		

↓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	頁
通常のリスク最小化活動	23
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供(ノクサフィル®錠 100 mg)	23
市販直後調査による情報提供(ノクサフィル®点滴静注 300 mg)	23
医療従事者向け資材(妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び妊娠する可能性のある女性への投与に関する適正使用のお願い)の作成と提供	23

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和2年 7月 31日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都千代田区九段北一丁目13番12号
北の丸スクエア

氏名：MSD株式会社 代表取締役社長
ヨハネス・ヤクアベス・ウェストハイゼン 印

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	2020年1月23日	薬効分類	876179
再審査期間	8年	承認番号	ノクサフィル®錠100 mg : 30200AMX00025000 ノクサフィル®点滴静注300 mg : 30200AMX00026000
国際誕生日	ノクサフィル®錠100 mg : 2014年4月23日 ノクサフィル®点滴静注300 mg : 2014年9月18日		
販売名	ノクサフィル®錠100 mg、ノクサフィル®点滴静注300 mg		
有効成分	ポサコナゾール		
含量及び剤型	錠剤：1錠中にポサコナゾール100 mgを含有するフィルムコーティング錠 静注液：1バイアル（16.7 mL）中にポサコナゾール300 mgを含有する注射剤		
用法及び用量	<錠剤> 通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300 mgを1日2回、2日目以降は300 mgを1日1回経口投与する。 <静注液>		

	通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300 mgを1日2回、2日目以降は300 mgを1日1回、中心静脈ラインから約90分間かけて緩徐に点滴静注する。
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> • 造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防 • 下記の真菌症の治療 フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫
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。
備考	

変更の履歴	
前回提出日	令和2年4月28日
変更内容の概要：	<p>1) <u>5.1 医薬品安全性監視計画の一覧：</u> <u>「市販直後調査（ノクサフィル®点滴静注300 mg）」の実施状況の変更</u></p> <p>2) <u>5.3 リスク最小化計画の一覧：</u> <u>「市販直後調査による情報提供（ノクサフィル®点滴静注300 mg）」の実施状況の変更</u></p> <p>3) <u>5.3 リスク最小化計画の一覧：</u> <u>「医療従事者向け資材（妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び妊娠する可能性のある女性への投与に関する適正使用のお願い）の作成と提供」の実施状況の変更</u> <u>（すべて軽微変更）</u></p>
変更理由：	<p>1)、2) <u>市販直後調査（ノクサフィル®点滴静注300 mg）を開始したため</u></p> <p>3) <u>医療従事者向け資材の提供を開始したため</u></p>

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	
肝酵素増加、肝毒性、胆汁うっ滞、胆汁うっ滞性肝炎、肝不全、肝炎、黄疸	
重要な特定されたリスクとした理由： <p>国内外臨床試験において、以下のとおり肝酵素増加、肝毒性、胆汁うっ滞性肝炎、肝不全、肝炎、黄疸に関連する副作用が報告されている。</p> <ul style="list-style-type: none">錠剤及び静注液を投与した国内第Ⅲ相試験（P101試験；深在性真菌症の治療を目的として実施）において、肝酵素増加、肝毒性、胆汁うっ滞性肝炎、肝不全、肝炎、黄疸に関連する副作用[†]の発現割合は、本薬群で13.0%（10/77例）、対照群（ポリコナゾール群）で13.2%（5/38例）であった。両群ともに重篤な副作用の報告はなかったが、本薬群においてグレード3の肝機能異常の副作用が1.3%（1/77例）で報告された。経口懸濁液を投与した海外患者対象試験（C/I98-316、P01899、P01893及びP00041試験；侵襲性真菌症の予防又は治療を目的として実施）の併合解析において、肝酵素増加、肝毒性、胆汁うっ滞性肝炎、肝不全、肝炎、黄疸に関連する副作用[†]の発現割合は2.0%（21/1,033例）、重篤な副作用の発現割合は1.0%（10/1,033例）であった。錠剤及び静注液を投与した海外患者対象試験（P05615及びP05520試験；侵襲性真菌症の予防を目的として実施）の併合解析において、肝酵素増加、肝毒性、胆汁うっ滞性肝炎、肝不全、肝炎、黄疸に関連する副作用[†]の発現割合は3.5%（18/509例）、重篤な副作用の発現割合は0.8%（4/509例）であった。 <p>[†]本項で示す肝酵素増加、肝毒性、胆汁うっ滞性肝炎、肝不全、肝炎、黄疸に関連する副作用の発現割合は、海外で作成されている企業中核の医薬品リスク管理計画で定義された MedDRA 下層語（LLT）を、基本語（PT）で集計した。</p> <p>海外市販後においても、肝酵素増加、肝毒性、胆汁うっ滞、胆汁うっ滞性肝炎、肝不全、肝炎、黄疸に関連する重篤な副作用が報告されている。</p> <p>これらの事象の発現時に適切な処置が行われない場合、重大な転帰に至る可能性がある。特に、重篤な基礎疾患（血液悪性腫瘍等）のある患者では、まれに重度の肝機能障害が発現し、致命的な転帰をたどるとの報告がある。</p> <p>以上より重要な特定されたリスクとした。</p>	
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	
【内容】 通常の医薬品安全性監視活動	
【選択理由】	

