

再審査報告書

平成 27 年 11 月 12 日
 医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ブイフェンド錠 50mg ② 同錠 200mg ③ 同 200mg 静注用
有 効 成 分 名	ポリコナゾール
申 請 者 名	ファイザー株式会社
承認の効能効果	①② 下記の重症又は難治性真菌感染症 ・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 ③ 下記の重症又は難治性真菌感染症 ・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、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
承認の用法・用量	①② 通常、成人（体重 40kg 以上）にはポリコナゾールとして初日に 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 回食間投与する。なお、症状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 400mg 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。 また、体重 40kg 未満の患者には、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 回食間投与する。なお、症状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。 ③ 通常、成人にはポリコナゾールとして初日は 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 3mg/kg 又は 1 回 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。

承認年月日	①②③ 平成 17 年 4 月 11 日
再審査期間	①②③ 8 年
備考	①②③ 「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」(平成 19 年 4 月 1 日 薬食発第 0401001 号)に基づき再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。 <ul style="list-style-type: none"> ・平成 26 年 9 月 26 日 (小児に対する用法・用量の追加、ブイフェンドロイシロップ 2800mg の剤型追加) ・平成 27 年 8 月 24 日 (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・効果の追加)

1. 製造販売後調査全般について

ブイフェンド錠 50mg、同 200mg 及び同 200mg 静注用 (以下、「本剤」) の使用実態下での副作用の発現状況の把握、添付文書の使用上の注意から予測できない (以下、「未知」) 副作用の発現状況の把握、安全性及び有効性に影響を与える要因の把握、並びに特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の必要性の検討を目的として、使用成績調査が、平成 17 年 12 月 1 日から平成 21 年 11 月 30 日までの期間に連続調査方式にて実施され、国内 114 施設から 1,002 例が収集された。

また、特定使用成績調査は、2 調査実施された。1 つ目の調査 (以下、「スケドスポリウム症に関する調査」) は、承認時まで実施された国内臨床試験で収集されなかったスケドスポリウム症に対する本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、平成 17 年 7 月 1 日から平成 23 年 3 月 31 日までの期間にレトロスペクティブ方式にて実施され、国内 11 施設から 13 例が収集された。2 つ目の調査 (以下、「適応真菌の薬剤感受性調査」) は、本剤発売後における、各適応真菌の臨床分離株のポリコナゾール (以下、「本薬」) に対する薬剤感受性を測定し、その経年的変化を検討することを目的として、平成 17 年 9 月から平成 18 年 8 月まで、平成 19 年 9 月から平成 20 年 8 月まで、及び平成 21 年 9 月から平成 22 年 8 月までの計 3 期間に実施された。

また、以下の承認条件に基づき、使用成績調査及び特定使用成績調査 (スケドスポリウム症に関する調査) で血漿中本薬濃度が測定されている症例に関しては、血漿中本薬濃度と本剤の安全性及び有効性の関係について検討が行われた。なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

[承認条件]

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。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性解析対象症例は、収集された 1,002 例から 57 例 (契約期間外に登録、契約期間中に観察期間が含まれなかった等 20 例、連続調査の連続性が確認できない 4 例、再調査不能 31 例、調査前本剤投与経験あり 2 例) を除く、945 例とされた。発現した副作用は 219 例 297 件であり、副作用発現症例の安全性解析対象症例全体に占める割合 (以下、「副作用発現割合」) は 23.2% (219/945 例) であった。発現した器官別大分類別の主な副作用及びその発現割合は、「肝胆道系障害」9.8% (93 例)、「臨床検査」4.7% (44 例)、「眼障害」3.6% (34 例) であり、主な副作用の内訳は、肝機能異常 61 件、肝障害 29 件、羞明

及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「γ-GTP」）増加各 15 件、幻覚及び血中アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）増加各 11 件、視力障害 9 件、発疹及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加各 7 件、霧視及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加各 6 件であった。重篤な副作用は 24 例 29 件認められた（「6. 副作用及び感染症」の項参照）。

安全性解析対象除外症例において発現した副作用は 15 例 23 件であり、その内訳は γ-GTP 増加及び ALP 増加各 3 件、肝機能異常及び AST 増加各 2 件、食欲減退、悪心、肝酵素異常、発疹、味覚異常、視野欠損、後天性色盲、血中乳酸脱水素酵素増加、中耳炎、肝障害、肝不全、ALT 増加及び肝酵素上昇各 1 件であった。これらのうち、肝不全及び肝機能異常の 2 例 2 件が重篤な副作用であり、転帰は、肝不全が死亡、肝機能異常が本剤投与中止後、回復であった。肝不全死亡例については、MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）性化膿性脊椎炎、クリプトコッカス脳髄膜炎及び結核性髄膜炎を合併しており、本剤と死因との因果関係は特定できないと調査担当医師及び申請者により判断されている。

また、安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、表 1 のとおり、部分集団解析が行われた。その結果、年齢別（10 歳ごと）、性別、診断名別（疑診例を含む）、感染症の重症度別、既往歴の有無別、投与経路別、投与期間別、投与日数別、1 日最多投与回数及び総投与量別における副作用発現割合に異なる傾向が認められた。

表 1 要因別の副作用発現割合

背景因子	症例数	副作用発現症例数	副作用発現割合 (%)	
年齢	15 歳未満	6	1	16.7
	15 歳以上	939	218	23.2
	65 歳未満	500	109	21.8
	65 歳以上	445	110	24.7
	30 歳未満	66	9	13.6
	30 歳以上 40 歳未満	49	7	14.3
	40 歳以上 50 歳未満	86	16	18.6
	50 歳以上 60 歳未満	190	47	24.7
	60 歳以上 70 歳未満	232	62	26.7
70 歳以上 80 歳未満	238	59	24.8	
80 歳以上	84	19	22.6	
性別	男性	610	155	25.4
	女性	335	64	19.1
妊娠	無	335	64	19.1
	有	0	0	—
	不明	0	0	—
体重	40kg 未満	97	26	26.8
	40kg 以上 50kg 未満	251	59	23.5
	50kg 以上 60kg 未満	316	78	24.7
	60kg 以上 70kg 未満	170	35	20.6
	70kg 以上 80kg 未満	52	10	19.2
	80kg 以上	12	3	25.0
	不明	47	8	17.0
診断名	侵襲性アスペルギルス症	276	64	23.2
	肺アスペルギローマ	77	30	39.0
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	108	48	44.4
	カンジダ血症	126	11	8.7
	食道カンジダ症	7	0	0
	カンジダ腹膜炎	4	0	0
	気管支・肺カンジダ症	42	11	26.2
	クリプトコッカス髄膜炎	3	1	33.3
	肺クリプトコッカス症	13	5	38.5
	フサリウム症	1	0	0