本リスクについては、国内外臨床試験及び海外市販後において一定の情報が得られている。日本人患者と非日本人患者で、これらの肝に関連する副作用のリスク因子や特徴に意味のある違いがあるとは予想されておらず、本薬が国内で適応を有する深在性真菌症の予防及び特定の真菌症の治療においても現時点でその発現状況に大きな影響を与え得る情報は得られていないことから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」、「9.1.2 重篤な基礎疾患（血液悪性腫瘍等）のある患者」、「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、本リスクに関する注意を促す。

血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群

重要な特定されたリスクとした理由：

経口懸濁液を投与した海外患者対象試験（C/I98-316、P01899、P01893及びP00041試験；侵襲性真菌症の予防及び治療を目的として実施）の併合解析において、重篤な副作用として血栓性血小板減少性紫斑病[†]0.1%（1/1,033例）及び溶血性尿毒症症候群[†]0.1%（1/1,033例）が認められた。

[†]本項で示す血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群に関連する副作用の発現割合は、海外で作成されている企業中核の医薬品リスク管理計画で定義された MedDRA 下層語（LLT）を、基本語（PT）で集計した。

海外市販後においても、血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群に関連する重篤な副作用が報告されている。

また、非臨床試験（イヌ）において、播種性血管内凝固（DIC）に関連する所見、フィブリン体分解物の増加及び血小板数の中等度の減少が認められている。死亡例では、病理組織学的変化として、微小梗塞、血管炎、潰瘍、フィブリン出血性肺炎又は炎症、壊死性細気管支炎及び微少梗塞に続発した出血性壊死が観察された。DICについて更に検討するため実施した別のイヌの試験でも、血漿中 von Willebrand 因子の増加が認められ、DICの発症機序に内皮細胞障害が関与していた可能性が示唆された。

これらの事象が発現した場合、コントロール不能な出血や臓器障害に関連する症状があらわれ、重大な転帰に至る可能性がある。

以上より重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

<p>【内容】 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群の発現はまれであると考えられることから、通常 of 医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</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 of リスク最小化活動として、添付文書の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、本リスクに関する注意を促す。</p>
<p>心室頻拍（トルサードドポアントを含む）、QT延長</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内外臨床試験において、心室頻拍（トルサードドポアントを含む）、QT延長に関連する副作用が報告されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> 錠剤及び静注液を投与した国内第Ⅲ相試験（P101試験；深在性真菌症の治療を目的として実施）において、非重篤な副作用として心電図QT延長[†] [本薬群で7.8%（6/77例）、対照群（ポリコナゾール群）で5.3%（2/38例）] が認められた。 経口懸濁液を投与した海外患者対象試験（C/198-316、P01899、P01893及びP00041試験；侵襲性真菌症の予防及び治療を目的として実施）の併合解析において、副作用として心房細動[†]0.4%（4/1,033例）、トルサードドポアント[†]0.1%（1/1,033例）及び心室性頻脈[†]0.1%（1/1,033例）が認められた。重篤な副作用の発現割合は0.5%（5/1,033例）であった。 錠剤及び静注液を投与した海外患者対象試験（P05615及びP05520試験；侵襲性真菌症の予防を目的として実施）の併合解析において、非重篤な副作用として心電図QT延長[†]0.4%（2/509例）及び心電図QT間隔異常[†]0.2%（1/509例）が認められた。 <p>[†]本項で示す心室頻拍（トルサードドポアントを含む）、QT延長に関連する副作用の発現割合は、海外で作成されている企業中核の医薬品リスク管理計画で定義された MedDRA 下層語（LLT）を、基本語（PT）で集計した。</p> <p>海外市販後においても、心室頻拍（トルサードドポアントを含む）、QT延長に関連する重篤な副作用が報告されている。</p> <p>これらの事象の発現時に適切な処置が行われない場合、致死的な転帰に至る可能性がある。</p> <p>以上より重要な特定されたリスクとした。</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】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 心室頻拍（トルサードドポアントを含む）、QT延長の発現はまれであると考えられることから、通常 of 医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</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 of リスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、本リスクに関する注意を促す。</p>
<p>副腎機能不全</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>経口懸濁液を投与した海外患者対象試験（C/I98-316、P01899、P01893及びP00041試験；侵襲性真菌症の予防及び治療を目的として実施）の併合解析において、重篤な副作用として副腎機能不全[†]0.1%（1/1,033例）が認められた。</p> <p>[†]本項で示す副腎機能不全に関連する副作用の発現割合は、海外で作成されている企業中核の医薬品リスク管理計画で定義されたMedDRA下層語（LLT）を、基本語（PT）で集計した。</p> <p>海外市販後においても、副腎機能不全に関連する重篤な副作用が報告されている。</p> <p>また、非臨床試験（マウス、ラット及びイヌ）において、チトクロムP450酵素の抑制によるステロイドの生合成の阻害に関連した所見が認められている。</p> <p>副腎機能不全の発現時に適切な処置が行われない場合、重大な転帰に至る可能性がある。</p> <p>以上より重要な特定されたリスクとした。</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】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 副腎機能不全の発現はまれであると考えられることから、通常 of 医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</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】 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、本リスクに関する注意を促す。</p>
<p>低カリウム血症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内外臨床試験において、以下のとおり低カリウム血症が報告されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> 錠剤及び静注液を投与した国内第Ⅲ相試験（P101試験；深在性真菌症の治療を目的として実施）において、本薬群で非重篤な副作用として低カリウム血症[†]13.0%（10/77例）が認められたが、対照群（ポリコナゾール群）では認められなかった[0%（0/38例）]。 経口懸濁液を投与した海外患者対象試験（C/198-316、P01899、P01893及びP00041試験；侵襲性真菌症の予防及び治療を目的として実施）の併合解析において、非重篤な副作用として低カリウム血症[†]1.1%（11/1,033例）が認められた。 錠剤及び静注液を投与した海外患者対象試験（P05615及びP05520試験；侵襲性真菌症の予防を目的として実施）の併合解析において、非重篤な副作用として低カリウム血症[†]4.1%（21/509例）が認められた。 <p>[†]本項で示す低カリウム血症に関連する副作用の発現割合は、海外で作成されている企業中核の医薬品リスク管理計画で定義された MedDRA 下層語（LLT）を、基本語（PT）で集計した。</p> <p>海外市販後においても、低カリウム血症に関連する重篤な副作用が報告されている。</p> <p>低カリウム血症は代謝に影響を及ぼし、臨床症状を示さずに組織の機能障害をもたらす可能性がある。また、低カリウム血症の発現時に適切な処置が行われない場合、重大な転帰に至る可能性がある。</p> <p>以上より重要な特定されたリスクとした。</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】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 本リスクについては、国内外臨床試験及び海外市販後において一定の情報が得られている。本薬が国内で適応を有する深在性真菌症の予防及び特定の真菌症の治療においても現時点でその発現状況に大きな影響を与え得る情報は得られていないことから、通常 of 医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</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> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、本リスクに関する注意を促す。</p>
<p>急性腎障害、腎不全、静注液に含まれるシクロデキストリンの腎臓への影響</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ポサコナゾールの静注液には、スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム (SBECD) が含有されている。非臨床試験において、投与した SBECD の100%が糸球体ろ過により排泄されたことが報告されており、その排泄は腎クリアランスに相關することから、腎機能低下による SBECD 蓄積が示唆されている。また、ラットに SBECD を15,000 mg/kg の用量で14日間反復静脈内投与したところ、腎尿細管細胞の空胞化がみられたとの報告がある。ポサコナゾールの静注液と同様に SBECD を添加剤として含有する注射用ポリコナゾールを正常腎機能者及び中等度腎機能障害者に7日間反復静脈内投与した臨床試験では、腎機能障害者で SBECD の蓄積が認められ、SBECD のクリアランスは腎機能低下の影響を受けることが示唆された。</p> <p>静注液 (ポサコナゾール 300 mg) を投与した海外臨床試験 (P05520試験のコホート2及び3併合) において急性腎障害0.8% (2/237例) の報告がある。海外市販後においても、静注液及び錠剤ともに、重篤な急性腎障害及び腎不全が報告されている。</p> <p>急性腎障害及び腎不全は臨床的に重要な事象である。また、SBECD を含有する静注液を中等度以上の腎機能障害患者に投与する際には患者の腎機能を慎重に観察する必要がある。</p> <p>以上より重要な特定されたリスクとした。</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> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>急性腎障害、腎不全の発現はまれであると考えられることから、通常 of 医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</p>