背景因子		症例数	副作用発現症例数	副作用発現割合 (%)
	スケドスポリウム症	0	0	—
	その他の深在性真菌症	58	7	12.1
	深在性真菌症 (複合感染)	27	11	40.7
	その他	203	31	15.3
診断名 (確定診断)	侵襲性アスペルギルス症	18	4	22.2
	肺アスペルギローマ	20	8	40.0
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	41	18	43.9
	カンジダ血症	25	4	16.0
	食道カンジダ症	0	0	—
	カンジダ腹膜炎	1	0	0
	気管支・肺カンジダ症	21	6	28.6
	クリプトコックス髄膜炎	2	0	0
	肺クリプトコックス症	6	3	50.0
	フサリウム症	1	0	0
	スケドスポリウム症	0	0	—
	その他の深在性真菌症	5	0	0
	深在性真菌症 (複合感染)	14	6	42.9
感染症の重症度	軽症	229	60	26.2
	中等度	411	114	27.7
	重症	305	45	14.8
既往歴	無	672	141	21.0
	有	271	77	28.4
	不明	2	1	50.0
合併症	無	41	6	14.6
	有	902	212	23.5
	不明	2	1	50.0
肝機能障害	無	614	141	23.0
	有	327	78	23.9
	不明	4	0	0
肝機能障害重症度	軽症	248	63	25.4
	中等度	70	14	20.0
	重症	9	1	11.1
腎機能障害	無	785	181	23.1
	有	158	38	24.1
	不明	2	0	0
腎機能障害重症度	軽症	104	26	25.0
	中等度	39	11	28.2
	重症	15	1	6.7
前治療の抗真菌薬	無	345	87	25.2
	有	599	132	22.0
	不明	1	0	0
投与経路	静注	401	62	15.5
	経口	364	99	27.2
	静注⇔経口	180	58	32.2
	その他	0	0	—
併用薬	無	49	10	20.4
	有	896	209	23.3
	不明	0	0	—
非薬物療法	無	791	187	23.6
	有	154	32	20.8
	不明	0	0	—
平均初期 1 回投与量 (/Body)	150mg 以下	97	19	19.6
	150mg 超 200mg 以下	192	44	22.9
	200mg 超 250mg 以下	90	19	21.1
	250mg 超 300mg 以下	307	82	26.7
	300mg 超 350mg 以下	129	33	25.6
	350mg 超 400mg 以下	80	15	18.8
	400mg 超	37	5	13.5
	不明	13	2	15.4

背景因子		症例数	副作用発現症例数	副作用発現割合 (%)
平均初期 1 回投与量 (/kg)	3mg/kg 以下	97	19	19.6
	3mg/kg 超 4mg/kg 以下	159	35	22.0
	4mg/kg 超 5mg/kg 以下	152	33	21.7
	5mg/kg 超 6mg/kg 以下	381	90	23.6
	6mg/kg 超 7mg/kg 以下	76	22	28.9
	7mg/kg 超 8mg/kg 以下	32	10	31.3
	8mg/kg 超	14	4	28.6
	不明	34	6	17.6
平均維持 1 回投与量 (/Body)	100mg 以下	74	18	24.3
	100mg 超 150mg 以下	152	38	25.0
	150mg 超 200mg 以下	447	96	21.5
	200mg 超 250mg 以下	170	34	20.0
	250mg 超 300mg 以下	52	12	23.1
	300mg 超	14	2	14.3
	不明	36	19	52.8
	平均維持 1 回投与量 (/kg)	2mg/kg 以下	33	5
2mg/kg 超 3mg/kg 以下		250	55	22.0
3mg/kg 超 4mg/kg 以下		447	98	21.9
4mg/kg 超 5mg/kg 以下		111	23	20.7
5mg/kg 超 6mg/kg 以下		26	11	42.3
6mg/kg 超		18	3	16.7
不明		60	24	40.0
投与期間		1 週間未満	207	102
	1 週間以上 2 週間未満	226	60	26.5
	2 週間以上 4 週間未満	188	37	19.7
	4 週間以上 8 週間未満	131	11	8.4
	8 週間以上 12 週間未満	44	5	11.4
	12 週間以上 16 週間以下	142	3	2.1
	16 週間超	7	1	14.3
	不明	0	0	—
投与日数	28 日以下	637	200	31.4
	29 日以上	308	19	6.2
1 日最多投与回数	1 回	41	8	19.5
	2 回	896	206	23.0
	その他	8	5	62.5
総投与量 (/Body)	2,000mg 以下	156	84	53.8
	2,000mg 超 5,000mg 以下	264	73	27.7
	5,000mg 超 10,000mg 以下	197	42	21.3
	10,000mg 超 20,000mg 以下	136	13	9.6
	20,000mg 超 30,000mg 以下	63	4	6.3
	30,000mg 超	118	2	1.7
	不明	11	1	9.1

申請者は、使用成績調査における本剤の安全性について、以下のとおり説明している。

使用成績調査における副作用発現割合は、投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本剤の承認時までに実施された国内第Ⅲ相試験¹⁾における副作用発現割合 80.0% (80/100 例) を上回ることはなく、認められた副作用についても、承認時²⁾と同様の傾向を示していた。

安全性に影響を及ぼす背景因子の検討結果として、副作用発現割合に異なる傾向を認めた、投与期間、投与日数及び総投与量については、副作用発現による投与中止例について、その大半で副作用が 2 週間未満と短期間に発現していることが影響し、投与日数の少ない症例及び総投与量が少ない症例で副作用

¹⁾ 国内第Ⅲ相試験(A1501001 試験): 本薬の深在性真菌症に対する有効性及び安全性の検討を目的とした多施設共同非盲検非対象試験。計画書に定めた診断基準により深在性真菌症と診断もしくは強く疑われる患者を対象とし、投与期間は 3 日～12 週間とされた。

²⁾ A1501001 試験で認められた器官別大分類別副作用は、眼障害 56.0%、胃腸障害 22.0%、臨床検査 21.0%、神経系障害 19.0%、肝胆道系障害 15.0%等であった。

発現割合が高くなった可能性もあると考える。なお、投与開始から2週間未満に認められた主な副作用は、肝機能異常21件、幻覚8件、肝障害7件、視力障害4件、浮動性めまい及び発疹各3件、投与開始から2週間以上で認められた主な副作用は、肝機能異常及び肝障害6件、 γ -GTP増加2件であった。投与開始から2週間未満に認められた主な副作用については、既に添付文書の使用上の注意において注意喚起しており、重篤性及び転帰に関しても特段対応が必要と考えられる事象は認められなかった。また、副作用発現による本剤投与中止例については、低体重の症例において2週間未満での副作用発現割合が高い傾向にあり、体重40kg未満の97例のうち65例が高齢者であった。なお、高齢者への投与については、使用上の注意の「高齢者」の項において用量に留意して慎重に投与する旨を注意喚起している。

さらに、安全性に対し相対的に大きな影響を及ぼす因子を特定するために、交絡因子を調整し、副作用発現割合に異なる傾向を認めた因子〔年齢、性別、診断名（疑診例を含む）、感染症の重症度及び投与経路〕の他に、既往歴、合併症及び併用薬剤のうち³⁾、肺結核の既往の有無、不整脈用剤併用の有無、気管支拡張剤併用の有無、糖尿病用剤併用の有無及び間質性肺疾患合併の有無も因子として加え、ロジスティック回帰モデルを用いて解析を行なった。その結果、安全性に影響を与えられとされる因子は、診断名、不整脈用剤の併用の有無、間質性肺疾患の合併の有無であった。

診断名については、アスペルギルス症関連疾患である侵襲性アスペルギルス症の副作用発現割合23.2% (64/276例)、肺アスペルギローマの副作用発現割合39.0% (30/77例)及び慢性壊死性肺アスペルギルス症の副作用発現割合44.4% (48/108例)が、カンジダ症の副作用発現割合8.7% (11/126例)に比べて高かった。アスペルギルス症はカンジダ症と比べて重症化することが多いことも影響していた可能性もあると考えたが、明確な要因は特定できなかった。

不整脈用剤の併用有無別の副作用発現割合は、「併用有」群の50.0% (12/24例)が、「併用無」群の22.5% (207/921例)に比べて高かった。これについては、例数の偏りの影響や、不整脈用剤を併用する患者は全身状態が悪化している可能性も考えられた。また、不整脈用剤の併用有無別で発現している副作用を比較したところ、不整脈用剤有の症例に発現した副作用は、肝機能異常、肝酵素上昇、腎障害、羞明等であり、これらの事象は併用無群においても発現しており、他に早急な対応が必要と考えられる重篤な副作用もないことから、不整脈用剤の併用が安全性に影響する因子とは判断できないと考える。

間質性肺疾患の合併の有無別の副作用発現割合は、「合併有」群の52.8% (19/36例)が、「合併無」群の22.0% (200/909例)に比べて高くなった。これについても、不整脈用剤併用の結果と同様に、例数の偏りの影響や、間質性肺疾患を合併している患者では全身状態が悪化している可能性も考えられた。また、間質性肺疾患の合併有無別で発現している副作用を比較したところ、合併有の症例で発現した副作用は、視力障害、肝障害、肝機能障害等であり、これらは合併症無の症例でも発現しており、他に早急な対応が必要と考えられる重篤な副作用もないことから、間質性肺疾患の合併が安全性に影響する因子とは判断できないと考える。

以上に基づき、本剤の安全性について、特段の問題はないと考える。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、使用成績調査に基づく本剤の安全性について、現時点で特段の問題は認められていないと考える。

³⁾ 既往歴、合併症ごとの副作用発現割合を算出し、その発現割合が高かった疾患名の既往歴(肺結核)、合併症(間質性肺炎)が選択された。併用薬剤についても同様な方法で選択された。

2-2 有効性

有効性解析対象症例は、収集された 1,002 例から計 445 例（契約違反 20 例、連続調査違反 4 例、再調査不能 31 例、調査前投与経験あり 2 例、適応外⁴⁾ 使用 270 例、判定不能 118 例）を除く、557 例とされた。本剤の有効性は、臨床症状、画像診断・内視鏡検査、真菌学的検査、血清学的検査等から 2 段階 3 区分（有効、無効、判定不能）で担当医師により評価され、「有効」と評価された症例が「有効例」とされた。

有効率（有効例数/有効性解析対象症例数）は、72.5%（404/557 例）であり、最終診断にて診断名が確定された症例における有効率は 70.6%（89/126 例）であった。最終確定診断名別の有効率は、侵襲性アスペルギルス症 70.6%（12/17 例）、肺アスペルギローマ 87.5%（14/16 例）、慢性壊死性肺アスペルギルス症 63.9%（23/36 例）、カンジダ血症 65.2%（15/23 例）、カンジダ腹膜炎 0%（0/1 例）、気管支・肺カンジダ症 66.7%（12/18 例）、クリプトコックス髄膜炎 50.0%（1/2 例）、肺クリプトコックス症 100%（4/4 例）、フサリウム症 100%（1/1 例）であり、深在性真菌症（複合感染）の症例での有効率は、87.5%（7/8 例）であった。

また、真菌学的効果については、直接鏡検、組織病理学的検査、血液培養、培地培養等の真菌学的検査結果より、5 段階 6 区分（消失、推定消失、減少、不変、増加、判定不能⁵⁾）で担当医師により評価され、消失症例数と推定消失症例数の合計の、判定不能例を除いた真菌学的効果判定症例数に占める割合が菌消失率とされた。真菌学的効果判定がされた 88 例のうち菌消失率は、68.2%（60/88 例）であり、最終診断にて診断名が確定された 79 例での菌消失率は 68.4%（54/79 例）であった。診断名別の菌消失率は、侵襲性アスペルギルス症 66.7%（4/6 例）、肺アスペルギローマ 77.8%（7/9 例）、慢性壊死性肺アスペルギルス症 57.1%（12/21 例）、カンジダ血症 75.0%（15/20 例）、気管支・肺カンジダ症 76.9%（10/13 例）、クリプトコックス髄膜炎 0%（0/1 例）、肺クリプトコックス症 100%（1/1 例）、フサリウム症 100%（1/1 例）、深在性真菌症（複合感染）57.1%（4/7 例）であった。

申請者は、使用成績調査における本剤の有効性について、以下のとおり説明している。

使用成績調査における有効率は 72.5%（404/557 例）であり、承認時とは患者背景や有効性の判定方法⁶⁾ が異なり、直接比較は困難であるが、国内第Ⅲ相試験における有効率 76.7%（46/60 例）と大きな違いは認められなかった。本剤の有効性について特記すべき事項はないと考える。