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として、静注液の添付文書の「9.2.1 中等度以上（eGFR<50 mL/min/1.73 m²）の腎機能障害のある患者」、錠剤及び静注液の添付文書の「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、本リスクに関する注意を促す。

重要な潜在的リスク

痙攣、脳血管発作

重要な潜在的リスクとした理由：

錠剤及び静注液を投与した国内第Ⅲ相試験（P101試験）、経口懸濁液を投与した海外患者対象試験（C/I98-316、P01899、P01893及びP00041試験）、並びに錠剤及び静注液を投与した海外患者対象試験（P05615及びP05520試験）において、痙攣、脳血管発作に関連する副作用は報告されていない。しかしながら、海外市販後において、痙攣、脳血管発作に関連する重篤な副作用が報告されている。

非臨床試験（イヌ）において神経系のリン脂質症が投与開始3ヵ月後に観察され、12ヵ月間投与後に3ヵ月間休薬させた後でも変化が残存して認められた。また、非臨床試験（イヌ）において、DICに関連する所見、フィブリン体分解物の増加及び血小板数の中等度の減少が認められた。死亡例では、病理組織学的変化として、微小梗塞、血管炎、潰瘍、フィブリン出血性肺炎又は炎症、壊死性細気管支炎及び微小梗塞に続発した出血性壊死が観察された。

本薬と痙攣、脳血管発作の関連性は明確ではないが、発現した場合、重大な転帰に至る可能性がある。

以上より重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本事象の発現はまれであると考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、痙攣を添付文書の「11.2 その他の副作用」の項、脳血管発作を「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

本薬と痙攣、脳血管発作の関連性は明確ではないが、海外市販後において重篤な副作用が報告されているため、本薬の添付文書に記載する。

肺出血

重要な潜在的リスクとした理由：

錠剤及び静注液を投与した国内第Ⅲ相試験（P101試験）、経口懸濁液を投与した海外患者対象試験（C/I98-316、P01899、P01893及びP00041試験）、並びに錠剤及び静注液を投与した海外患者対象試験（P05615及びP05520試験）において、肺出血に関連する副作用は報告されていない。しかしながら、海外市販後において、肺出血に関連する重篤な副作用が報告されている。

また、非臨床試験（イヌ）において、DICに関連する所見、フィブリン体分解物の増加及び血小板数の中等度の減少が認められた。死亡例では、病理組織学的変化として、微小梗塞、血管炎、潰瘍、フィブリン出血性肺炎又は炎症、壊死性細気管支炎及び微少梗塞に続発した出血性壊死が観察された。

本薬と肺出血の関連性は明確ではないが、発現した場合、重大な転帰に至る可能性がある。

以上より重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本事象の発現はまれであると考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

なし

【選択理由】

本事象の発現リスクは明確となっていないことから、添付文書等での注意喚起は行わない。製造販売後の発現状況に応じて注意喚起の必要性を検討する。

高血圧

重要な潜在的リスクとした理由：

国内外臨床試験において、以下のとおり高血圧に関連する副作用が報告されている。

- 錠剤及び静注液を投与した国内第Ⅲ相試験（P101試験；深在性真菌症の治療を目的として実施）において、非重篤な副作用として、本薬群では高血圧[†]が13.0%（10/77例）に、対照群（ポリコナゾール群）では2.6%（1/38例）に認められた。
- 経口懸濁液を投与した海外患者対象試験（C/I98-316、P01899、P01893及びP00041試験；侵襲性真菌症の予防及び治療を目的として実施）の併合解析において、非重篤な副作用として高血圧[†]0.5%（5/1,033例）が認められた。
- 錠剤及び静注液を投与した海外患者対象試験（P05615及びP05520試験；侵襲性真菌症の予防を目的として実施）の併合解析において、非重篤な副作用として高血圧[†]0.8%（4/509例）が認められた。

[†]本項で示す高血圧に関連する副作用の発現割合は、海外で作成されている企業中核の医薬品リスク管理計画で定義された MedDRA 下層語（LLT）を、基本語（PT）で集計した。