以上に基づき、本剤の有効性について、特段の問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、使用成績調査に基づく本剤の有効性について、現時点で有効性を否定する情報は認められていないと考える。

⁴⁾最終診断において深在性真菌症の確定又は深在性真菌症の疑いと診断された症例のうち、本剤の適応症である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、フサリウム症及びスケドスポリウム症以外の症例並びに最終診断において、深在性真菌症の確定診断又は深在性真菌症の疑いに至らなかった症例[発熱性好中球減少症、予防投与が各 52 例、細菌性感染（疑い含む）25 例、真菌症疑い 17 例、悪性腫瘍（癌・悪性リンパ腫等）15 例等]

⁵⁾消失：投与前の病巣から検出した原因菌が陰性化したもの、推定消失：病巣が改善し検体の採取が不能となったもの、減少：原因菌量が減少したもの、不変：原因菌量に変化が見られないもの、増加：原因菌量の増加もしくは投与開始後に原因菌が陽性化したもの（菌交代の場合を含む）、判定不能：経過観察が不十分であったもの、又は真菌学的検査が「実施せず」のもの

⁶⁾治験責任医師から独立したデータレビュー委員会によって判定された総合効果が主要評価項目とされ、有効、無効、判定不能の 2 段階 3 区分で評価された。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者については、使用成績調査において収集された症例から抽出され、それぞれの症例における安全性及び有効性について検討が行われた。なお、妊産婦症例は収集されなかった。

申請者は、検討結果について、以下のとおり説明している。

小児 (15 歳未満) :安全性解析対象症例として 6 例収集され、副作用は 1 例 1 件認められた。内訳は、高ビリルビン血症 (非重篤) であった。

有効性解析対象症例として 1 例収集されたが、カンジダ血症として最終診断され、その重症度は中等度であり、粘膜障害 (腸管)、薬剤性腎障害及び悪性リンパ腫を合併していた。有効性は無効と判定された。

高齢者 (65 歳以上) :安全性解析対象症例として 445 例収集され、副作用は 110 例 152 件認められた。副作用発現割合は 24.7% (110/445 例) であり、非高齢者 (64 歳以下) の副作用発現割合は 21.8% (109/500 例) であった。高齢者において認められた主な副作用の内訳は肝機能異常 35 件、肝障害 12 件、 γ -GTP 増加 8 件、幻覚 7 件、羞明 5 件、視力障害、腎機能障害及び AST 増加各 4 件、食欲減退、浮動性めまい、発疹及び ALT 増加各 3 件であった。重篤な副作用は 17 例 22 件認められ、その主な内訳は、肝機能異常 3 件、腎不全、肝障害及び血小板減少症各 2 件であり、高齢者に特徴的と考えられる副作用はなかった。副作用発現のため、早期に本剤投与中止した症例に高齢者が多かった。高齢者においては、低体重の患者が多く、代謝能が低下しており、これらの影響により副作用が発現しやすい状態であった可能性も考えられたが、明確な理由は特定できなかった。

有効性解析対象症例として 295 例収集され、有効率は 69.5% (205/295 例) であり、非高齢者 (64 歳以下) の有効率は 76.0% (199/262 例) であった。

腎機能障害を有する患者 :安全性解析対象症例として 158 例収集され、副作用は 38 例 44 件認められた。副作用発現割合は 24.1% (38/158 例) であり、腎機能障害を有さない症例での副作用発現割合は 23.1% (181/785 例) であった。腎機能障害を有する症例で認められた主な副作用の内訳は、肝機能異常 10 件、肝障害 5 件、肝酵素上昇及び血中クレアチニン増加各 2 件であり、腎機能障害を有さない症例でも認められる副作用であった。重篤な副作用は 5 例 6 件認められ、その内訳は、黄疸、肝機能異常、肝障害、急性腎不全、腎不全及び肝酵素上昇各 1 件であった。

有効性解析対象症例として 78 例収集され、有効率は 60.3% (47/78 例) であり、腎機能障害を有さない症例での有効率 74.6% (356/477 例) と比較して低かった。有効性に影響する因子の検討としてロジスティック回帰モデルを用いて交絡因子を調整した解析を行ったが、腎機能障害有は本剤の有効性に影響する因子として特定されなかった。

肝機能障害を有する患者 :安全性解析対象症例として 327 例収集され、副作用は 78 例 92 件認められた。副作用発現割合は 23.9% (78/327 例) であり、肝機能障害を有さない症例の副作用発現割合は 23.0% (141/614 例) であった。肝機能障害を有する症例において認められた主な副作用の内訳は、肝機能異常

23 件、肝障害 12 件、視力障害及び羞明各 5 件、 γ -GTP 増加及び幻覚各 4 件、高カリウム血症及び色視症各 3 件であり、肝機能障害を有さない症例の副作用発現状況と大きな違いは認められなかった。重篤な副作用は 5 例 6 件認められ、その内訳は、浮動性めまい、間質性肺疾患、黄疸、肝機能異常、急性腎不全及び腎不全各 1 件であった。

有効性解析対象症例として 183 例収集され、有効率は 67.8% (124/183 例) であり、肝機能障害を有さない症例での有効率は 74.9% (277/370 例) であった。

承認用法・用量の上限を超えて投与された患者:承認用法・用量の上限を超えて本剤が投与された症例は、安全性解析対象症例として 261 例収集され、副作用は 67 例 88 件認められた。副作用発現割合は 25.7% (67/261 例) であった。承認用法・用量投与症例における副作用発現割合は 22.2% (152/684 例) であった。承認用法・用量の上限を超えて投与された症例において認められた主な副作用の内訳は、肝機能異常 21 件、肝障害 8 件、 γ -GTP 増加 6 件、幻覚、肝機能検査異常及び肝酵素上昇各 3 件であり、承認用法・用量が投与された症例においても認められる副作用であった。重篤な副作用は 6 例 6 件認められ、その内訳は、血小板減少症、抗利尿ホルモン不適合分泌、肝機能異常、肝障害、肝酵素上昇及び ALP 増加各 1 件であった。

12 週間を超えて投与された患者:12 週間⁷⁾を超えて本剤が投与された症例は、安全性解析対象症例として 192 例収集され、副作用は 49 例 73 件認められた。副作用発現割合は 25.5% (49/192 例) であった。12 週間以下の投与症例における副作用発現割合は 22.6% (170/753 例) であった。12 週間を超えた投与時に初めて発現した副作用は光線過敏症反応、肝機能異常、末梢性ニューロパチー及び腎障害各 1 件でありいずれも非重篤であった。

以上に基づき、特別な背景を有する患者について、臨床上問題となる特徴的な所見は認められておらず、特段の問題はないと考える。なお、各患者層において発現している主な副作用は肝障害関連が多いが、肝障害関連については、添付文書の「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」の項等で注意喚起している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、使用成績調査に基づく特別な背景を有する患者の安全性及び有効性について、現時点で特段の問題は認められていないと考える。

3. 特定使用成績調査 (スケドスポリウム症に関する調査) の概要

3-1 安全性

安全性解析対象症例は、収集された 13 例から再調査不能例 1 例及び 2 回にわたり投与された症例 1 例を除く、11 例とされた。副作用は 6 例 17 件認められ、副作用発現割合は 54.5% (6/11 例) であった。その内訳は、肝機能異常及び肝障害各 2 件、真菌血症、幻覚、幻視、失見当識、意識レベルの低下、脳梗塞、浮動性めまい、視力障害、悪心、嘔吐、 γ -GTP 増加、肝酵素上昇及び ALP 増加各 1 件であった。重篤な副作用は 2 例 9 件認められ、その内訳は、1 例に肝機能異常 1 件、1 例に真菌血症、幻覚、幻視、

⁷⁾ 国内第Ⅲ相試験 (A1501001 試験) において、投与期間は 12 週間までと設定されていた。

失見当識、意識レベルの低下、脳梗塞、浮動性めまい及び視力障害各1件であった。転帰は、肝機能異常が本剤投中止により回復、幻覚、幻視が未回復以外は不明であった。

未知の副作用は、1例6件認められ、その内訳は、真菌血症、幻覚、幻視、失見当識、脳梗塞及び浮動性めまい各1件であった。安全性解析対象除外症例において発現した副作用は、1例2件認められ、その内訳は、血小板数減少及び肝機能異常であり、血小板数減少は重篤、転帰は未回復であった。肝機能異常は非重篤であった。

特別な背景を有する患者について、高齢者は8例、腎機能障害を有する症例は5例、肝機能障害を有する症例は2例収集され、認められた副作用は、肝障害、肝機能異常、真菌血症、幻覚、意識レベルの低下、脳梗塞、浮動性めまい、視力障害、悪心等であった。

申請者は、スケドスポリウム症に関する調査における本剤の安全性について、以下のとおり説明している。

重篤な副作用について、副作用を発現した症例は、いずれも中等度以上の重症な感染症（全身性の皮膚スケドスポリウム症、スケドスポリウム血症）に罹患しており、複数の合併症もあったことから、これらの影響も考えられ、本剤との因果関係を評価することは困難であった。

以上に基づき、スケドスポリウム症に対する本剤の安全性について、臨床上問題となる特徴的な所見は認められておらず、特段の問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、スケドスポリウム症に対する本剤の安全性について、現時点で特段の問題は認められていないと考える。

3-2 有効性

有効性解析対象症例は、収集された13例から再調査不能1例、判定不能1例を除く、11例とされた。有効性の評価については、臨床症状、画像診断・内視鏡検査、真菌学的検査、血清学的検査等から2段階3区分（有効、無効、判定不能）で担当医師により評価され、「有効」と評価された症例が「有効例」とされた。有効率（有効例数/有効性解析対象症例数）は、54.5%（6/11例）であった。最終診断名がスケドスポリウム血症であった3例は全て「無効」と評価され、その他のスケドスポリウム症では、肺スケドスポリウム症及び角膜感染症各1例は「無効」、皮膚下潰瘍（足趾部）、皮下潰瘍（左下肢）、肺スケドスポリウム症、頭蓋底骨髄スケドスポリウム症、皮膚スケドスポリウム症（全身性）及び皮膚感染症（皮膚深在性真菌症）各1例は「有効」と評価された。また、真菌学的効果は、直接鏡検、組織病理学的検査、血液培養、培地培養等の真菌学的検査結果から、5段階6区分（消失、推定消失、減少、不変、増加、判定不能）で担当医師により評価され、消失症例数と推定消失症例数の合計の、判定不能例を除いた真菌学的効果判定症例数に占める割合が菌消失率とされた。菌消失率は33.3%（2/6例）であり、その内訳は、スケドスポリウム血症が0%（0/1例）、その他のスケドスポリウム症（肺スケドスポリウム症、角膜感染症、皮膚下潰瘍（足趾部）、皮下潰瘍（左下肢）及び皮膚感染症（皮膚深在性真菌症）各1例）40.0%（2/5例）であった。

また、特別な背景を有する患者については、高齢者は8例収集され有効率は62.5%（5/8例）であった。腎機能障害を有する症例は6例収集され、有効率は50.0%（3/6例）であった。肝機能障害を有する症例は2例であり、いずれも無効であった。

申請者は、スケドスポリウム症に対する本剤の有効性について、以下のとおり説明している。

収集された 11 例中、有効性が「無効」と評価された 5 例について、4 例は本剤投与前より重症であり、スケドスポリウム症の治療の困難な状態でもあったことから、本結果をもって本剤の有効性を否定する結果ではないと考える。収集された症例数は少ないものの、本剤のスケドスポリウム症に対する有効性について特記すべき事項はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、スケドスポリウム症に対する本剤の有効性について、患者背景により影響を受ける可能性はあるが、現時点で有効性を否定する情報は認められていないと考える。

4. 特定使用成績調査（適応真菌の薬剤感受性調査⁸⁾）の概要

申請者は、適応真菌の臨床分離株の本薬に対する感受性について、以下のとおり説明している。

Fusarium 属及び一部の *Candida* 属で本薬に対する感受性の低い菌株が認められたが、3 回目（平成 21 年 9 月から平成 22 年 8 月まで）の薬剤感受性調査において収集された臨床分離株計 330 株に対する本薬の最小発育阻止濃度（MIC）測定結果を、1 回目（平成 17 年 9 月から平成 18 年 8 月まで）の結果と比較したところ、90%最小発育阻止濃度（MIC₉₀）が 2 管以上上昇した菌種・菌属はなく⁹⁾、本薬に対する感受性に顕著な低下は認められなかった。

以上より、本薬に対する感受性について現時点で耐性化傾向は認められていないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、適応真菌の本薬に対する感受性について、現時点で耐性化の傾向は認められていないと考える。なお、一部の菌種において本薬に対する感受性が低い菌株が確認されていることから、今後も感受性の推移には留意すべきと考える。