海外市販後においても、高血圧に関連する重篤な副作用が報告されている。

また、非臨床試験（ラット、イヌ及びサル）において、収縮期血圧及び動脈圧の上昇が認められた。

高血圧は、無症候性であっても臓器障害をもたらす可能性がある。本薬と高血圧の関連性は明確ではないが、発現時に適切な処置が行われない場合、重大な転帰に至る可能性がある。

以上より重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本薬が投与される患者は、基礎疾患や併用薬等、高血圧の要因となり得る因子を有することが多いことから、高血圧が報告された場合に本薬との関連性を検討するには、本薬の投与に関する情報に加えて合併症や併用薬等の情報を集める必要性が高い。したがって、通常の医薬品安全性監視活動を通じて広く情報を収集したうえで、高血圧が報告された場合、患者の詳細情報を調査する。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 本薬と高血圧の関連性は明確ではないが、国内外臨床試験及び海外市販後において高血圧が報告されているため、本薬の添付文書に記載する。</p>
<p>光視症、視覚の明るさ、視覚障害</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>錠剤及び静注液を投与した国内第Ⅲ相試験（P101試験；深在性真菌症の治療を目的として実施）において、光視症、視覚の明るさ、視覚障害に関連する副作用[†]が対照群（ポリコナゾール群）で [10.5%（4/38例）] に認められたのに対し、本薬群では報告されなかった [0%（0/77例）]。また、経口懸濁液を投与した海外患者対象試験（C/I98-316、P01899、P01893及びP00041試験）並びに錠剤及び静注液を投与した海外患者対象試験（P05615及びP05520試験）においても、光視症、視覚の明るさ、視覚障害に関連する副作用は報告されていない。</p> <p>[†]本項で示す光視症、視覚の明るさ、視覚障害に関連する副作用の発現割合は、海外で作成されている企業中核の医薬品リスク管理計画で定義された MedDRA 下層語（LLT）を、基本語（PT）で集計した。</p> <p>一方で、海外市販後においては、光視症、視覚の明るさ、視覚障害に関連する重篤な副作用の報告はないものの、非重篤な副作用が報告されている。また、類薬であるポリコナゾールのリスクとして視覚的事象が特定されており、本薬でも発現する可能性が否定できない。</p> <p>本薬と光視症、視覚の明るさ、視覚障害の関連性は明確ではないが、発現した場合、患者の QOL が著しく低下する可能性がある。</p> <p>以上より重要な潜在的リスクとした。</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】 通常医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 本事象の発現はまれであると考えられることから、通常医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</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】 なし</p> <p>【選択理由】 本事象の発現リスクは明確となっていないことから、添付文書等での注意喚起は行わない。製造販売後の発現状況に応じて注意喚起の必要性を検討する。</p>
<p>皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）</p>
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>錠剤及び静注液を投与した国内第Ⅲ相試験（P101試験）、経口懸濁液を投与した海外患者対象試験（C/I98-316、P01899、P01893及びP00041試験）、並びに錠剤及び静注液を投与した海外患者対象試験（P05615及びP05520試験）において、皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）は報告されていない。しかしながら、海外で行われた非盲検の非介入試験及び限定アクセス試験において、2例にポサコナゾールとの関連が否定できない皮膚の過敏症反応が発現し、重篤な皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）として報告されている。報告された症例では他の薬剤等の交絡の影響も疑われ、本薬と皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）の関連性は明確ではなかった。しかしながら、皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）が発現した場合、重大な転帰に至る可能性がある。</p> <p>以上より重要な潜在的リスクとした。</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】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）の発現はまれであると考えられることから、通常 of 医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</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 of リスク最小化活動として、添付文書の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 本薬と皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）の関連性は明確ではないが、海外において重篤な副作用が報告されているため、本薬の添付文書に記載する。</p>

汎血球減少症、白血球減少症

重要な潜在的リスクとした理由：

経口懸濁液を投与した海外患者対象試験（C/I98-316、P01899、P01893及びP00041試験；侵襲性真菌症の予防及び治療を目的として実施）の併合解析において、重篤な副作用として汎血球減少症[†]が0.1%（1/1,033例）に認められた。

海外市販後においても、重篤な汎血球減少症、白血球減少症が報告されている。

報告された症例では原疾患、併用薬等の交絡の影響も疑われ、本薬と汎血球減少症、白血球減少症の関連性は明確ではなかった。しかしながら、汎血球減少症、白血球減少症が発現した場合、重大な転帰に至る可能性がある。

以上より重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本薬が投与される患者は、基礎疾患や併用薬等、汎血球減少症及び白血球減少症の要因となり得る因子を有することが多いことから、これらの事象が報告された場合に本薬との関連性を検討するには、本薬の投与に関する情報に加えて合併症や併用薬等の情報を集める必要性が特に高い。したがって、通常の医薬品安全性監視活動を通じて広く情報を収集したうえで、汎血球減少症、白血球減少症が報告された患者の合併症や併用薬等についても詳細に調査を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。白血球数のモニタリングは、血液悪性腫瘍の患者で通常行われている活動である。

【選択理由】

本薬と汎血球減少症及び白血球減少症の関連性は明確ではないが、海外において重篤な副作用が報告されているため、本薬の添付文書に記載する。

重要な不足情報

肝機能障害患者への投与

重要な不足情報とした理由：

非日本人軽度、中等度及び重度肝機能障害者を対象とした単回投与試験（P03742試験）において、ポサコナゾール経口懸濁液を単回経口投与した結果、中等度肝機能障害者の C_{max} は正常肝機能者より高く、重度肝機能障害者では低かった。肝機能障害者の曝露量（ AUC_{0-last} ）は、正常肝機能者と比べ高かった。正常肝機能者の T_{max} の中央値は約5時間であったが、軽度及び重度肝機能障害の T_{max} の中央値はそれぞれ6.5時間及び9時間に遅延した。非日本人軽度、中等度及び重度慢性肝機能障害者を対象とした単回投与試験（I97-195試験）においても、同様の傾向がみられた。

また、P03742試験の軽度及び重度肝機能障害者の消失半減期の算術平均は、それぞれ約39時間及び約43時間で、I97-195試験では、肝機能の低下に従い消失半減期は延長した。正常肝機能者と比較した際、特に重度肝機能障害者の消失半減期の延長は、AUCに臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

国内外の患者対象試験において、中等度又は重度の肝機能障害のある患者は組み入れ対象から除外されているが、製造販売後には、これらの患者への投与が想定される。

以上より重要な不足情報とした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本薬が肝機能障害患者に投与された場合の具体的な安全性検討事項は特定されていない。したがって、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集し、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

なし

【選択理由】

肝機能障害者での薬物動態データは限定的であるため、用量調整は推奨されず、現時点において添付文書等での注意喚起は行わない。製造販売後の医薬品安全性監視活動により収集される情報を評価したうえで、必要に応じて注意喚起の必要性を検討する。

妊婦への投与

重要な不足情報とした理由：

本薬は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合に妊娠中の女性患者に使用される可能性がある。しかしながら、国内外臨床試験において妊婦は組入れ対象から除外されており、海外市販後においても妊婦への投与経験はごく限られ、安全性情報が不足している。

非臨床試験（ラット及びウサギ）において器官形成期に投与した時に催奇形性等が認められている。

以上より重要な不足情報とした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本薬が妊婦に投与される可能性は非常に低いと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、避妊対策の必要性を含めて注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材を作成し配布する。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し、妊婦への本薬投与に関する情報を提供するとともに、妊娠可能な女性患者は妊娠を避けるよう注意喚起する。治療上の有益性と危険性は医療従事者による判断が重要であること及び原疾患への治療によって性腺毒性が異なりすべての患者に対して一律に避妊の注意喚起に関する資材を作成することは適切ではないと考えることから、追加のリスク最小化活動としての資材作成と配布は本薬の処方又は投薬を行う医療従事者のみを対象とする。

低体重かつ高年齢の患者への投与

重要な不足情報とした理由：

低体重及び高年齢は、ポサコナゾールの曝露量を増加させる主要な内因性要因である。国内外臨床試験において、年齢、体重及びポサコナゾールの曝露量は安全性プロファイル（投与中止に至った有害事象を含む）と明確に関連しなかったが、低体重かつ高年齢の患者における本薬の投与経験は限定的である。特に日本人患者については、国内第Ⅲ相試験（P101試験）において低体重患者への投与経験はコホート1のみに限られ、コホート2では体重45 kg未満の患者は組入れ対象から除外されたことにより、低体重かつ高年齢の日本人症例数は少なく、その安全性情報が不足している。

以上より重要な不足情報とした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 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、特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

日常の診療下において、低体重かつ高年齢の患者に投与した場合の安全性を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

なし

【選択理由】

本薬が低体重かつ高年齢の患者に投与された場合の具体的な安全性検討事項は特定されていないため、現時点において添付文書等での注意喚起は行わない。製造販売後の医薬品安全性監視活動により収集される情報を評価したうえで、必要に応じて注意喚起の必要性を検討する。