5. 血漿中本薬濃度測定に関する検討

本剤の承認時、日本人の用法・用量については更なる検討が必要と判断されたことから、以下の承認条件が付与されている。

「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。」

申請者は、この対応について、以下のとおり説明している。

使用成績調査 177 例、特定使用成績調査（スケドスポリウム症に関する調査）5 例の計 182 例において血漿中本薬濃度測定が行われ、これらの症例のうち、採血時間が特定できなかった 20 例を除いた 162 例について、国内第Ⅲ相試験の被験者における母集団パラメータを用いて、ベイズ推定により、個々の症例における本薬の血漿中トラフ濃度を推定した。推定した血漿中トラフ濃度（以下、「推定トラフ濃

⁸⁾ 調査対象菌種: *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida lusitanae*, *Cryptococcus neoformans*, *Fusarium* 属、*Scedosporium* 属。最小発育阻止濃度（MIC）は Clinical and Laboratory Standards Institute の M-27-A2 法（酵母様真菌）又は M38-A 法（糸状菌）に準じた微量液体希釈法で測定された。

⁹⁾ *Fusarium* 属の 1 回目及び 3 回目の MIC₉₀（測定菌株数）は、8µg/mL（10 株）及び 16µg/mL 超（8 株）であったが、収集株数が少なく、厳密な比較は困難であると申請者は説明している。

度)を用いて、薬物動態/薬力学解析¹⁰⁾を行い、推定トラフ濃度と安全性及び有効性との関連について検討を行った。

安全性との関連については、162例中、契約違反2例、再調査不能4例の計6例を除いた156例を対象として検討した。推定トラフ濃度の平均(以下、「平均トラフ濃度」)別の有害事象、副作用、肝障害関連¹¹⁾有害事象及び肝障害関連副作用の発現割合を検討した結果、以下の表2のとおり、平均トラフ濃度が3.0µg/mL以上3.5µg/mL未満の症例で、各事象の発現割合は他の濃度の症例と比較して高かったが、平均トラフ濃度と安全性との関連に一定の傾向は認められなかった。

表2 平均トラフ濃度と有害事象・副作用等発現割合

平均トラフ濃度 (µg/mL)	有害事象	副作用	肝障害関連有害事象	肝障害関連副作用
1.0未満	44.8% (13/29例)	21.7% (5/23例)	10.0% (2/20例)	10.0% (2/20例)
1.0以上1.5未満	22.2% (4/18例)	16.7% (3/18例)	0% (0/15例)	0% (0/16例)
1.5以上2.0未満	30.8% (4/13例)	15.4% (2/13例)	21.4% (3/14例)	14.3% (2/14例)
2.0以上2.5未満	56.3% (9/16例)	33.3% (5/15例)	23.5% (4/17例)	17.6% (3/17例)
2.5以上3.0未満	42.9% (6/14例)	28.6% (4/14例)	15.4% (2/13例)	7.7% (1/13例)
3.0以上3.5未満	88.9% (8/9例)	80.0% (8/10例)	63.6% (7/11例)	63.6% (7/11例)
3.5以上4.0未満	50.0% (6/12例)	25.0% (3/12例)	23.1% (3/13例)	23.1% (3/13例)
4.0以上4.5未満	70.0% (7/10例)	50.0% (5/10例)	54.5% (6/11例)	44.4% (4/9例)
4.5以上5.0未満	33.3% (3/9例)	27.3% (3/11例)	27.3% (3/11例)	27.3% (3/11例)
5.0以上5.5未満	50.0% (2/4例)	33.3% (1/3例)	25.0% (1/4例)	25.0% (1/4例)
5.5以上	60.0% (12/20例)	38.5% (10/26例)	37.0% (10/27例)	35.7% (10/28例)
不明 ¹²⁾	100% (2/2例)	100% (1/1例)	— (0/0例)	— (0/0例)

また、有効性との関連については、162例中有効性解析対象除外症例67例を除いた95例(有効77例、無効18例)を対象として検討した。

平均トラフ濃度別の有効率は、1µg/mL未満76.9%(10/13例)、1µg/mL以上2.0µg/mL未満92.9%(13/14例)、2.0µg/mL以上3.0µg/mL未満87.5%(14/16例)、3.0µg/mL以上4µg/mL未満89.5%(17/19例)、4.0µg/mL以上5.0µg/mL未満72.7%(8/11例)、5.0µg/mL以上6.0µg/mL未満60.0%(6/10例)、6.0µg/mL以上75.0%(9/12例)であり、平均トラフ濃度と有効性との関連に一定の傾向は認められなかった。

また、有効例(77例)と無効例(18例)の平均トラフ濃度の平均値±標準偏差は、それぞれ3.293±2.106µg/mL及び4.601±3.571µg/mLであった。また、無効例18例中9例において平均トラフ濃度が4.5µg/mL以上と高値であったが、これらの症例は、いずれも複合感染や肺炎等の合併症を有する難治例であり、十分な有効性が得られなかった可能性が考えられた。

以上より、安全性について、平均トラフ濃度別の有害事象、副作用、肝障害関連有害事象の発現割合、肝障害関連副作用の発現割合及び有効性に一定の傾向が認められておらず、本薬の至適血中濃度を明らかにすることは困難であった。ただし、用法・用量については、現行の用法・用量で一定の有効性が認められ、安全性においても特段問題となる点は認められていないことから(2-2 安全性、2-3 有効性の項参照)、用法・用量を見直す必要はないと考える。

¹⁰⁾薬力学パラメータは、肝障害関連の有害事象、肝障害関連の副作用又は全副作用の発現、有効性と設定され、薬物動態パラメータは、本薬の平均トラフ濃度と設定された。安全性の検討(肝障害関連の有害事象、肝障害関連の副作用又は全副作用の発現)で用いる平均トラフ濃度は、有害事象/副作用発現症例については、発現前の1週間の推定トラフ濃度の平均値、非発現症例については、全投与期間の推定トラフ濃度の平均値が用いられた。いずれも投与開始後2回の推定トラフ濃度については、平均の計算から除外されたが、有害事象/副作用発現症例で投与開始後2回の血中濃度測定以内で有害事象/副作用が発現している症例では、発現日翌日の最初の推定トラフ濃度が用いられた。有効性の検討では、安全性の検討と同様に投与開始後2回の推定トラフ濃度については平均の計算から除外された。

¹¹⁾SMQ(肝障害)より抽出。

¹²⁾初発有害事象及び副作用発現日が不明であったため、発現前1週間の平均値が集計できず平均血漿中トラフ濃度は不明とされた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