1.2 有効性に関する検討事項

希少真菌感染症に対する有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>錠剤及び静注液を投与した国内第Ⅲ相試験（P101試験；深在性真菌症の治療を目的として実施）において、ムーコル症及びフサリウム症患者を組入れ対象としたが、組入れはムーコル症患者3例に留まり、フサリウム症患者の組入れはなかった。ムーコル症の総合効果は3例とも有効であったものの、希少真菌感染症に対する日本人データとしては限定的である。希少真菌感染症に対する有効性評価は主に海外臨床試験データに基づき行われているため、日本人患者での有効性データを蓄積することは重要と考えられる。</p> <p>以上より有効性に関する検討事項とした。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>ノクサフィル®錠100 mg 及びノクサフィル®点滴静注300 mg 特定使用成績調査：希少真菌感染症患者における有効性の確認</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：</p> <p>日常の診療下において、ノクサフィル®錠100 mg 及びノクサフィル®点滴静注300 mg を使用した希少真菌感染症患者における有効性について検討する。</p>
薬剤耐性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 国内外で、ポサコナゾールを含むアゾール系抗真菌薬に耐性を示す <i>Aspergillus fumigatus</i> (<i>A. fumigatus</i>) 及び <i>Candida albicans</i> が分離されている。また、アゾール系抗真菌薬の間では交叉耐性の報告もある。 <i>In vitro</i> で、ポサコナゾールとの継代培養により、<i>A. fumigatus</i> で耐性発現が認められた。まれに、ポサコナゾールを投与した一部の患者より、ポサコナゾールに対する感受性が低下した株が分離されている。 <p>以上より有効性に関する検討事項とした。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>ノクサフィル®錠100 mg 及びノクサフィル®点滴静注300 mg 特定使用成績調査：国内臨床分離株の薬剤感受性の確認</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：</p> <p>ノクサフィル®錠100 mg 及びノクサフィル®点滴静注300 mg の適応症に関連する菌種（国内臨床分離株）の耐性化状況を、最小発育阻止濃度（MIC）の測定により確認する。</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： 自発報告、文献・学会情報、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	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査（ノクサフィル [®] 錠100 mg）	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
市販直後調査（ノクサフィル [®] 点滴静注300 mg）	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
特定使用成績調査：低体重かつ高年齢の患者における安全性の確認	
	<p>【安全性検討事項】 低体重かつ高年齢の患者への投与</p> <p>【目的】 日常の診療下において、ノクサフィル[®]錠100 mg 及びノクサフィル[®]点滴静注300 mg を使用した患者のうち、低体重かつ高年齢の患者における安全性について検討する。併せて、低体重の患者、高齢者の患者それぞれにおける安全性についても検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 調査期間（検討中）：20XX年XX月－20XX年XX月（5年） ● 登録期間（検討中）：20XX年XX月－20XX年XX月（4年） ● 調査予定症例数：登録症例として1,000例 ● 実施方法：連続登録方式により実施する。 <p>【節目となる予定時期及びその根拠】 安全性定期報告時。安全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計画の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、本調査により得られた結果に基づき、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。</p>

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

ノクサフィル®錠100 mg 及びノクサフィル®点滴静注300 mg 特定使用成績調査：希少真菌感染症患者における有効性の確認	
	<p>【有効性に関する検討事項】 希少真菌感染症に対する有効性</p> <p>【目的】 日常の診療下において、ノクサフィル®錠100 mg 及びノクサフィル®点滴静注300 mg を使用した希少真菌感染症患者における有効性について検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none">● 調査期間（検討中）：20XX年XX月～20XX年XX月（6年）● 登録期間（検討中）：20XX年XX月～20XX年XX月（5.5年）● 調査目標症例数：20例● 実施方法：中央登録方式により実施する。 <p>【実施計画の根拠】 本剤の効能・効果の対象である希少真菌感染症は、症例数は非常に限られることが予測される。そのため、プロスペクティブにのみ症例登録を実施することには限界があるため、文献検索や自発報告等からレトロスペクティブに収集する症例を合わせて20例を目標症例数とする。</p> <p>【節目となる予定の時期】 安全性定期報告時</p> <p>【当該有効性に関する調査・試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p>

ノクサフィル®錠100 mg 及びノクサフィル®点滴静注300 mg 特定使用成績調査：国内臨床分離株の薬剤感受性の確認

【有効性に関する検討事項】

薬剤耐性

【目的】

ノクサフィル®錠100 mg 及びノクサフィル®点滴静注300 mg（本剤）における適応症に関連する菌種（国内臨床分離株）の耐性化状況を、最小発育阻止濃度（MIC）の測定により確認する。