また、機構は、本薬の血中濃度と安全性及び有効性との関連について、以下のように考える。

申請者による検討の結果、使用成績調査及び特定使用成績調査（スケドスポリウム症に関する調査）での血漿中本薬濃度測定結果に基づき推定された、本薬の平均トラフ濃度と安全性及び有効性との間に一定の傾向は認められず、本薬の至適血中濃度を明らかにすることは困難であった。しかしながら、現行の用法・用量で一定の有効性が認められ、安全性においても特段問題となる点は認められていない。また、本剤による治療にあたっては、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで本剤を使用することが、本剤の添付文書の「警告」の項で注意喚起されており、今後も引き続き、医療機関において本剤が適正に使用されることが期待される。このため、用法・用量を現時点で見直す必要はない。ただし、本薬の血漿中濃度はばらつきが大きく、肝機能障害等の副作用が一定の割合で認められていることから、本薬の血漿中濃度を測定し、必要に応じて用量調節することには患者の安全確保の観点から意義がある。このため、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、既に記載されているとおり、投与期間中は本薬の血中濃度モニタリングを実施することが望ましいと考える。

なお、承認条件への対応については、10. 承認条件についての項で記載する。

6. 副作用及び感染症

再審査期間中に、機構へ報告された重篤な副作用は 486 例 772 件（外国症例を除く）[使用成績調査から 28 例 33 件、特定使用成績調査から 4 例 16 件、自発報告（文献、学会報告含む）から 454 例 723 件] であり、感染症報告はなかった。未知副作用¹³⁾ は 414 例 600 件あり、このうち未知重篤副作用は 262 例 398 件認められ、5 件以上集積したものは、幻覚 37 件、幻視 21 件、薬物相互作用、譫妄各 15 件、抗利尿ホルモン不適合分泌 14 件、低ナトリウム血症 9 件、幻聴、食欲減退、浮動性めまい各 8 件、悪心 7 件、間質性肺疾患、低血糖症各 6 件、嘔吐、高カリウム血症、失見当識、落ち着きのなさ各 5 件であった。未知重篤副作用の転帰は、死亡 55 件、後遺症 2 件、未回復 29 件、不明 34 件以外は回復又は軽快であった。上記も含め転帰死亡例は、61 例 62 件あり、その内訳は、間質性肺疾患が 6 件、肝機能検査異常が 4 件、敗血症、肺炎、意識変容状態及び腎不全が各 3 件、敗血症性ショック、低血糖症、心肺停止、心不全、肺塞栓症、及び急性腎不全が各 2 件、アスペルギルス症、関節膿瘍、気管支肺アスペルギルス症、気道感染、偽膜性大腸炎、真菌血症、接合真菌症、全身性カンジダ、好中球減少症、無顆粒球症、譫妄、てんかん、脳血管障害、脳梗塞、脳症、心室細動、心室性頻脈、誤嚥性肺炎、咯血、巨大結腸、嘔吐、肝機能異常、肝障害、肝不全、腎機能障害、腎障害、突然死、血中クレアチニン増加及び白血球数減少が各 1 件であった。

申請者は、再審査期間中に収集された副作用の発現状況から本剤の安全対策について、以下のとおり説明している。

未知副作用のうち、本剤との因果関係が否定できない国内症例の集積があったことから、添付文書の

¹³⁾ 幻覚、幻視、抗利尿ホルモン不適合分泌、幻聴、食欲減退、浮動性めまい、悪心、高カリウム血症及び嘔吐については、既に添付文書の「その他の副作用」の項にて注意喚起されているが、重篤な事象の発現は予測できないため、未知副作用として報告されている。間質性肺疾患、意識変容状態、腎不全、低血糖症、急性腎不全、偽膜性大腸炎、好中球減少症、無顆粒球症、心室細動、心室性頻脈、心不全、咯血、嘔吐、腎機能障害、腎障害、血中クレアチニン増加及び白血球数減少については、既に添付文書に記載し、注意喚起を行っているが、致命的な転帰となるおそれがある旨が記載されていないため、未知副作用として報告されている。

「重大な副作用」の項へ追記し注意喚起を行ったものは、「横紋筋融解症」（平成 21 年 3 月）、「間質性肺疾患」（平成 23 年 9 月）、「低血糖症」（平成 24 年 7 月）であり、「その他の副作用」の項へ追記したものは、「低ナトリウム血症」（平成 23 年 9 月）であった。転帰死亡症例及びその他の事象については、原疾患、併用薬、合併症の影響又は情報不足のため、本剤との因果関係が明確と判断できる症例は認められなかったことから、現時点で新たな対応の必要はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められていないと判断する。

7. 相互作用

再審査期間中に、他剤との相互作用が疑われたものは 107 例 108 件であった。主な併用薬剤は、タクロリムス水和物 52 件、シクロスポリン 11 件、ワルファリンカリウム 9 件、オキシコドン塩酸塩 9 件、グリメピリド 3 件、グリベンクラミド 2 件であった。

申請者は、これらについて、以下のとおり説明している。

主な併用薬剤として報告されたタクロリムス水和物、シクロスポリン、ワルファリンカリウム及びオキシコドン塩酸塩との相互作用については、既に添付文書の「相互作用（併用注意）」の項にて注意喚起している。また、グリメピリド、グリベンクラミドを含め、他の併用薬については血中濃度測定等の客観的データがなく、併用により早急な対応が必要と考えられる副作用発現も認められなかったことから今後も関連の情報収集を行い適切に対応する。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、相互作用について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められていないと判断する。

8. 措置報告

本剤については、平成 25 年 5 月時点で、海外では米国、カナダ、英国、フランスを始め約 100 カ国で承認・販売されている。本邦を含め、再審査期間中に、緊急安全性情報の配布、出荷停止等の重大な措置がとられた国はなかった。また、海外における措置報告として 24 件が機構へ報告されており、全て安全性についての報告であった。

申請者は、これらの措置報告について、以下のとおり説明している（報告内容に重複あり）。

13 件は、主に他剤・食品との相互作用について、海外添付文書及び CCDS の改訂等の報告であり、これらに基づき添付文書の「相互作用（併用注意）」の項にセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品（平成 18 年 6 月）、経口避妊薬（ノルエチステロン・エチニルエストラジオール）（平成 19 年 3 月）、フェンタニル（平成 20 年 5 月）、イブプロフェン、ジクロフェナク、オキシコドン塩酸塩（平成 21 年 3 月）及びメサドン塩酸塩（平成 25 年 6 月）をそれぞれ追記した。その他は、既に添付文書に注意喚起済であるものや根拠情報不足であることから、今後も引き続き情報収集を行い、適切に対応する。