【実施計画】

- 実施期間：
 - 1回目 20XX年XX月～20XX年XX月（2年）
 - 2回目 20XX年XX月～20XX年XX月（2年）
 - 3回目 20XX年XX月～20XX年XX月（2年）※1回の期間中、*Candida* 属、*Aspergillus* 属の収集は1年、希少真菌の収集は2年とする。
- 調査を予定する菌種及び目標とする収集株数（案）
 - *Candida* 属（主に、*C. albicans*、*C. parapsilosis* 及び *C. glabrata*）：100株/年
 - *Aspergillus* 属（主に、*A. fumigatus*、*A. flavus* 及び *A. niger*）：100株/年
 - 希少真菌種（適応症のフサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因となる *Fusarium* 属、*Mucor* 属、*Fonsecaea* 属など）：各10株/2年
- 実施方法：

対象となる菌種は、調査開始時より対象期間中に全国の医療機関から分離され、ベンダーにより収集された本剤適応菌種（臨床分離株）とする。菌株は、個々の患者より、調査を行う年次において最初に収集されたものとする。

【実施計画の根拠】

国内外で、ポサコナゾールに対して耐性を示す臨床分離株が報告されていることから、本剤適応菌種（国内臨床分離株）の本剤に対する耐性化状況を経時的に確認する。調査を予定する菌種及び目標とする収集株数は、菌種の臨床的重要性及びベンダーでの臨床分離株の入手可能性を考慮して設定した。

【節目となる予定の時期】

各回の測定結果入手後の安全性定期報告時、最終の結果報告書入手後の安全性定期報告時

【当該有効性に関する調査・試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

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： 添付文書及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	
市販直後調査による情報提供（ノクサフィル [®] 錠100 mg）	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
市販直後調査による情報提供（ノクサフィル [®] 点滴静注300 mg）	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
医療従事者向け資材（妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び妊娠する可能性のある女性への投与に関する適正使用のお願い）の作成と提供	
	【安全性検討事項】 妊婦への投与 【目的】 ノクサフィル [®] 錠100 mg 及びノクサフィル [®] 点滴静注300 mg の処方又は投薬を行う医療従事者に対して、妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び妊娠可能な女性への本剤投与に際し考慮すべき安全性に関する情報を提供し、適正使用を推進する 【具体的な方法】 医療従事者向け資材を作成し提供する。 企業ホームページに掲載する 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる処置】 安全性定期報告時に妊婦への投与状況を確認する。確認の結果として、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断された場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。 【報告の予定時期】 安全性定期報告時

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				
自発報告、文献・学会情報、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				
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（ノクサフィル [®] 錠100 mg）	該当なし	販売開始から6ヵ月後	実施中	調査終了から2ヵ月以内
市販直後調査（ノクサフィル [®] 点滴静注300 mg）	該当なし	販売開始から6ヵ月後	実施中	調査終了から2ヵ月以内
ノクサフィル [®] 錠100 mg 及びノクサフィル [®] 点滴静注300 mg 特定使用成績調査：低体重かつ高年齢の患者における安全性の確認	登録症例として1,000例	安全性定期報告時	販売開始後に実施予定	調査終了後の安全性定期報告時

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
ノクサフィル [®] 錠100 mg 及びノクサフィル [®] 点滴静注300 mg 特定使用成績調査：希少真菌感染症患者における有効性の確認	20例	安全性定期報告時	販売開始後に実施予定	調査終了後の安全性定期報告時
ノクサフィル [®] 錠100 mg 及びノクサフィル [®] 点滴静注300 mg 特定使用成績調査：国内臨床分離株の薬剤感受性の確認	調査を予定する菌種及び目標とする収集株数は、「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」を参照	各回の測定結果入手後の安全性定期報告時、最終の結果報告書入手後の安全性定期報告時	販売開始後に実施予定	最終の結果報告書入手後の安全性定期報告時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及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		
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
市販直後調査による情報提供 (ノクサフィル [®] 錠100 mg)	販売開始から6ヵ月後	実施中
市販直後調査による情報提供 (ノクサフィル [®] 点滴静注300 mg)	販売開始から6ヵ月後	<u>実施中</u>
医療従事者向け資材 (妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び妊娠する可能性のある女性への投与に関する適正使用のお願い) の作成と提供	安全性定期報告時	<u>実施中</u>