9 件は、副作用（視覚障害、心疾患、膵炎、肝障害、偽性ポルフィリン症、骨膜炎、低ナトリウム血

症及び末梢性ニューロパチー) について、海外添付文書及び CCDS 等の改訂が行われた報告であり、本邦においては、視覚障害について、既に添付文書の「警告」の項に本剤投与中の視覚障害等の眼症状について注意喚起を行っていたが、本剤投与中止後も視覚障害等の眼症状が持続することがあるため、その旨を新たに「警告」及び「重要な基本的注意」の項に追記し、更なる注意喚起を行なった(平成 21 年 3 月)。また、因果関係が否定できない国内外症例集積等を受け「偽性ポルフィリン症」(平成 22 年 6 月)、「低ナトリウム血症」(平成 23 年 9 月)、「骨膜炎」(平成 24 年 7 月) 及び「末梢性ニューロパチー」(平成 25 年 6 月) を添付文書の「その他の副作用」の項に追記した。心疾患、膵炎、肝障害については既に添付文書において関連記載があるため特段の対応は行っていない。

7 件は、皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫発生リスクに関連した報告であり、本邦においては、添付文書の「その他の注意」の項にこれらの内容について追記した(平成 22 年 6 月)。

2 件は、CCDS 改訂に基づくものであるが、1 件は小児への用法・用量についての内容、もう 1 件は、既に添付文書の「重要な基本的注意」の項にて既に注意喚起済の静注用製剤の投与速度に関する内容であった。なお、「小児」の用法・用量については、本邦で、平成 26 年 9 月に承認を取得した。

2 件は、外国における回収情報であり、いずれも本剤の製造業者とは異なり、本邦では流通していない製品についての情報であるため特段の対応は行っていない。

以上より、特段の対応の必要はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められていないと判断する。

9. 研究報告

再審査期間中に、機構に報告された研究報告は 30 件であり、全て安全性についての報告であった。

申請者は、これらの研究報告について、以下のとおり説明している。

18 件は、他剤・食品と本剤との相互作用についてであり、これらの報告に基づき、添付文書の「相互作用(併用注意)」の項に、セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品、経口避妊薬(ノルエチステロン・エチニルエストラジオール)、ゾルピデム(平成 19 年 10 月)、フェンタニル、ジアゼパム(平成 20 年 5 月)、イブプロフェン、ジクロフェナク、オキシコドン塩酸塩及びメサドン塩酸塩をそれぞれ追記した(他の成分の追記年月日は上記 8. 措置報告の項に記載)。

7 件は、本剤の血中濃度と肝代謝酵素の遺伝子多型、また、視覚障害を含む神経系障害や肝機能障害との関連についての報告である。添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項において肝障害、視覚障害、幻覚、幻聴、幻視等の発現について注意喚起を行っており、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項では血中濃度モニタリングの実施、「慎重投与」の項では重度の肝機能低下患者における定期的な検査の実施を記載している。さらに、本剤は主に CYP2C19 により代謝されること、及び CYP2C19 には遺伝子多型が存在することについて既に添付文書の「相互作用」及び「薬物動態」の項に記載し、「その他の注意」の項では本剤の血中濃度と肝機能障害発生の関連についての情報を記載している。以上より、新たな対応は不要と判断したが、今後も同様の情報収集に努め、適切に対応する。

5 件は、いずれも外国において、肺移植患者における本剤の使用により皮膚癌(扁平上皮癌)の発生リスクが増加したとの報告である。皮膚扁平上皮癌に関しては、CCDS 改訂及び外国における症例の集

積に基づき、添付文書の「その他の注意」の項に本剤投与後に皮膚扁平上皮癌が発生したとの報告がある旨を記載した（平成22年6月、措置報告と併せて追記）。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、研究報告について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められていないと判断する。

10. 承認条件について

本剤は承認時に以下の承認条件が付与されている。

「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。」

申請者は、承認条件への対応について、以下のとおり説明している。

使用成績調査及び特定使用成績調査（スクエドスポリウム症に関する調査）で血漿中本薬濃度が測定された症例について、本薬の血中濃度と安全性及び有効性の関連から至適血中濃度を検討し、その上で、現行の用法・用量を見直す必要性について検討した。

安全性と血漿中本薬濃度については、肝障害関連事象を発現した症例における血漿中本薬濃度が発現しなかった症例よりも高かったが、平均トラフ濃度別の安全性に一定の傾向は認められなかった。また、有効性と血漿中本薬濃度についても、明確な関連は認められず、本薬の至適血中濃度を明らかにすることは困難であった（5. 血漿中本薬濃度測定に関する検討の項参照）。

しかしながら、現行の用法・用量で一定の有効性が認められ、安全性において特段問題となる点は認められなかったことを踏まえると（2-2 安全性、2-3 有効性の項参照）、現時点で、現行の用法・用量を見直す必要はないと考える。

機構は、承認条件への対応について、以下のように考える。

申請者による検討の結果、使用成績調査及び特定使用成績調査（スクエドスポリウム症に関する調査）での血漿中本薬濃度測定結果に基づき推定された、本薬の平均トラフ濃度と安全性及び有効性との間に一定の傾向は認められず、本薬の至適血中濃度を明らかにすることは困難であった。しかしながら、現行の用法・用量で一定の有効性が認められ、安全性において特段問題となる点は認められていないことから、現行の用法・用量の見直しが必要な状況にはないとする申請者の説明には一定の合理性があると判断することは可能である。また、本剤による治療にあたっては、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで本剤を使用することが、本剤の添付文書の「警告」の項で注意喚起されており、今後も引き続き、医療機関において本剤が適正に使用されることが期待される。

以上を踏まえ、現行の用法・用量を現時点で見直す必要性はないと判断する。また、現行の用法・用量において本薬の平均トラフ濃度と安全性及び有効性との間に一定の傾向は認められず、至適血中濃度を特定することは困難であることが判明したことから、引き続き至適濃度に関する情報収集を行う必要性は低いと考え、承認条件は満たされたものと判断する。ただし、本薬の血漿中濃度はばらつきが大きく、肝機能障害等の副作用が一定の割合で認められていることから、本薬の血漿中濃度を測定し、必要に応じて用量調節することには患者の安全確保の観点から意義がある。このため、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、既に記載されているとおり、投与期間中の本薬の血中濃度モニタリン

グを実施することが望ましいと考える。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上